

Organización CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-12819

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE IMIDAZOPIRIDINAS COMO LIGANDOS DEL
RECEPTOR DE CANNABINOIDES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED.

A G L K 31/4547 ; 31/5377

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 ONN. Inglaterra

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 8 de febrero de 2008

P2008/000013

SS

OlarteRaisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-012819- -00000-0000

Fecha: 2008-02-08 16:28:35
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 NUECREACIONI
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 146**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE****PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL****P2008/000013****SOLICITUD DE:**

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: GLAXO GROUP LIMITEDDirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONNNacionalidad o Domicilio: BRITANICALugar de Constitución: INGLATERRA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

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

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/007812Fecha Agosto 7, 2006Publicación Internacional No. WO 2007/017237Fecha Febrero 15, 2007

6

Título (54) DERIVADOS DE IMIDAZOPIRIDINAS COMO LIGANDOS DEL
RECEPTOR DE CANNABINOIDES

7

Clasificación Internacional (51) C07D 471/02, A61K 31/4545, A61K 31/5377, A61K 31/437,
A61P 29/00

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GBGB

(32) Fecha

Agosto 9, 2005Noviembre 29, 2005

(31) Número de Solicitud

0516380.30524324.1

9

Comprobante de pago No. 08 - 8,806**Fecha Febrero 1, 2008**

0

ANEXOS

☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. **06-018.321**

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. **Declaración bajo la Regla 4.17 del PCT.**
Declaraciones.

☐

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

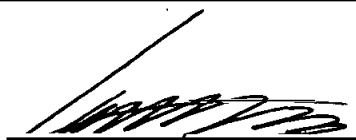
1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2006/007812

ANDREW JOHN EATHERTON

New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

GERARD MARTIN PAUL GIBLIN

New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

WILLIAM LEONARD MITCHELL

New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

ALAN NAYLOR

New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

LEE WILLIAM PAGE

New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

MARTIN SWARBRICK

New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

JENNIFER ANNE SWEETING

New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

PCT/EP/2006/007812

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-012819- -00000-0000

Fecha: 2008-02-08 16:28:35 Dep. 2020 NUECREACION I
Tra. 11 PATENTE I II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 146

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 8,806
FECHA : FEBRERO 1 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2661940	01/02/2008	11,577,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C

Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 de

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

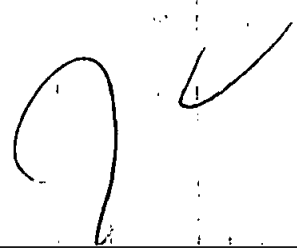
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy vece de agosto del año dos mil tres.


JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



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 James Kerr Milligan
a été signé par

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

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

5. at London/à Londres
6. the/le 14 August 2003

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

8. Number/sous No G229474

9. Stamp: timbre:
10. Signature: J. Garbrah



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.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana**

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

Poder

El suscrito,

Glaxo Group Limited

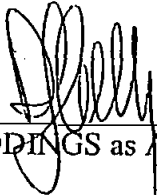
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R.**

Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María

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

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England

PCT

Corporate IP Received BRENTFORD	
16 OCT 2006	
From the INTERNATIONAL BUREAU	
ATTY: <i>[Signature]</i>	ADMIN. <i>[Signature]</i>
IPM: <i>[Signature]</i>	ON: <i>[Signature]</i>
ATTY CHECKED/FILE	KNIGHT

NOTIFICATION RELATING TO
DECLARATION MADE UNDER PCT RULE 4.17

(PCT Rules 26ter and 48.2(a)(x)
and Administrative Instructions, Section 419)

Lucie, Viktoria
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property (CN925.1)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 06 October 2006 (06.10.2006)	
Applicant's or agent's file reference LVK/PB61554	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2006/007812	International filing date (day/month/year) 07 August 2006 (07.08.2006)
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al	

1. The applicant is hereby notified of the following regarding the declaration indicated below in respect of

GLAXO GROUP LIMITED et al. :

- (i) ☐ declaration as to the identity of the inventor (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(i) and Section 211)
- (ii) ☒ declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for or be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii) and Section 212)
- (iii) ☒ declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim priority of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii) and Section 213)
- (iv) ☒ declaration of inventorship (for the purposes of the designation of the United States of America) (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv) and Section 214)
- (v) ☐ declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty (Rules 4.17(v) and 51bis.1(a)(v) and Section 215)

2. ☒ Addition or correction of the declaration within the time limit under Rule 26ter.1.

The added or corrected declaration was received on 25 September 2006 (25.09.2006) , which was within the time limit under Rule 26ter.1.

Any declaration referred to under items 1(i) to (v), whether or not the declaration complies with Rule 4.17, will be published as part of the international application pursuant to Rule 48.2(a)(x).

3. ☐ Failure to add or correct the declaration within the time limit under Rule 26ter.1.

The declaration was received on which was after the expiration of the time limit under Rule 26ter.1; therefore, that declaration, as added or corrected, referred to under items 1(i) to (v) will not be published as part of the international application, and any signed declaration referred to under item 1(iv) is attached. Such declaration should be submitted by the applicant directly to the designated Office(s) concerned.

4. The applicant's attention is drawn to Rule 51bis.2 which provides that the designated Office shall not, unless it may reasonably doubt the veracity of the declaration concerned, require any document or evidence relating to the subject matter of any declaration complying with Rule 4.17(i) to (iv) which is contained in the request or submitted to the International Bureau or directly to the designated Office. Note, however, that Rule 51bis.2 may not apply in respect of certain States. For further information, see Notes to the request form, Box No. VIII.

5. A copy of this notification is being sent to the receiving Office and the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Lombardi Tamira Facsimile No. +41 22 338 89 75 Telephone No. +41 22 338 99 65
---	---

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii)). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. PCT/EP2006/007812

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

- (i) transfer of entitlement from inventors **Andrew John EATHERTON, Gerard Martin Paul GIBLIN, William Leonard MITCHELL, Alan NAYLOR, Lee William PAGE, Martin SWARBRICK and Jennifer Anne SWEETING** to GlaxoSmithKline Services Unlimited by way of employment contract
- (ii) an assignment from GlaxoSmithKline Services Unlimited to Glaxo Group Limited dated 22 September 2006

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

Form PCT/RO/101 (declaration sheet (ii)) (March 2001; reprint January 2003)

See Notes to the request form

Box No. VIII(iii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO CLAIM PRIORITY

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 213; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII(iii) and 51*bis*.1(a)(iii)

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51*bis*.1(a)(iii)):

in relation to international application No. PCT/EP2006/007812

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to claim priority of earlier application No. *GB 0516380.3* and *GB 0524324.1* filed in the United Kingdom by virtue of the following:

- (i) transfer of entitlement from inventors **Andrew John EATHERTON, Gerard Martin Paul GIBLIN, William Leonard MITCHELL, Alan NAYLOR, Lee William PAGE, Martin SWARBRICK and Jennifer Anne SWEETING** to GlaxoSmithKline Services Unlimited by way of employment contract
- (ii) an assignment from GlaxoSmithKline Services Unlimited to Glaxo Group Limited dated 22 September 2006

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(iii)".

Form PCT/RO/101 (declaration sheet (iii)) (March 2001; reprint January 2003)

See Notes to the request form

Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv))

for the purposes of the designation of the United States of America:

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This application is directed to international application No. PCT/EP2006/007812 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter).

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Application," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications: _____

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. §1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part.

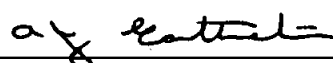
I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name: Andrew John EATHERTON

Residence: Harlow, Essex, GB
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P O Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709

Citizenship: British

Inventor's Signature: 
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

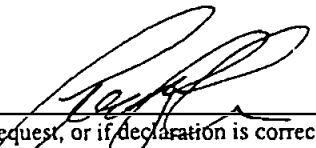
Date: 13/09/2006
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Name: Gerard Martin Paul GIBLIN

Residence: Harlow, Essex, GB
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P O Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709

Citizenship: British

Inventor's Signature: 
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

Date: 13/09/2006
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

If the space is insufficient in any of Boxes Nos. VIII(I) to (v) to furnish all the information, including in the case where more than two inventors are to be named in Box No. VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No. VIII" (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient. If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration. If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

13

Name: William Leonard MITCHELL

Residence: Harlow, Essex, GB

(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P O Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709

Citizenship: British

Inventor's Signature: W.L. Mitchell
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

Date: 13 September 2006
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Name: Alan NAYLOR

Residence: Harlow, Essex, GB

(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P O Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709

Citizenship: British

Inventor's Signature: A. Naylor
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

Date: 13/9/06
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Name: Lee William PAGE

Residence: Harlow, Essex, GB

(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P O Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709

Citizenship: British

Inventor's Signature: Lee Page
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

Date: 13th September 2006
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

☒ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(iv)".

Form PCT/RO/101 (continuation sheet for declaration) (March 2001; reprint January 2003) See Notes to the request form

If the space is insufficient in any of Boxes Nos. VIII(I) to (v) to furnish all the informatino, including in the case where more than two inventors are to be named in Box No. VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No. VIII " (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient. If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration. If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

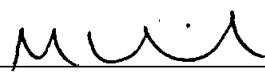
Name: Martin SWARBRICK

Residence: Harlow, Essex, GB

(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P O Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709

Citizenship: British

Inventor's Signature: 
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

Date: 13th September 2006
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

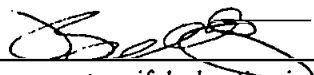
Name: Jennifer Anne SWEETING

Residence: Harlow, Essex, GB

(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P O Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709

Citizenship: British

Inventor's Signature: 
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

Date: 13th September 06
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 February 2007 (15.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/017237 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 471/02 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

SWEETING, Jennifer, Anne [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB).

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/007812

(74) Agent: KNIGHT, Lucie, Viktoria; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(22) International Filing Date: 7 August 2006 (07.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0516380.3 9 August 2005 (09.08.2005) GB
0524324.1 29 November 2005 (29.11.2005) GB

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

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): EATHERTON, Andrew, John [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). GIBLIN, Gerard, Martin, Paul [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). MITCHELL, William, Leonard [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). NAYLOR, Alan [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). PAGE, Lee, William [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). SWARBRICK, Martin [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB).

(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, LV, 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).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report

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: IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVES AS CANNABINOID RECEPTOR LIGANDS

(57) Abstract: The present invention relates to novel imidazopyridine derivatives, pharmaceutical compositions containing these compounds and their use in the treatment of diseases, particularly pain, which diseases are caused directly or indirectly by an increase or decrease in activity of the cannabinoid receptor.

WO 2007/017237 A1

Compounds

The present invention relates to novel imidazopyridine derivatives, pharmaceutical compositions containing these compounds and their use in the treatment of diseases, particularly pain, which diseases are caused directly or indirectly by an increase or decrease in activity of the cannabinoid receptor.

Cannabinoids are a specific class of psychoactive compounds present in Indian cannabis (*Cannabis sativa*), including about sixty different molecules, the most representative being cannabinoil, cannabidiol and several isomers of tetrahydrocannabinol. Knowledge of the therapeutic activity of cannabis dates back to the ancient dynasties of China, where, 5,000 years ago, cannabis was used for the treatment of asthma, migraine and some gynaecological disorders. These uses later became so established that, around 1850, cannabis extracts were included in the US Pharmacopoeia and remained there until 1947.

Cannabinoids are known to cause different effects on various systems and/or organs, the most important being on the central nervous system and on the cardiovascular system. These effects include alterations in memory and cognition, euphoria, and sedation. Cannabinoids also increase heart rate and vary systemic arterial pressure. Peripheral effects related to bronchial constriction, immunomodulation, and inflammation have also been observed. The capability of cannabinoids to reduce intraocular pressure and to affect respiratory and endocrine systems is also well documented. See e.g. L.E. Hollister, Health Aspects of Cannabis, Pharmacological Reviews, Vol. 38, pp. 1-20, (1986). More recently, it was found that cannabinoids suppress the cellular and humoral immune responses and exhibit antiinflammatory properties. Wirth et al., Antiinflammatory Properties of Cannabichrome, Life Science, Vol. 26, pp. 1991-1995, (1980).

In spite of the foregoing benefits, the therapeutic use of cannabis is controversial, both due to its relevant psychoactive effects (causing dependence and addiction), and due to manifold side effects that have not yet been completely clarified. Although work in this field has been ongoing since the 1940's, evidence indicating that the peripheral effects of cannabinoids are directly mediated, and not secondary to a CNS effect, has been limited by the lack of receptor characterization, the lack of information concerning an endogenous cannabinoid ligand and, until recently, the lack of receptor subtype selective compounds.

The first cannabinoid receptor was found to be mainly located in the brain, in neural cell lines, and, only to a lesser extent, at the peripheral level. In view of its location, it was called the central receptor ("CB1"). See Matsuda et al., "Structure of a Cannabinoid Receptor and Functional Expression of the Cloned cDNA," Nature, Vol. 346, pp. 561-564 (1990). The second cannabinoid receptor ("CB2") was identified in the spleen, and was assumed to modulate the non psychoactive

effects of the cannabinoids. See Munro et al., "Molecular Characterization of a Peripheral Receptor for Cannabinoids," Nature, Vol. 365, pp. 61-65 (1993).

5 The foregoing indications and the preferential localization of the CB2 receptor in the immune system confirms a specific role of CB2 in modulating the immune and antiinflammatory response to stimuli of different sources.

The total size of the patient population suffering from pain is vast (almost 300 million), dominated by those suffering from back pain, osteo-arthritic pain and post-operative pain. Neuropathic pain (associated with neuronal lesions such as those induced by diabetes, HIV, herpes infection, or stroke) occurs with lower, but still substantial prevalence, as does cancer pain.

10 The pathogenic mechanisms that give rise to pain symptoms can be grouped into two main categories:

- those that are components of inflammatory tissue responses (Inflammatory Pain);
- those that result from a neuronal lesion of some form (Neuropathic Pain).

15 Chronic inflammatory pain consists predominantly of osteoarthritis, chronic low back pain and rheumatoid arthritis. The pain results from acute and on-going injury and/or inflammation. There may be both spontaneous and provoked pain.

There is an underlying pathological hypersensitivity as a result of physiological hyperexcitability and the release of inflammatory mediators which further potentiate this hyperexcitability. CB2 receptors are expressed on inflammatory cells (T cells, B cells,
20 macrophages, mast cells) and mediate immune suppression through inhibition of cellular interaction/ inflammatory mediator release. CB2 receptors may also be expressed on sensory nerve terminals and therefore directly inhibit hyperalgesia.

More recently, data suggests a role for CB2 receptor activation in the CNS. Until recently the CB2 receptor was thought to be restricted to the periphery, however emerging data suggests
25 inflammatory pain-mediated induction of CB2 receptor expression in rat spinal cord which coincides with the appearance of activated microglia (Zhang et. al., 2003). Furthermore CB2 receptor agonists have been shown to reduce mechanically evoked responses and wind-up of wide dynamic range neurones in spinal cord dorsal horn in animal models of inflammatory pain (Zhang et. al., 2003, Eur J. Neurosci. 17: 2750-2754, Nackley et. al., 2004, J. Neurophys. 92: 3562-3574,
30 Elmes et. al., 2004, Eur. J. Neurosci. 20: 2311-2320.)

The role of CB2 in immunomodulation, inflammation, osteoporosis, cardiovascular, renal and other disease conditions is now being examined.

Based on the foregoing, there is a need for compounds which have activity against the CB2 receptor. Thus, CB2 modulators are believed to offer a unique approach toward the
35 pharmacotherapy of immune disorders, inflammation, osteoporosis, renal ischemia and other pathophysiological conditions.

WO 04/018433, WO 04/018434, WO04/029027 and WO04/029026 (all in the name of Glaxo Group Limited) describe pyrimidine and pyridine derivatives useful in the treatment of diseases which are caused directly or indirectly by an increase or decrease in activity of the cannabinoid receptor.

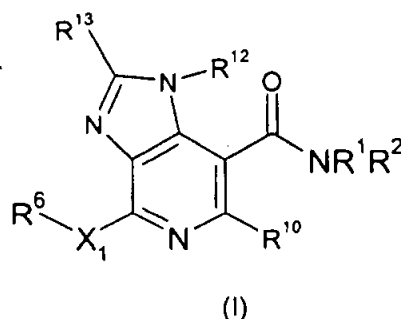
5 The present invention provides novel imidazopyridine derivatives of formula (I) and pharmaceutically acceptable derivatives thereof, pharmaceutical compositions containing these compounds or derivatives, and their use as CB2 receptor modulators, which are useful in the treatment of a variety of disorders.

10 The present invention further comprises a method for treating disease mediated by CB2 receptors in an animal, including humans, which comprises administering to an animal in need thereof an effective, non toxic, amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

15 In light of the fact that cannabinoids act on receptors capable of modulating different functional effects, and in view of the low homology between CB2 and CB1, a class of drugs selective for the specific receptor sub-type is desirable. The natural or synthetic cannabinoids currently available do not fulfil this function because they are active on both receptors.

In one embodiment the present invention includes compounds which are capable of selectively modulating the receptors for cannabinoids and therefore the pathologies associated with such receptors.

20 The invention provides compounds of formula (I):



25 wherein:

X_1 is NR^4 or O;

R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl and halosubstituted C_{1-6} alkyl;

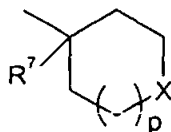
R^2 is hydrogen or $(CH_2)_m R^3$ where m is 0 or 1;

30 or R^1 and R^2 together with N to which they are attached form an optionally substituted 4- to 8- membered non-aromatic heterocyclyl ring;

R^3 is a 4- to 8- membered non-aromatic heterocyclyl group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a straight or branched C_{1-10} alkyl, a C_{2-10} alkenyl, a C_{3-8} cycloalkenyl, a C_{2-10} alkynyl, a C_{3-8} cycloalkynyl or phenyl group, any of which can be unsubstituted or substituted, or R^5 ;

R^4 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, halosubstituted C_{1-6} alkyl,
5 $COCH_3$ and SO_2Me ;

R^5 is



wherein p is 0, 1 or 2, and X is CH_2 , O, S, or SO_2 ;

R^6 is unsubstituted or substituted phenyl, unsubstituted or substituted C_{3-6} cycloalkyl or an
10 unsubstituted or substituted 4- to 8- membered non-aromatic heterocyclyl ring;

R^7 is OH, C_{1-6} alkoxy, $NR^{8a}R^{8b}$, $NHCOR^9$, $NHSO_2R^9$ or $SOqR^9$;

R^{8a} is H or C_{1-6} alkyl;

R^{8b} is H or C_{1-6} alkyl;

R^9 is C_{1-6} alkyl;

15 R^{10} is hydrogen, substituted or unsubstituted (C_{1-6}) alkyl or chloro;

R^{12} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^{13} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

q is 0, 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable derivatives thereof .

20 In one embodiment R^1 is hydrogen.

In one embodiment R^2 is $(CH_2)_mR^3$ where m is 0 or 1.

In one embodiment X_1 is NR^4 .

In one embodiment X_1 is O.

When R^3 or R^6 are independently selected from a non-aromatic heterocyclyl group, the ring
25 may contain 1, 2, 3, or 4 hetero atoms. In one embodiment the hetero atoms are selected from oxygen, nitrogen or sulphur. Examples of 4- membered groups are 2- or 3- azetidiny, oxetanyl, thioxetanyl, thioxetanyl-s-oxide and thioxetanyl-s,s-dioxide. Examples of 5- membered heterocyclyl groups in this instance include dioxolanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiophenyl-s,s-dioxide and tetrahydrothiophenyl-s-oxide.
30 Examples of 6-membered heterocyclyl groups are morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothiopyranyl-s,s-dioxide, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl-s,s-dioxide, tetrahydropyridinyl, dioxanyl, tetrahydrothiopyran-1,1-dioxide and tetrahydrothiopyran-1-oxide. Examples of a 7- membered heterocyclyl ring are azapine or oxapine. Examples of 8- membered groups are azacyclooctanyl, azaoxacyclooctanyl or azathiacyclooctanyl,

oxacyclooctanyl, thiacyclooctanyl and azathiacyclooctanyl-s-oxide, azathiacyclooctanyl-s,s-dioxide, thiacyclooctanyl-s,s-dioxide, and thiacyclooctanyl-s-oxide.

In one embodiment R^3 is an unsubstituted or substituted C_{1-6} alkyl group.

In one embodiment R^4 is C_{1-6} alkyl or hydrogen, for example methyl or hydrogen.

5 In one embodiment R^4 is hydrogen.

When R^1 and R^2 taken together with the N to which they are attached form an optionally substituted non-aromatic heterocyclyl ring the ring may optionally contain 1, 2, 3 or 4 further hetero atoms. The ring may be saturated or unsaturated. In one embodiment the further hetero atoms are selected from oxygen, nitrogen or sulphur. An example of a 4- membered heterocyclyl ring is azetidiny. Examples of a 5- membered heterocyclyl ring are pyrrolidiny and pyrazolidiny. Examples of 6-membered heterocyclyl rings are morpholiny, piperaziny, piperidiny, tetrahydropyridiny, thiomorpholine-s,s-dioxide, thiomorpholiny and thiomorpholiny-s-oxide. Examples of a 7- membered heterocyclyl ring are azapine or oxapine. Examples of 8-membered heterocyclyl rings are azacyclooctanyl, azaoxacyclooctanyl or azathiacyclooctanyl.

15 In one embodiment, R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form a morpholiny, pyrrolidiny or piperidiny ring. In another embodiment, R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form a morpholiny ring.

In one embodiment R^6 is an unsubstituted or substituted phenyl.

In one embodiment R^7 is OH.

20 In one embodiment R^{10} is hydrogen.

In one embodiment R^{12} is methyl or hydrogen. In another embodiment R^{12} is methyl.

In one embodiment R^{13} is methyl or hydrogen. In another embodiment R^{13} is hydrogen.

When R^6 is substituted, it may be substituted by 1, 2 or 3 substituents, the substituent or substituents may be selected from: C_{1-6} alkyl, halosubstituted C_{1-6} alkyl e.g. trifluoromethyl, C_{1-6} alkoxy, a hydroxy group, a cyano group, halo, a C_{1-6} alkyl sulfonyl group, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{COOH}$, halosubstituted C_{1-6} alkoxy e.g. trifluoromethyloxy and $\text{SO}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ wherein R^{8a} and R^{8b} are as defined above.

In one embodiment R^6 is substituted by 1 or 2 substituents.

30 In one embodiment R^6 is substituted by substituents selected from halo, cyano, methyl, trifluoromethyl, methoxy and trifluoromethoxy.

In one embodiment R^6 is substituted by halo, for example chloro. In another embodiment R^6 is 3-chlorophenyl.

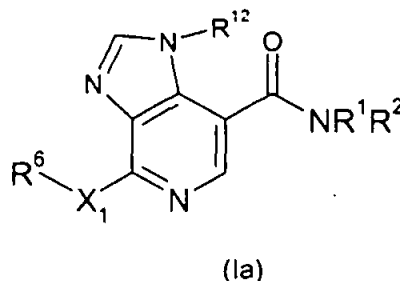
35 When R^1 and R^2 together with N to which they are attached form a 4- to 8- membered non-aromatic heterocyclyl ring which is substituted, or when R^3 is substituted, the substituent or substituents may be selected from: C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, a hydroxy group, halosubstituted C_{1-6} alkyl e.g. trifluoromethyl, halosubstituted C_{1-6} alkoxy e.g. trifluoromethyloxy, a cyano group, halo

or a sulfonyl group, methylsulfonyl, $\text{NR}^{\text{8a}}\text{R}^{\text{8b}}$, CONH_2 , NHCOCH_3 , $(=\text{O})$, COOH , CONHCH_3 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ and NHSO_2CH_3 , wherein R^{8a} and R^{8b} are as described above.

When R^1 and R^2 together with N to which they are attached form a 4- to 8- membered non-aromatic heterocyclyl ring which is substituted, or when R^3 is substituted there can be 1, 2 or 3 substituents.

When R^{10} is substituted, the substituents may be selected from halogen.

In one embodiment the invention is compounds of formula (Ia);



wherein

X_1 is NR^4 ;

R^1 is hydrogen;

R^2 is $(\text{CH}_2)_m\text{R}^3$ where m is 0 or 1;

or R^1 and R^2 together with N to which they are attached form a morpholinyl, pyrrolidinyl, or piperidinyl ring any of which may be unsubstituted or substituted;

R^3 is an unsubstituted or substituted straight or branched C_{1-6} alkyl;

R^4 is hydrogen or methyl,

R^6 is unsubstituted or substituted phenyl;

R^{12} is hydrogen or methyl;

and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

In certain embodiments compounds of formula (I) show selectivity for CB2 over CB1.

In one embodiment compounds of formula (I) have an EC_{50} value at the cloned human cannabinoid CB2 receptor of at least 50 times the EC_{50} values at the cloned human cannabinoid CB1 receptor and/or have less than 10% efficacy at the CB1 receptor.

In one embodiment compounds of formula (I) have an EMR value at the cloned human cannabinoid CB2 receptor of at least 5 times the EMR value at the cloned human cannabinoid CB1 receptor. In another embodiment compounds of formula (I) have an EMR value at the cloned human cannabinoid CB2 receptor of at least 10 times the EMR value at the cloned human

cannabinoid CB1 receptor. EMR is the equieffective molar ratio and values may be calculated from the equation set out hereinbelow.

Compounds of formula (I) may be more potent and/or more soluble and/or more bioavailable and/or produce a more linear increase in exposure when the compounds are orally administered to a mammal than earlier published compounds which are agonists of CB2.

The invention is described using the following definitions unless otherwise indicated.

The term "pharmaceutically acceptable derivative" means any pharmaceutically acceptable salt, ester, salt of such ester or solvate (including solvates of salts, esters, or salts of esters) of the compounds of formula (I), or any other compound which upon administration to the recipient is capable of providing (directly or indirectly) a compound of formula (I) or an active metabolite or residue thereof. In one embodiment the pharmaceutically acceptable derivative is a salt or solvate of compound of formula (I).

It will be appreciated by those skilled in the art that compounds of formula (I) may be modified to provide pharmaceutically acceptable derivatives thereof at any of the functional groups in the compounds, and that the compounds of formula (I) may be derivatised at more than one position.

It will be appreciated that, for pharmaceutical use, the salts, esters, salts of esters and solvates referred to above will be physiologically acceptable salts, esters, salts of esters and solvates but other salts, esters, salts of esters and solvates may find use, for example in the preparation of compounds of formula (I) and the physiological acceptable salts, esters, salts of esters and solvates thereof. Pharmaceutically acceptable salts include those described by Berge, Bighley and Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. The term "pharmaceutically acceptable salts" includes salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases including inorganic bases and organic bases. Salts derived from inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic salts, manganous, potassium, sodium, zinc, and the like. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, and basic ion exchange resins, such as arginine, betaine, caffeine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethyl-morpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, trishydroxymethyl amino methane, tripropyl amine, tromethamine, and the like. When the compound of the present invention is basic, salts may be prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids, including inorganic and organic acids. Such acids include acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic,

hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric, p-toluenesulfonic acid, and the like.

Examples of pharmaceutically acceptable salts include the ammonium, calcium, magnesium, potassium, and sodium salts, and those formed from maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, pamoic, succinic, hydrochloric, sulfuric, bismethylenesalicylic, methanesulfonic, ethanedisulfonic, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic, cyclohexylsulfamic, phosphoric and nitric acids.

The terms 'halogen or halo' are used to represent fluorine, chlorine, bromine or iodine.

The term 'alkyl' as a group or part of a group means a straight or branched chain alkyl group or combinations thereof, for example a methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, t-butyl, i-butyl, pentyl, hexyl, 1,1-dimethylethyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl or combinations thereof.

The term 'alkoxy' as a group or as part of a group means a straight, branched or cyclic chain alkyl group having an oxygen atom attached to the chain, for example a methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, s-butoxy, t-butoxy group, i-butoxy, pentoxy, hexyloxy group, cyclopentoxy or cyclohexyloxy group.

The term 'cycloalkyl' means a closed saturated ring, for example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl, or cyclooctyl.

The term 'alkenyl' as a group or part of a group means a straight or branched chain carbon chain or combinations thereof containing 1 or more double bonds, for example butenyl, pentenyl, hexenyl or heptenyl, or octenyl.

The term 'cycloalkenyl' means a closed non-aromatic carbon ring containing 1 or more double bonds, for example cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl or cycloheptenyl, or cyclooctenyl.

The term 'alkynyl' as a group or part of a group means a straight or branched chain carbon chain or combinations thereof containing 1 or more triple carbon bonds for example ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl or combinations thereof.

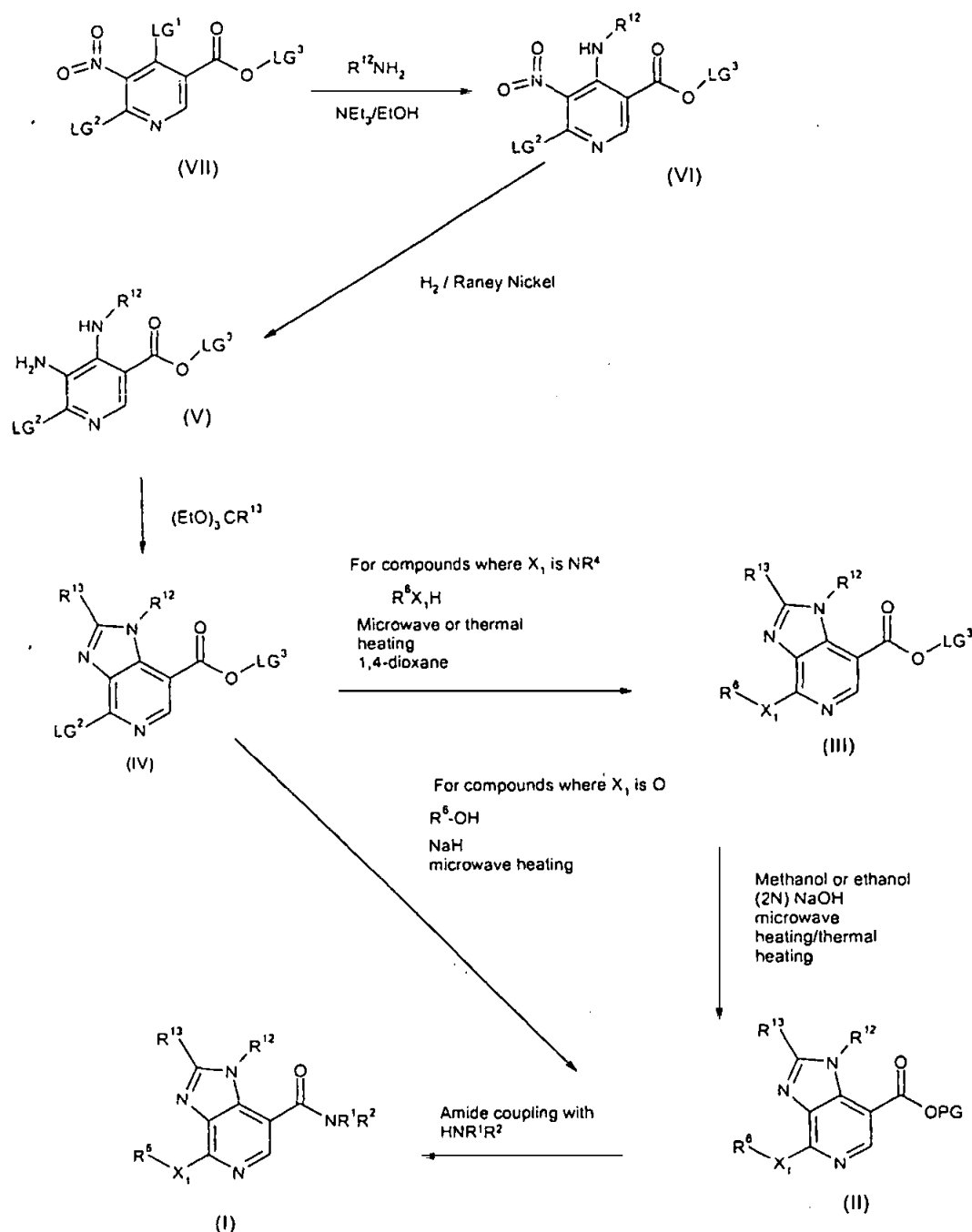
The term 'cycloalkynyl' means a closed non-aromatic carbon ring containing 1 or more triple carbon bonds for example cyclopropynyl, cyclobutynyl, cyclopentynyl, cyclohexynyl or combinations thereof.

The term 'aryl' means a 5- or 6- membered aromatic ring, for example phenyl, or a 7- to 12-membered bicyclic ring system where at least one of the rings is aromatic, for example naphthyl.

The present invention also provides processes for the preparation of compounds of the invention and intermediates (II), (III), (IV), (V), (VI) and (VII) used therein.

Compounds of formula (I) can be prepared as set out in scheme 1:

Scheme 1:



wherein LG^1 and LG^2 are leaving groups for example halo, eg chlorine, LG^3 is a leaving group for example C_{1-6} alkyl e.g methyl or ethyl, PG is hydrogen or an alkaline metal ion eg Na^+ and X_1 , R^1 , R^2 , R^6 , R^{12} and R^{13} are as defined for compounds of formula (I).

It is to be understood that the present invention encompasses all isomers of compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives, including all geometric, tautomeric and optical forms, and mixtures thereof (e.g. racemic mixtures). Where additional chiral centres are present in compounds of formula (I), the present invention includes within its scope all possible diastereoisomers, including mixtures thereof. The different isomeric forms may be separated or

resolved one from the other by conventional methods, or any given isomer may be obtained by conventional synthetic methods or by stereospecific or asymmetric syntheses.

The subject invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those recited in formula (I) and following, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, iodine, and chlorine, such as ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I and ^{125}I .

Compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable salts of said compounds that contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of the present invention. Isotopically-labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H , ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. ^{11}C and ^{18}F isotopes are particularly useful in PET (positron emission tomography), and ^{125}I isotopes are particularly useful in SPECT (single photon emission computerized tomography), all useful in brain imaging. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of formula (I) and following of this invention can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may be prepared in crystalline or non-crystalline form, and, if crystalline, may optionally be solvated. References to solvates herein include hydrates. This invention includes within its scope stoichiometric solvates (including hydrates) as well as compounds containing variable amounts of water and/or solvent.

In view of their ability to bind to the CB2 receptor, it is believed that compounds of the invention will be useful in the treatment of the disorders that follow. Thus, compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may be useful as analgesics. For example they may be useful in the treatment of chronic inflammatory pain (e.g. pain associated with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, rheumatoid spondylitis, gouty arthritis and juvenile arthritis) including the property of disease modification and joint structure preservation; musculoskeletal pain; lower back and neck pain; sprains and strains; neuropathic pain; sympathetically maintained pain; myositis; pain associated with cancer and fibromyalgia; pain associated with migraine; pain associated with influenza or other viral infections, such as the common cold; rheumatic fever; pain

associated with functional bowel disorders such as non-ulcer dyspepsia, non-cardiac chest pain and irritable bowel syndrome; pain associated with myocardial ischemia; post operative pain; headache; toothache; and dysmenorrhea.

5 Compounds of the invention may also have disease modification or joint structure preservation properties in multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, osteo-arthritis, rheumatoid spondylitis, gouty arthritis and juvenile arthritis.

Compounds of the invention may be particularly useful in the treatment of neuropathic pain. Neuropathic pain syndromes can develop following neuronal injury and the resulting pain may persist for months or years, even after the original injury has healed. Neuronal injury may
10 occur in the peripheral nerves, dorsal roots, spinal cord or certain regions in the brain. Neuropathic pain syndromes are traditionally classified according to the disease or event that precipitated them. Neuropathic pain syndromes include: diabetic neuropathy; sciatica; non-specific lower back pain; multiple sclerosis pain; fibromyalgia; HIV-related neuropathy; post-herpetic neuralgia; trigeminal neuralgia; and pain resulting from physical trauma, amputation, cancer, toxins or chronic
15 inflammatory conditions. These conditions are difficult to treat and although several drugs are known to have limited efficacy, complete pain control is rarely achieved. The symptoms of neuropathic pain are incredibly heterogeneous and are often described as spontaneous shooting and lancinating pain, or ongoing, burning pain. In addition, there is pain associated with normally non-painful sensations such as "pins and needles" (paraesthesias and dysesthesias), increased sensitivity
20 to touch (hyperesthesia), painful sensation following innocuous stimulation (dynamic, static or thermal allodynia), increased sensitivity to noxious stimuli (thermal, cold, mechanical hyperalgesia), continuing pain sensation after removal of the stimulation (hyperpathia) or an absence of or deficit in selective sensory pathways (hypoalgesia).

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may also be
25 useful in the treatment of fever.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may also be useful in the treatment of inflammation, for example in the treatment of skin conditions (e.g. sunburn, burns, eczema, dermatitis, psoriasis); ophthalmic diseases such as glaucoma, retinitis, retinopathies, uveitis and of acute injury to the eye tissue (e.g. conjunctivitis); lung disorders (e.g.
30 asthma, bronchitis, emphysema, allergic rhinitis, respiratory distress syndrome, pigeon fancier's disease, farmer's lung, chronic obstructive pulmonary disease, (COPD); gastrointestinal tract disorders (e.g. aphthous ulcer, Crohn's disease, atopic gastritis, gastritis varioliforme, ulcerative colitis, coeliac disease, regional ileitis, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, gastroesophageal reflux disease); organ transplantation; other conditions with an inflammatory
35 component such as vascular disease, migraine, periarteritis nodosa, thyroiditis, aplastic anaemia, Hodgkin's disease, sclerodoma, myaesthesia gravis, multiple sclerosis, sorcoidosis, nephrotic

syndrome, Bechet's syndrome, polymyositis, gingivitis, myocardial ischemia, pyrexia, systemic lupus erythematosus, tendinitis, bursitis, and Sjogren's syndrome.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may also be useful in the treatment of bladder hyperreflexia following bladder inflammation.

5 Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may also be useful in the treatment of immunological diseases such as autoimmune diseases, immunological deficiency diseases or organ transplantation. The compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may also be effective in increasing the latency of HIV infection.

10 Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may also be useful in the treatment of diseases of abnormal platelet function (e.g. occlusive vascular diseases).

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may also be useful in the treatment of neuritis, heart burn, dysphagia, pelvic hypersensitivity, urinary incontinence, cystitis or pruritis.

15 Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may also have diuretic action.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may also be useful in the treatment of impotence or erectile dysfunction.

20 Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may also be useful for attenuating the hemodynamic side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors.

30 Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may also be useful in the treatment of neurodegenerative diseases and neurodegeneration such as dementia, particularly degenerative dementia (including senile dementia, Alzheimer's disease, Pick's disease, Huntingdon's chorea, Parkinson's disease and Creutzfeldt-Jakob disease, motor neuron disease);
25 vascular dementia (including multi-infarct dementia); as well as dementia associated with intracranial space occupying lesions; trauma; infections and related conditions (including HIV infection); dementia in Parkinson's disease ; metabolism; toxins; anoxia and vitamin deficiency; and mild cognitive impairment associated with ageing, particularly Age Associated Memory Impairment. The compounds may also be useful for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis
30 (ALS) and neuroinflammation.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may also be useful in neuroprotection and in the treatment of neurodegeneration following stroke, cardiac arrest, pulmonary bypass, traumatic brain injury, spinal cord injury or the like.

35 Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may also be useful in the treatment of tinnitus.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may also be useful in the treatment of psychiatric disease for example schizophrenia, depression (which term is used herein to include bipolar depression, unipolar depression, single or recurrent major depressive episodes with or without psychotic features, catatonic features, melancholic features, atypical features or postpartum onset, seasonal affective disorder, dysthymic disorders with early or late onset and with or without atypical features, neurotic depression and social phobia, depression accompanying dementia for example of the Alzheimer's type, schizoaffective disorder or the depressed type, and depressive disorders resulting from general medical conditions including, but not limited to, myocardial infarction, diabetes, miscarriage or abortion, *etc*), anxiety disorders (including generalised anxiety disorder and social anxiety disorder), panic disorder, agoraphobia, social phobia, obsessive compulsive disorder and post-traumatic stress disorder, memory disorders, including dementia, amnesic disorders and age-associated memory impairment, disorders of eating behaviours, including anorexia nervosa and bulimia nervosa, sexual dysfunction, sleep disorders (including disturbances of circadian rhythm, dyssomnia, insomnia, sleep apnea and narcolepsy), withdrawal from abuse of drugs such as of cocaine, ethanol, nicotine, benzodiazepines, alcohol, caffeine, phencyclidine (phencyclidine-like compounds), opiates (e.g. cannabis, heroin, morphine), amphetamine or amphetamine-related drugs (e.g. dextroamphetamine, methylamphetamine) or a combination thereof.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may also be useful in preventing or reducing dependence on, or preventing or reducing tolerance or reverse tolerance to, a dependence - inducing agent. Examples of dependence inducing agents include opioids (e.g. morphine), CNS depressants (e.g. ethanol), psychostimulants (e.g. cocaine) and nicotine.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may also be useful in the treatment of kidney dysfunction (nephritis, particularly mesangial proliferative glomerulonephritis, nephritic syndrome), liver dysfunction (hepatitis, cirrhosis), gastrointestinal dysfunction (diarrhoea) and colon cancer.

In one embodiment compounds of the invention may bind selectively to the CB2 receptor; such compounds may be particularly useful in treating CB2 receptor mediated diseases.

The term "treatment" or "treating" as used herein includes the treatment of established disorders and also includes the prophylaxis thereof. The term "prophylaxis" is used herein to mean preventing symptoms in an already afflicted subject or preventing recurrence of symptoms in an afflicted subject and is not limited to complete prevention of an affliction.

According to a further aspect of the invention, we provide a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for use in human or veterinary medicine.

According to another aspect of the invention, we provide a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for use in the treatment of a condition which is mediated by the activity of cannabinoid 2 receptors.

According to a further aspect of the invention, we provide the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for the manufacture of a therapeutic agent for the treatment of a condition which is mediated by the activity of cannabinoid 2 receptors. According to a further aspect of the invention, we provide a method of treating a mammal, for example a human suffering from a condition which is mediated by the activity of cannabinoid 2 receptors which comprises administering to said subject a non toxic, therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

According to a further aspect of the invention we provide a method of treating a mammal, for example a human suffering from an immune disorder, an inflammatory disorder, pain, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, osteoarthritis or osteoporosis which method comprises administering to said subject a non toxic, therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

According to another aspect of the invention, we provide a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for use in the treatment of a condition such as an immune disorder, an inflammatory disorder, pain, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, osteoarthritis or osteoporosis.

According to another aspect of the invention is provided the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for the manufacture of a therapeutic agent for the treatment or prevention of a condition such as an immune disorder, an inflammatory disorder, pain, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, osteoarthritis or osteoporosis.

In one embodiment the condition is pain. In a further embodiment pain is selected from inflammatory pain, visceral pain, cancer pain, neuropathic pain, lower back pain, muscular skeletal, post operative pain, acute pain and migraine. For example, the inflammatory pain is pain associated with rheumatoid arthritis or osteoarthritis.

In order to use a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for the treatment of humans and other mammals it is normally formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition. Therefore in another aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof adapted for use in human or veterinary medicine. In one embodiment the pharmaceutical composition further comprises a pharmaceutical carrier or diluent thereof.

As used herein, "modulator" means both antagonist, partial or full agonist and inverse agonist. In one embodiment the present modulators are agonists. In another embodiment the present modulators are antagonists. In one embodiment the compounds of the present invention are CB2 agonists.

5 Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may be administered in a standard manner for the treatment of the indicated diseases, for example orally, parenterally, sub-lingually, dermally, intranasally, transdermally, rectally, via inhalation or via buccal administration.

10 Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives which are active when given orally can be formulated as liquids, tablets, capsules and lozenges. A liquid formulation will generally consist of a suspension or solution of the compound or salt in a liquid carrier for example, ethanol, olive oil, glycerine, glucose (syrup) or water with a flavouring, suspending, or colouring agent. Where the composition is in the form of a tablet, any pharmaceutical carrier routinely used for preparing solid formulations may be used. Examples of
15 such carriers include magnesium stearate, terra alba, talc, gelatin, acacia, stearic acid, starch, lactose and sucrose. Where the composition is in the form of a capsule, any routine encapsulation is suitable, for example using the aforementioned carriers or a semi solid e.g. mono di-glycerides of capric acid, Gelucire™ and Labrasol™, or a hard capsule shell e.g. gelatin. Where the composition is in the form of a soft shell capsule e.g. gelatin, any pharmaceutical carrier routinely
20 used for preparing dispersions or suspensions may be considered, for example aqueous gums or oils, and are incorporated in a soft capsule shell.

25 Typical parenteral compositions consist of a solution or suspension of a compound or derivative in a sterile aqueous or non-aqueous carrier optionally containing a parenterally acceptable oil, for example polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, lecithin, arachis oil or sesame oil.

 Typical compositions for inhalation are in the form of a solution, suspension or emulsion that may be administered as a dry powder or in the form of an aerosol using a conventional propellant such as dichlorodifluoromethane or trichlorofluoromethane.

30 A typical suppository formulation comprises a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof which is active when administered in this way, with a binding and/or lubricating agent, for example polymeric glycols, gelatins, cocoa-butter or other low melting vegetable waxes or fats or their synthetic analogs.

35 Typical dermal and transdermal formulations comprise a conventional aqueous or non-aqueous vehicle, for example a cream, ointment, lotion or paste or are in the form of a medicated plaster, patch or membrane.

In one embodiment the composition is in unit dosage form, for example a tablet, capsule or metered aerosol dose, so that the patient may administer a single dose.

Each dosage unit for oral administration contains suitably from 0.001 mg to 500 mg, for example 0.01 mg to 500 mg such as from 0.01 mg to 100 mg, and each dosage unit for parenteral administration contains suitably from 0.001 mg to 100 mg, of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof calculated as the free acid (underivatised compound). Each dosage unit for suppository administration contains suitably from 0.001 mg to 500 mg, for example 0.01 mg to 500 mg such as from 0.01 mg to 100 mg. Each dosage unit for intranasal administration contains suitably 1-400 mg and suitably 10 to 200 mg per person. A topical formulation contains suitably 0.01 to 5.0% of a compound of formula (I).

The daily dosage regimen for oral administration is suitably about 0.01 mg/Kg to 1000 mg/Kg, of a compound of formula(I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof calculated as the free acid (underivatised compound). The daily dosage regimen for parenteral administration is suitably about 0.001 mg/Kg to 200 mg/Kg, of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof calculated as the free acid (underivatised compound). The daily dosage regimen for suppository administration is suitably about 0.01 mg/Kg to 1000 mg/Kg, of a compound of formula(I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof calculated as the free acid (underivatised compound). The daily dosage regimen for intranasal administration and oral inhalation is suitably about 10 to about 500 mg/person. The active ingredient may be administered from 1 to 6 times a day, sufficient to exhibit the desired activity.

It may be advantageous to prepare the compounds of the present invention as nanoparticles. This may improve the oral bioavailability of the compounds. For the purposes of the present invention "nanoparticulate" is defined as solid particles with 50% of the particles having a particle size of less than 1 μ m, for example less than 0.75 μ m

The particle size of the solid particles of compound (I) may be determined by laser diffraction. A suitable machine for determining particle size by laser diffraction is a Lecotrak laser particle size analyser, using an HELOS optical bench fitted with a QULXEL dispersion unit.

Numerous processes for the synthesis of solid particles in nanoparticulate form are known. Typically these processes involve a milling process, for example a wet milling process in the presence of a surface modifying agent that inhibits aggregation and/or crystal growth of the nanoparticles once created. Alternatively these processes may involve a precipitation process, for example, a process of precipitation in an aqueous medium from a solution of the drug in a non-aqueous solvent.

Accordingly, in a further aspect, the present invention provides a process for preparing compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives in nanoparticulate form as hereinbefore defined, which process comprises milling or precipitation.

Representative processes for the preparation of solid particles in nanoparticulate form are described in the patents and publications listed below.

U.S. Patent No. 4,826,689 to Violanto & Fischer, U. S. Patent No. 5,145,684 to Liversidge et al

U.S. Patent No. 5,298,262 to Na & Rajagopalan, U.S. Patent No. 5,302,401 Liversidge et al

5 U.S. Patent No. 5,336,507 to Na & Rajagopalan, U.S. Patent No. 5,340,564 to Illig & Sarpotdar

U.S. Patent No. 5,346,702 to Na Rajagopalan, U.S. Patent No. 5,352,459 to Hollister et al

U.S. Patent No. 5,354,560 to Lovrecich, U.S. Patent No. 5,384,124 to Courteille et al, U.S. Patent

No. 5,429,824 to June, U.S. Patent No. 5,503,723 to Ruddy et al, U.S. Patent No. 5,510,118 to

Bosch et al, U.S. Patent No. 5,518 to Bruno et al, U.S. Patent No. 5,518,738 to Eickhoff et al, U.S.

10 Patent No. 5,534,270 to De Castro, U.S. Patent No. 5,536,508 to Canal et al, U.S. Patent No.

5,552,160 to Liversidge et al, U.S. Patent No. 5,560,931 to Eickhoff et al, U.S. Patent No.

5,560,932 to Bagchi et al, U.S. Patent No. 5,565,188 to Wong et al, U.S. Patent No. 5,571,536 to

Eickhoff et al, U.S. Patent No. 5,573,783 to Desieno & Stetsko, U.S. Patent No. 5,580,579 to Ruddy

et al, U.S. Patent No. 5,585,108 to Ruddy et al, U.S. Patent No. 5,587,143 to Wong, U.S. Patent No.

15 5,591,456 to Franson et al, U.S. Patent No. 5,622,938 to Wong, U.S. Patent No. 5,662,883 to Bagchi

et al, U.S. Patent No. 5,665,331 to Bagchi et al, U.S. Patent No. 5,718,919 to Ruddy et al, U.S.

Patent No. 5,747,001 to Wiedmann et al, WO93/25190, WO96/24336, WO 97/14407, WO

98/35666, WO 99/65469, WO 00/18374, WO 00/27369, WO 00/30615 and

WO 01/41760.

20 Such processes may be readily adapted for the preparation of compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives in nanoparticulate form. Such processes form a further aspect of the invention.

The process of the present invention may use a wet milling step carried out in a mill such as a dispersion mill in order to produce a nanoparticulate form of the compound. The present
25 invention may be put into practice using a conventional wet milling technique, such as that described in Lachman *et al.*, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Chapter 2, "Milling" p.45 (1986).

In a further refinement, WO02/00196 (SmithKline Beecham plc) describes a wet milling procedure using a mill in which at least some of the surfaces are made of nylon (polyamide)
30 comprising one or more internal lubricants, for use in the preparation of solid particles of a drug substance in nanoparticulate form.

In another aspect the present invention provides a process for preparing compounds of the invention in nanoparticulate form comprising wet milling a suspension of compound in a mill having at least one chamber and agitation means, said chamber(s) and/or said agitation means
35 comprising a lubricated nylon, as described in WO02/00196.

The suspension of a compound of the invention for use in the wet milling is typically a liquid suspension of the coarse compound in a liquid medium. By "suspension" is meant that the compound is essentially insoluble in the liquid medium. Representative liquid media include an aqueous medium. Using the process of the present invention the average particle size of coarse compound of the invention may be up to 1mm in diameter. This advantageously avoids the need to pre-process the compound.

In a further aspect of the invention the aqueous medium to be subjected to the milling comprises a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof present in from about 1% to about 40% w/w, suitably from about 10% to about 30% w/w, for example about 20% w/w.

The aqueous medium may further comprise one or more pharmaceutically acceptable water-soluble carriers which are suitable for steric stabilisation and the subsequent processing of compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof after milling to a pharmaceutical composition, e.g. by spray drying. Pharmaceutically acceptable excipients most suitable for steric stabilisation and spray-drying are surfactants such as poloxamers, sodium lauryl sulphate and polysorbates etc; stabilisers such as celluloses e.g. hydroxypropylmethyl cellulose; and carriers such as carbohydrates e.g. mannitol.

In a further aspect of the invention the aqueous medium to be subjected to the milling may further comprise hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) present from about 0.1 to about 10% w/w.

The process of the present invention may comprise the subsequent step of drying compound of the invention to yield a powder.

Accordingly, in a further aspect, the present invention provides a process for preparing a pharmaceutical composition containing a compound of the present invention which process comprises producing compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in nanoparticulate form optionally followed by drying to yield a powder, and optionally admixing with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

A further aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in which the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is present in solid particles in nanoparticulate form, in admixture with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

By "drying" is meant the removal of any water or other liquid vehicle used during the process to keep compound of formula (I) in liquid suspension or solution. This drying step may be any process for drying known in the art, including freeze drying, spray granulation or spray drying. Of these methods spray drying is particularly preferred. All of these techniques are well known in the art. Spray drying/fluid bed granulation of milled compositions is carried out most suitably using a

spray dryer such as a Mobile Minor Spray Dryer [Niro, Denmark], or a fluid bed drier, such as those manufactured by Glatt, Germany.

In a further aspect the invention provides a pharmaceutical composition as hereinbefore defined, in the form of a dried powder, obtainable by wet milling solid particles of compound of formula (I) followed by spray-drying the resultant suspension.

In one embodiment, the pharmaceutical composition as hereinbefore defined, further comprises HPMC present in less than 15% w/w, for example, in the range 0.1 to 10% w/w.

The CB2 receptor compounds for use in the instant invention may be used in combination with other therapeutic agents, for example COX-2 inhibitors, such as celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib or COX-189; 5-lipoxygenase inhibitors; NSAID's, such as aspirin, diclofenac, indomethacin, nabumetone or ibuprofen; leukotriene receptor antagonists; DMARD's such as methotrexate; adenosine A1 receptor agonists; sodium channel blockers, such as lamotrigine; NMDA receptor modulators, such as glycine receptor antagonists; gabapentin and related compounds; tricyclic antidepressants such as amitriptyline; neurone stabilising antiepileptic drugs; mono-aminergic uptake inhibitors such as venlafaxine; opioid analgesics; local anaesthetics; 5HT₁ agonists, such as triptans, for example sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, eletriptan, frovatriptan, almotriptan or rizatriptan; EP₁ receptor ligands, EP₄ receptor ligands; EP₂ receptor ligands; EP₃ receptor ligands; EP₄ antagonists; EP₂ antagonists and EP₃ antagonists; bradykinin receptor ligands and vanilloid receptor ligand, antirheumatoid arthritis drugs, for example anti TNF drugs e.g. enbrel, remicade, anti-IL-1 drugs, DMARDS e.g. leflunamide or 5HT₆ compounds. When the compounds are used in combination with other therapeutic agents, the compounds may be administered either sequentially or simultaneously by any convenient route.

Additional COX-2 inhibitors are disclosed in US Patent Nos. 5,474,995 US5,633,272; US5,466,823, US6,310,099 and US6,291,523; and in WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO99/12930, WO00/26216, WO00/52008, WO00/38311, WO01/58881 and WO02/18374.

Suitable 5HT₆ compounds for a combination suitable for the treatment of e.g. Alzheimers disease or cognitive enhancement, may be selected from SGS518 (Saegis), BGC20 761 (BTG disclosed in WO00/34242), WAY466 (Wyeth), PO4368554 (Hoffman le Roche), BVT5182 (Biovitron) and LY483518 (Lily), SB742457 (GSK) and/or compounds disclosed as Example 1 to 50 in WO03/080580.

The compound of the present invention may be administered in combination with other active substances such as 5HT₃ antagonists, NK-1 antagonists, serotonin agonists, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), noradrenaline re-uptake inhibitors (SNRI), tricyclic antidepressants and/or dopaminergic antidepressants.

Suitable 5HT3 antagonists which may be used in combination of the compound of the inventions include for example ondansetron, granisetron, metoclopramide.

Suitable serotonin agonists which may be used in combination with the compound of the invention include sumatriptan, rauwolscine, yohimbine, metoclopramide.

5 Suitable SSRIs which may be used in combination with the compound of the invention include fluoxetine, citalopram, femoxetine, fluvoxamine, paroxetine, indalpine, sertraline, zimeldine.

Suitable SNRIs which may be used in combination with the compound of the invention include venlafaxine and reboxetine.

10 Suitable tricyclic antidepressants which may be used in combination with a compound of the invention include imipramine, amitriptyline, chlomipramine and nortriptyline.

Suitable dopaminergic antidepressants which may be used in combination with a compound of the invention include bupropion and amineptine.

15 Compounds of the present invention may be used in combination with PDE4 inhibitors. The PDE4 inhibitor useful in this invention may be any compound that is known to inhibit the PDE4 enzyme or which is discovered to act in as PDE4 inhibitor, and which is only or essentially only a PDE4 inhibitor, not compounds which inhibit to a degree of exhibiting a therapeutic effect other members of the PDE family as well as PDE4. Generally it is preferred to use a PDE4 antagonist which has an IC_{50} ratio of about 0.1 or greater as regards the IC_{50} for the PDE4 catalytic form which binds rolipram with a high affinity divided by the IC_{50} for the form which binds rolipram with a low affinity. Compounds of the present invention or combinations with PDE4 can be used in treating inflammation and as bronchodilators.

20 There are at least two binding forms on human monocyte recombinant PDE 4 (hPDE 4) at which inhibitors bind. One explanation for these observations is that hPDE 4 exists in two distinct forms. One binds the likes of rolipram and denbufylline with a high affinity while the other binds these compounds with a low affinity. The preferred PDE4 inhibitors of for use in this invention will be those compounds which have a salutary therapeutic ratio, i.e., compounds which preferentially inhibit cAMP catalytic activity where the enzyme is in the form that binds rolipram with a low affinity, thereby reducing the side effects which apparently are linked to inhibiting the form which binds rolipram with a high affinity. Another way to state this is that the preferred compounds will have an IC_{50} ratio of about 0.1 or greater as regards the IC_{50} for the PDE 4 catalytic form which binds rolipram with a high affinity divided by the IC_{50} for the form which binds rolipram with a low affinity.

30 Reference is made to U.S. patent 5,998,428, which describes these methods in more detail. It is incorporated herein in full as though set forth herein.

Suitably the PDE4 inhibitors are those PDE4 inhibitors which have an IC_{50} ratio of greater than 0.5, and particularly those compounds having a ratio of greater than 1.0.

A further aspect of the invention is a CB2 modulator (a compound of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives) in combination with a PDE4 inhibitor and pharmaceutical compositions comprising said combination.

A further aspect of the invention is a method of treating lung disorders for example asthma, bronchitis, emphysema, allergic rhinitis, respiratory distress syndrome, pigeon fancier's disease, farmer's lung, chronic obstructive pulmonary disease, (COPD) and cough or a disorder which can be treated with a broncodilator which comprises administering to a mammal including man, an effective amount of a CB2 modulator or a pharmaceutically acceptable derivative thereof (compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives) and an effective amount of a PDE4 inhibitor or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

An additional aspect of the invention is the use of an effective amount of a CB2 modulator or a pharmaceutically acceptable derivative thereof (compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives) and an effective amount of a PDE4 inhibitor or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in the manufacture of a medicament in the treatment of lung disorders for example asthma, bronchitis, emphysema, allergic rhinitis, respiratory distress syndrome, pigeon fancier's disease, farmer's lung, chronic obstructive pulmonary disease, (COPD) and cough or for the manufacture of a broncodilator.

When used herein cough can have a number of forms and includes productive, non-productive, hyper-reactive, asthma and COPD associated.

A further aspect of the invention is a patient pack comprising an effective amount of a CB2 modulator or a pharmaceutically acceptable derivative thereof (compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives) and an effective amount of a PDE4 inhibitor or a pharmaceutically acceptable derivative

Possible PDE4 compounds are *cis* [cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carboxylate] also known as cilomilast or Ariflo[®], 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-one, and *cis* [4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol]. They can be made by the processes described in US patents 5,449,686 and 5,552,438. Other PDE4 inhibitors, specific inhibitors, which can be used in this invention are AWD-12-281 from ASTA MEDICA (Hofgen, N. *et al.* 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98); a 9-benzyladenine derivative nominated NCS-613 (INSERM); D-4418 from Chiroscience and Schering-Plough; a benzodiazepine PDE4 inhibitor identified as CI-1018 (PD-168787; Parke-Davis/Warner-Lambert); a benzodioxole derivative Kyowa Hakko disclosed in WO 9916766; V-11294A from Napp (Landells, L.J. *et al.* Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23,

Geneva) 1998] 1998, 12(Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (CAS reference No 162401-32-3) and a pthalazinone (WO 99/47505) from Byk-Gulden (now Altana); or a compound identified as T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 284(1): 162).

Additional PDE4 inhibitors are disclosed on pages 2 to 15 of WO01/13953. Specifically
5 selected are arofylline, atizoram, BAY-19-8004, benafentrine, BYK-33043, CC-3052, CDP-840, cipamfylline, CP-220629, CP-293121, D-22888, D-4396, denbufylline, filaminast, GW-3600, ibudilast, KF-17625, KS-506-G, laprafylline, NA-0226A, NA-23063A, ORG-20241, ORG-30029, PDB-093, pentoxifylline, piclamilast, rolipram, RPR-117658, RPR-122818, RPR-132294, RPR-132703, RS-17597, RS-25344-000, SB-207499, SB210667, SB211572, SB-211600, SB212066,
10 SB212179, SDZ-ISQ-844, SDZ-MNS-949, SKF-107806, SQ-20006, T-2585, tibenelast, tolafentrine, UCB-29646, V-11294A, YM-58997, YM-976 and zardaverine.
In one embodiment the PDE4 inhibitor is selected from cilomilast, AWD-12-281, NCS-613, D-4418, CI-1018, V-11294A, roflumilast or T-440.

Compounds of the present invention may also be of use in treating atherosclerosis in
15 combination with an anti-hyperlipidaemic, anti-atherosclerotic, anti-diabetic, anti-anginal, anti-hypertension agent or an agent for lowering Lp(a). Examples of the above include cholesterol synthesis inhibitors such as statins, anti-oxidants such as probucol, insulin sensitisers, calcium channel antagonists. Examples of agents for lowering Lp(a) include the aminophosphonates described in WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 and WO 98/28312 (Symphar SA and
20 SmithKline Beecham). Examples of antihypertension agents are angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-II receptor antagonists, ACE / NEP inhibitors, -blockers, calcium channel blockers, PDE inhibitors, aldosterone blockers

A possible combination therapy will be the use of a compound of the present invention and a statin. The statins are a well known class of cholesterol lowering agents and include atorvastatin,
25 simvastatin, pravastatin, cerivastatin, fluvastatin, lovastatin and ZD 4522 (also referred to as S-4522, Astra Zeneca). The two agents may be administered at substantially the same time or at different times, according to the discretion of the physician.

A further possible combination therapy will be the use of a compound of the present invention and an anti-diabetic agent or an insulin sensitiser. Within this class, possible compounds
30 for use with a compound of the present invention include the PPARgamma activators, for instance G1262570 (Glaxo Wellcome) and also the glitazone class of compounds such as rosiglitazone (Avandia, SmithKline Beecham), troglitazone and pioglitazone.

It will be appreciated that the compounds of any of the above combinations or compositions may be administered simultaneously (either in the same or different pharmaceutical
35 formulations), separately or sequentially.

The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof together with a further therapeutic agent or agents.

The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations.

When a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is used in combination with a second therapeutic agent active against the same disease state the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art.

Determination of cannabinoid CB1 Receptor Agonist Activity

The cannabinoid CB1 receptor agonist activity of compounds of formula (I) was determined in accordance with the following experimental method.

Experimental Method

Yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) cells expressing the human cannabinoid CB1 receptor were generated by integration of an expression cassette into the *ura3* chromosomal locus of yeast strain MMY23. This cassette consisted of DNA sequence encoding the human CB1 receptor flanked by the yeast GPD promoter to the 5' end of CB1 and a yeast transcriptional terminator sequence to the 3' end of CB1. MMY23 expresses a yeast/mammalian chimeric G-protein alpha subunit in which the C-terminal 5 amino acids of Gpa1 are replaced with the C-terminal 5 amino acids of human G α i1/2 (as described in Brown *et al.* (2000), *Yeast* 16:11-22). Cells were grown at 30°C in liquid Synthetic Complete (SC) yeast media (Guthrie and Fink (1991), *Methods in Enzymology*, Vol. 194) lacking uracil, tryptophan, adenine and leucine to late logarithmic phase (approximately 6 OD₆₀₀/ml).

Agonists were prepared as 10 mM stocks in DMSO. EC₅₀ values (the concentration required to produce 50% maximal response) were estimated using 4 fold dilutions (BiomekFX, Beckman) into DMSO. Agonist solutions in DMSO (1% final assay volume) were transferred into black microtitre plates from Greiner (384-well). Cells were suspended at a density of 0.2 OD₆₀₀/ml in SC media lacking histidine, uracil, tryptophan, adenine and leucine and supplemented with 10mM 3-aminotriazole, 0.1M sodium phosphate pH 7.0, and 10μM fluorescein di-β-D-glucopyranoside (FDGlu). This mixture (50ul per well) was added to agonist in the assay plates

(Multidrop 384, Labsystems). After incubation at 30°C for 24 hours, fluorescence resulting from degradation of FDGlu to fluorescein due to exoglucanase, an endogenous yeast enzyme produced during agonist-stimulated cell growth, was determined using a fluorescence microtitre plate reader (Tecan Spectrofluor or LJI analyst excitation wavelength: 485nm; emission wavelength: 535nm).

- 5 Fluorescence was plotted against compound concentration and iteratively curve fitted using a four parameter fit to generate a concentration effect value. Efficacy (E_{max}) was calculated from the equation

$$E_{max} = \frac{Max_{[compound\ X]} - Min_{[compound\ X]}}{Max_{[HU210]} - Min_{[HU210]}} \times 100\%$$

- where $Max_{[compound\ X]}$ and $Min_{[compound\ X]}$ are the fitted maximum and minimum respectively
10 from the concentration effect curve for compound X, and $Max_{[HU210]}$ and $Min_{[HU210]}$ are the fitted maximum and minimum respectively from the concentration effect curve for (6aR,10aR)-3-(1,1'-Dimethylheptyl)-6a,7,10,10a-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-methanol (HU210; available from Tocris). Equieffective molar ratio (EMR) values were calculated from the equation

15 $EMR = EC_{50\ [compound\ X]} / EC_{50\ [HU210]}$

Where $EC_{50\ [compound\ X]}$ is the EC_{50} of compound X and $EC_{50\ [HU210]}$ is the EC_{50} of HU210.

- The compounds of Examples 1 to 22 were tested according to this method and had EC_{50} values >1,000nM and/or an efficacy of <30% at the cloned human cannabinoid CB1 receptor. The
20 results given are averages of a number of experiments.

Determination of cannabinoid CB2 Receptor Agonist Activity

The cannabinoid CB2 receptor agonist activity of compounds of formula (I) was determined in accordance with the following experimental method.

25

Experimental Method

- Yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) cells expressing the human cannabinoid CB2 receptor were generated by integration of an expression cassette into the *ura3* chromosomal locus of yeast strain MMY23. This cassette consisted of DNA sequence encoding the human CB2 receptor flanked by the yeast GPD promoter to the 5' end of CB2 and a yeast transcriptional terminator sequence to the 3' end of CB2. MMY23 expresses a yeast/mammalian chimeric G-protein alpha subunit in which the C-terminal 5 amino acids of Gpa1 are replaced with the C-terminal 5 amino acids of human Gai1/2 (as described in Brown *et al.* (2000), *Yeast* 16:11-22). Cells were grown at
30 30°C in liquid Synthetic Complete (SC) yeast media (Guthrie and Fink (1991), *Methods in Enzymology*, Vol. 194) lacking uracil, tryptophan, adenine and leucine to late logarithmic phase
35 (approximately 6 OD₆₀₀/ml).

Agonists were prepared as 10 mM solutions in DMSO. EC₅₀ values (the concentration required to produce 50% maximal response) were estimated using 4 fold dilutions (BiomekFX, Beckman) into DMSO. Agonist solutions in DMSO (1% final assay volume) were transferred into black microtitre plates from Greiner (384-well). Cells were suspended at a density of 0.2 OD₆₀₀/ml in SC media lacking histidine, uracil, tryptophan, adenine and leucine and supplemented with 10mM 3-aminotriazole, 0.1M sodium phosphate pH 7.0, and 10μM fluorescein di-β-D-glucopyranoside (FDGlu). This mixture (50ul per well) was added to agonist in the assay plates (Multidrop 384, Labsystems). After incubation at 30°C for 24 hours, fluorescence resulting from degradation of FDGlu to fluorescein due to exoglucanase, an endogenous yeast enzyme produced during agonist-stimulated cell growth, was determined using a fluorescence microtitre plate reader (Tecan Spectrofluor or LJI Analyst excitation wavelength: 485nm; emission wavelength: 535nm). Fluorescence was plotted against compound concentration and iteratively curve fitted using a four parameter fit to generate a concentration effect value. Efficacy (E_{max}) was calculated from the equation

$$E_{max} = \frac{\text{Max}_{[\text{compound X}]} - \text{Min}_{[\text{compound X}]}}{\text{Max}_{[\text{HU210}]} - \text{Min}_{[\text{HU210}]}} \times 100\%$$

where Max_[compound X] and Min_[compound X] are the fitted maximum and minimum respectively from the concentration effect curve for compound X, and Max_[HU210] and Min_[HU210] are the fitted maximum and minimum respectively from the concentration effect curve for (6aR,10aR)-3-(1,1'-Dimethylheptyl)-6a,7,10,10a-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-methanol (HU210; available from Tocris). Equieffective molar ratio (EMR) values were calculated from the equation

$$\text{EMR} = \text{EC}_{50} [\text{compound X}] / \text{EC}_{50} [\text{HU210}]$$

Where EC₅₀ [compound X] is the EC₅₀ of compound X and EC₅₀ [HU210] is the EC₅₀ of HU210.

The compounds of Examples 1 to 22 were tested according to this method and had EC₅₀ values of <300nM and efficacy value of >50% at the cloned human cannabinoid CB2 receptor. The results given are averages of a number of experiments.

The compounds of Examples 1 to 22 tested according to the above methods had an EMR of greater than 100 in the CB1 yeast receptor assay and an EMR of less than 100 in the CB2 yeast receptor assay. Compounds of Examples 1-5, and 7-22 had at least a tenfold lower EMR for CB2 over CB1. The results given are averages of a number of experiments.

Measurement of CB2 agonist effects in a reporter gene assay

Experimental Method

CB2 agonist effects were determined using a reporter gene assay. These studies were performed using a CHO-K1 cell line expressing human recombinant CB2 receptors (CHO-K1 CB2 CRE-LUC cells). These cells additionally express a "CRE-LUC" reporter gene construct comprising the gene for luciferase under the control of multiple cAMP response element binding protein promoters. In these cells, increases in intracellular cAMP levels leads to transcription of the luciferase gene and the subsequent production of luciferase. The expression of luciferase is measured by addition to the cells of a proprietary mixture containing luciferin, the substrate for luciferase (LucLite, Perkin Elmer, Cat No 6016919). The resultant reaction leads to the generation of light which is measured in a TopCount scintillation counter. In the CHO-K1 CB2 CRE-LUC cells, forskolin produces a marked increase in luciferase expression and CB2 agonists inhibit this response. The CHO-K1 CB2 CRE-LUC cells routinely express a high level of constitutive CB2 receptor activity. This was overcome in these experiments by pre-treating the cells with the inverse agonist, SR144528, for 30-60mins before use. This treatment has been shown to eliminate constitutive CB2 receptor activity (Bouaboula et al., 1999).

Methods

CHO-K1 CB2 CRE-LUC cells were grown in DMEM/F12 plus glutamax I medium (Gibco Cat. No. 31331-028), supplemented with 9% FBS (Gibco, Cat. No. 16000-040) and $0.5\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ G418 (Gibco, Cat. No. 10131-027) and $0.5\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ Hygromycin (Invitrogen, Cat. No. 10687-010). Cells were grown as a monolayer culture in 162cm^2 vented Nunc flasks (NUNC, Cat. No. 178883) in 27.5ml of media in a humidified 95% air and 5% CO_2 atmosphere at 37°C . When confluent, the growth media was replaced with DMEM/F12 medium (Gibco, Cat. No. 31331-028) containing 100nM of the CB2 inverse agonist, SR144528, and the cells were incubated at 37°C for 30-60mins. Flasks were rinsed twice with 25ml Dulbecco's phosphate buffered saline (PBS, Gibco Cat. No. 14190-094) and then harvested by incubation for 10mins in 10ml of Versene (Gibco, Cat. No. 15040-033). Cells were detached by a sharp blow to the flask and the cell suspension made up to 50ml with PBS and centrifuged at $250\times g$ for 5mins. The cell pellet was re-suspended in 24mls of phenol-red free DMEM/F12 assay buffer (Gibco, Cat. No. 11039-021) and $50\mu\text{l}$ of cell suspension (approximately 50,000 cells) added to 96 well plates (Costar, Cat. No. 3904 - clear bottomed black well plates) containing $50\mu\text{l}$ of test agonist in $2\mu\text{M}$ forskolin (final assay concentration of $1\mu\text{M}$ FSK). Test agonists were prepared as 10mM solutions in DMSO and diluted into phenol-red free DMEM/F12 assay buffer containing $2\mu\text{M}$ forskolin to produce a $20\mu\text{M}$ solution of test agonist. Subsequent serial dilutions of test agonist were prepared in the assay buffer containing forskolin and each test agonist was routinely examined over a final assay concentration range of $10\mu\text{M}$ to 10nM (or lower if required). The plates were mixed on a plate shaker for 5mins (800-1000 rpm)

and then centrifuged briefly (5-10s) at 250xg, placed in a Bioplate without their lids, and incubated for 4-5hr in a humidified 95% air and 5% CO₂ atmosphere at 37°C. The 96 well plates were removed from the incubator and placed at RT for 10-15mins before addition of 25µl of Lucite solution, prepared according to the manufacturer's instructions. The plates were sealed with Topseal A (Perkin Elmer, Cat. No. 6005185), mixed on a plate shaker for 5mins (800-1000 rpm) and then centrifuged briefly (5-10s) at 250xg. Finally, luminescence was measured using a Packard TopCount scintillation counter.

Data Analysis

For each compound maximal inhibition of the forsklin response and the EC50 for this effect was determined. In each experiment the reference agonist HU210 was included and the maximal effect of each test agonist was expressed relative to the maximal effect produced by HU210 to provide an estimate of intrinsic activity. In addition the EC50 of each compound was divided by the EC50 for HU210 to calculate the equipotent molar ratio (EMR) for the test compound.

Results

Compounds of examples 1-5, 9-10, 17 and 20 tested according to this method and had EMR values of less than 30. The results given are averages of a number of experiments.

Reference

Bouaboula M. Dussossoy D. Casellas P. Regulation of peripheral cannabinoid receptor CB2 phosphorylation by the inverse agonist SR 144528. Implications for receptor biological responses. *Journal of Biological Chemistry*. 274(29):20397-405, 1999

The following examples are illustrative, but not limiting of the embodiments of the present invention.

Abbreviations:

AcOH (acetic acid), Bn (benzyl), Bu, Pr, Me, Et (butyl, propyl, methyl ethyl), DMSO (dimethyl sulfoxide), DCM (dichloromethane), DME (1,2-dimethoxyethane), DMF (N,N-dimethylformamide), EDC (1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide), EtOAc (ethyl acetate), EtOH (ethanol), HPLC (High pressure liquid chromatography), LC/MS (Liquid chromatography/Mass spectroscopy), MDAP (Mass Directed AutoPurification), MeCN (acetonitrile), MeOH (methanol), NMR (Nuclear Magnetic Resonance (spectrum)), NMP (N-methyl pyrrolidone), SCX (strong cation exchanger e.g. Isolute SCX-2 cartridges), SPE (Solid

Phase Extraction), TFA (Trifluoroacetic acid), THF (tetrahydrofuran), s, d, t, q, m, br (singlet, doublet, triplet, quartet, multiplet, broad.)

Hardware

- 5 Waters 2525 Binary Gradient Module
- Waters 515 Makeup Pump
- Waters Pump Control Module
- Waters 2767 Inject Collect
- Waters Column Fluidics Manager
- 10 Waters 2996 Photodiode Array Dectector
- Waters ZQ Mass Spectrometer
- Gilson 202 fraction collector
- Gilson Aspec waste collector

15 Software

Waters Masslynx version 4 SP2

Column

- The columns used are Waters Atlantis, the dimensions of which are 19mm x 100mm (small scale)
- 20 and 30mm x 100mm (large scale). The stationary phase particle size is 5µm.

Solvents

- A : Aqueous solvent = Water + 0.1% Formic Acid
- B : Organic solvent = Acetonitrile + 0.1% Formic Acid
- 25 Make up solvent = Methanol : Water 80:20
 - Needle rinse solvent = Methanol

Methods

- There are four methods used depending on the analytical retention time of the compound of
- 30 interest. They all have a 13.5-minute runtime, which comprises of a 10-minute gradient followed by a 3.5 minute column flush and re-equilibration step.
 - Large/Small Scale 1.0-1.5 = 5-30% B
 - Large/Small Scale 1.5-2.2 = 15-55% B
 - Large/Small Scale 2.2-2.9 = 30-85% B
 - 35 Large/Small Scale 2.9-3.6 = 50-99% B
 - Large/Small Scale 3.6-5.0 = 80-99% B (in 6 mins)

Flow rate

All of the above methods have a flow rate of either 20mls/min (Small Scale) or 40mls/min (Large Scale)

5 Analytical LCMS Systems**Hardware**

Agilent 1100 Gradient Pump

Agilent 1100 Autosampler

Agilent 1100 DAD Detector

10 Agilent 1100 Degasser

Agilent 1100 Oven

Agilent 1100 Controller

Waters ZQ Mass Spectrometer

Sedere Sedex 75 or Sedere Sedex 85 or Polymer Labs PL-ELS-2100

15

Software

Waters MassLynx version 4.0 SP2

Column

20 The column used is a Waters Atlantis, the dimensions of which are 4.6mm x 50mm. The stationary phase particle size is 3µm.

Solvents

A : Aqueous solvent = Water + 0.05% Formic Acid

25 B : Organic solvent = Acetonitrile + 0.05% Formic Acid

Method

The generic method used has a 5 minute runtime.

	Time/min	%B
30	0	3
	0.1	3
	4	97
	4.8	97
	4.9	3
35	5.0	3

Flow rate

The above method has a flow rate of 3ml/mins

Conditions used for NMR**5 Hardware**

Bruker 400MHz Ultrashield

Bruker B-ACS60 Autosampler

Bruker Advance 400 Console

Software

10 User interface – NMR Kiosk

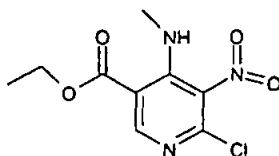
Controlling software – XWin NMR version 3.0

Conditions used for the Microwave**Hardware****15 Biotage Initiator**

Specifications

Heating temperature up to 250°C

Microwave radiation 50-300W at 2.45GHz

20 Intermediate 1: Ethyl 6-chloro-4-(methylamino)-5-nitro-3-pyridinecarboxylate

25 Preparation a: Methylamine (33% in ethanol, 1mL) was added dropwise to a refluxing solution of ethyl 4,6-dichloro-5-nitro-3-pyridinecarboxylate (may be prepared according to Sanchez et al, J.Heterocyclic Chem., 1993, 30, 855) (2.65g) and triethylamine (1.4mL) in ethanol (10mL). The reaction was refluxed for 30 minutes then evaporated. The residue was extracted with boiling ethyl acetate which was then evaporated. The resulting crude product was extracted with boiling hexane which, on cooling, yielded the title compound as yellow crystals (1.82g) mp 70-72°C.

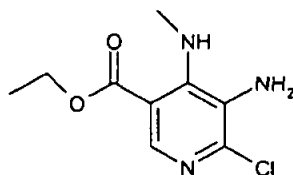
30 Preparation b: To a solution of ethyl 4,6-dichloro-5-nitro-3-pyridinecarboxylate (75.96g, 0.287moles) in ethanol (596ml) was added triethylamine (40ml, 0.287moles), and the mixture was heated to reflux. Methylamine (35.6ml, 33%) in ethanol was added drop wise to the refluxing

mixture over 1 hour 35 minutes. After complete addition the mixture was refluxed for 25min and then allowed to cool. The reaction mixture was evaporated on a buchi under vacuum. The residue obtained was stirred in DCM (200ml) for 10 minutes; the solid was filtered off and washed with DCM (100ml). The DCM layers were combined and extracted with water (2x 250ml). The water layer was re-extracted with DCM (200ml). The DCM layers were combined, dried using MgSO_4 . The MgSO_4 was filtered off and the DCM layer was evaporated to give a reddish-brown oil. This solidifies on standing. The solid was taken up into ethanol (150ml) and heated until the solid had gone into solution. The mixture was allowed to cool overnight, the crystals formed were filtered off, washed with cold ethanol (100ml). The crystals were dried in air under vacuum to give ethyl 6-chloro-4-(methylamino)-5-nitro-3-pyridinecarboxylate (52.1g, 69%)

NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\text{HNC121277 } \delta$ 1.40- 1.44 (3H, t), 2.92 – 2.94 (3H, d), 4.37- 4.43 (2H, q), 8.73 (1H, s), 9.00- 9.10 (1H, br). Consistent with proposed structure

LC/MS Product 3.10min, $[\text{MH}^+]$ 260 consistent with the molecular formula $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{ClO}_4$. 8% of an impurity present at 2.45min, $[\text{MH}^+]$ 255.

Intermediate 2: Ethyl 5-amino-6-chloro-4-(methylamino)-3-pyridinecarboxylate



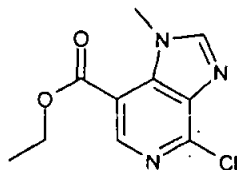
Preparation a: A suspension of ethyl 6-chloro-4-(methylamino)-5-nitro-3-pyridinecarboxylate (15g) in ethanol was hydrogenated in the presence of Raney nickel at room temperature and atmospheric pressure. After completion, the catalyst was filtered and the filtrate evaporated to give a dark oil. Trituration with hexane yielded the title compound as a dark pink solid (12g) mp 50-52°C

Preparation b: To ethyl 6-chloro-4-(methylamino)-5-nitro-3-pyridinecarboxylate (52.1g, 0.2moles) was added ethanol (300ml). To this suspension was added Raney nickel (6ml of a 50% slurry in water) under argon. The reaction was stirred under hydrogen atmosphere at room temperature overnight (23 hours). The Raney nickel was filtered off using Kieselguhr under argon. The ethanol was evaporated on a buchi under vacuum to give a ethyl 5-amino-6-chloro-4-(methylamino)-3-pyridinecarboxylate (49.7g 107%) as a thick brown residue. The mixture was taken on without further purification.

NMR (400MHz, DMSO-d₆) HNC121452 δ Consistent within reason to the proposed structure

LC/MS Product 2.05min, [MH⁺] 230 . Number of impurities present from 2% to 9%. Product consistent with the molecular formula C₉H₁₀N₃ClO₄

5 **Intermediate 3: Ethyl 4-chloro-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate**

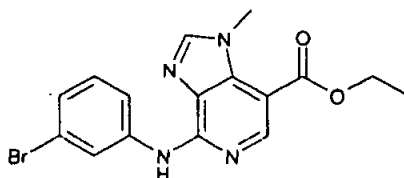


Preparation a: A mixture of ethyl 5-amino-6-chloro-4-(methylamino)-3-pyridinecarboxylate (12g) and triethylorthoformate (50mL) was refluxed for three hours (ethanol was removed). The hot solution was filtered then allowed to cool. The resulting solid was filtered and washed with ether
10 then dried to yield the title compound as a brown crystalline solid (8.8g) mp 112-114°C.

Preparation b: To ethyl 5-amino-6-chloro-4-(methylamino)-3-pyridinecarboxylate (49.7g, 0.21moles) was added triethylorthoformate (216ml, 1.26moles) and the mixture was heated to reflux for 1 hour. The mixture was allowed to cool and evaporated on a buchi under vacuum to give a thick semi solid. Diethyl ether (500ml) was added to the semi solid and the mixture was stirred at
15 room temperature for 10 minutes. The brown solid was filtered off and further washed with diethyl ether (250ml), The solid was dried under vacuum in air to give ethyl 4-chloro-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate (31.7g, 61%)

NMR (400MHz, Chloroform-d₆) HNC121507 δ 1.46- 1.49 (3H, t), 4.16 (3H, s), 4.45 -4.15 (2H, q), 7.99 (1H, s), 8.78 (1H, s). Consistent with proposed structure
20

Intermediate 4: Ethyl 4-[(3-bromophenyl)amino]-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate

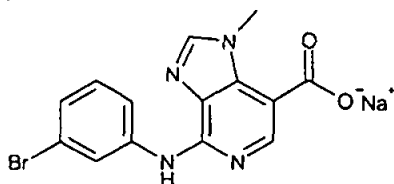


A suspension of ethyl 4-chloro-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate (650mg) in 1,4-dioxane (5ml) was prepared in a 20ml microwave vial. 3-Bromoaniline (935mg) was added to this, followed by methanesulphonic acid (0.35ml). The reaction vial was sealed and heated to 180°C for
25

30 minutes. At this point the reaction mixture was combined with a batch from another reaction completed in the same manner but using ethyl 4-chloro-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate (100mg). This combined reaction mixture was partitioned between dichloromethane and water and the organic layer collected by passing it through a hydrophobic frit. The dichloromethane solution was reduced in vacuo, and the compound purified by silica chromatography (50g cartridge, eluting 0-100% ethyl acetate in hexane) to yield the title compound which was dried in vacuo to yield a cream coloured solid (1.1g)

LC/MS [MH⁺] 377 consistent with molecular formula C₁₆H₁₅⁸¹BrN₄O₂

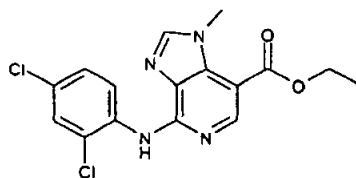
Intermediate 5: Sodium 4-[(3-bromophenyl)amino]-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate



Ethyl 4-[(3-bromophenyl)amino]-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate (1.1g) was placed in a 20ml microwave vial and dissolved in methanol (15ml) then (2N) sodium hydroxide (4ml) was added. The vial was sealed and heated to 120°C for 5 minutes. The solution was dried in vacuo to give the title compound as a white solid (8.7g including excess sodium hydroxide)

LC/MS [MH⁺] 349 consistent with molecular formula C₁₄H₁₁⁸¹BrN₄O₂

Intermediate 6: Ethyl 4-[(2,4-dichlorophenyl)amino]-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate.

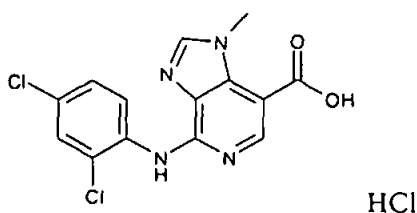


A suspension of ethyl 4-chloro-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate (650mg) in 1,4-dioxane (5ml) was made in a 20ml microwave vial. To this 2,4-dichloroaniline (880mg) was added followed by methanesulphonic acid (0.35ml). The reaction vial was sealed and heated to 180°C for 30 minutes. At this point the reaction mixture was combined with a batch from another reaction completed in the same manner but using 100mg quantities of ethyl 4-chloro-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate. This combined reaction mixture was partitioned between

dichloromethane and water and the organic layer collected by passing it through a hydrophobic frit. The dichloromethane solution was reduced in vacuo. The residue was purified by silica chromatography (50g cartridge, eluting 0-100% ethyl acetate in hexane), however some precipitate remained after loading onto the column. This was washed with methanol on an SCX cartridge (5g) and analysed, proving to be the title compound. The correct fraction from purification was dried in vacuo and combined with the precipitate to give a brown solid (700mg).

LC/MS [MH⁺] 365 consistent with molecular formula C₁₆H₁₄³⁵Cl₂N₄O₂

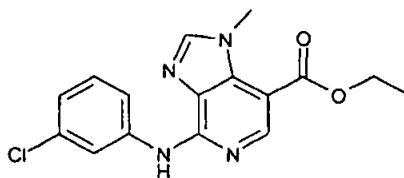
Intermediate 7: 4-[(2,4-Dichlorophenyl)amino]-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid hydrochloride salt.



The ethyl 4-[(2,4-dichlorophenyl)amino]-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate (700mg) was placed in a 20ml microwave vial and dissolved in methanol (15ml) then 2N sodium hydroxide was added (4ml). The vial was sealed and heated to 120°C for 5 minutes. The solution was reduced *in vacuo* and re-dissolved in methanol (30ml). (2N) sodium hydroxide (4ml) was added and the reaction refluxed for 3 hours at 100°C. The reaction mixture was dried *in vacuo* and acidified using (2N) hydrochloric acid, the suspension filtered and the solid dried *in vacuo* to give the title compound (540mg)

LC/MS [MH⁺] 337 consistent with molecular formula C₁₄H₁₀³⁵Cl₂N₄O₂

Intermediate 8: Ethyl 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate.



Preparation a: A suspension of ethyl 4-chloro-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate (1g, 4.1mmol) and 3-chloroaniline (0.9ml, 8.9mmol) in 1,4-dioxane (25ml) was heated at 100°C overnight. The crude reaction mixture was evaporated and partitioned between ethyl acetate and

water (approx. 100ml each). The ethyl acetate layer was dried, filtered and evaporated to give the title compound as a crude orange oil (1.8g).

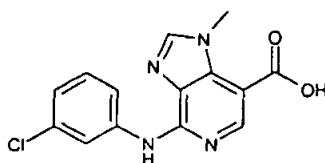
LC/MS [MH^+] 331 consistent with molecular formula $C_{16}H_{15}^{35}ClN_4O_2$

- 5 Preparation b: To ethyl 4-chloro-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylate (31.7g, 0.13moles), was added 1,4-dioxan (410ml), 3-Chloroaniline (27.93ml, 0.26moles), and methanesulfonic acid (17.19ml, 0.26moles) A small exothermic reaction was noted. The mixture was heated to 105°C for 4 hours. The dioxane was removed on a buchi under vacuum. To the residue was added ethyl acetate (1 litre) and water (500ml), this solution was neutralised by
- 10 addition saturated aqueous sodium bicarbonate (350ml). The ethyl acetate layer was separated and the aqueous layer was re-extracted with ethyl acetate (500ml). The ethyl acetate layers were combined and evaporated on a buchi under vacuum. To the residue was added hexane (1.5 litre) and the mixture was heated to reflux for 45 minutes. On cooling the solid obtained was filtered and heated to reflux with an additional amount of hexane (1litre). On cooling the solid was filtered off
- 15 to give ethyl 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylate (37.9g, 86%) as a dark brown solid.

NMR (400MHz, Chloroform- d_6) HNC121507 δ 1.41- 1.44 (3H, t), 4.14 (3H, s), 4.37 -4.42 (2H, q), 7.02- 7.05 (1H, m), 7.25 – 7.29 (1H, m), 7.57 – 7.60 (1H, m), 7.93 (1H, s), 7.80 – 8.10 (1H, br) 8.12 (1H, s), 8.74 (1H, s). Consistent with proposed structure

- 20 LC/MS Product retention time 3.19min, [MH^+] 331 consistent with the molecular formula $C_{16}H_{15}N_4ClO_2$

Intermediate 9: 4-[(3-Chlorophenyl)amino]-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid.



25

- Preparation a: Ethyl 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylate (1.8g) was dissolved into both methanol (5ml) and (2N) sodium hydroxide (5ml) and heated under microwave conditions at 120°C for 5 minutes. The compound was then partitioned between ethyl acetate and water (100ml). The ethyl acetate layer was dried, filtered and evaporated. The crude
- 30 material was then dissolved in water and taken to (pH 4-3) with (2N) hydrochloric acid which lead to a precipitate crashing out from the water. Ethyl acetate was added, which caused the mixture to form an emulsion. The whole emulsion was then evaporated and the sample was purified using an

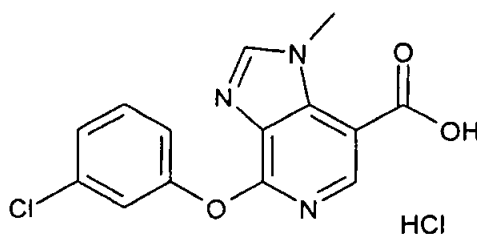
amino-propyl SPE cartridge (50g) eluting with (2M) ammonia in methanol, to afford title compound (1.1g).

LC/MS [MH^+] 303 consistent with molecular formula $C_{14}H_{11}^{35}ClN_4O_2$

- 5 Preparation b: To ethyl 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylate (32.9g, 0.099moles) was added ethanol (330ml) followed by 2M aqueous sodium hydroxide (130ml, 0.25moles). The mixture was heated under stirring to reflux for 1 hour. On cooling the mixture set solid, ethanol (100ml) was added to form slurry. The slurry was evaporated on a buchi under vacuum to give a brown solid. This was taken up into water (1litre) and the solution was cooled in an ice bath to 15°C, and acidified to pH1 using 2M aqueous hydrochloric acid. The precipitate formed was filtered off, the solid was washed with water (2x 200ml). The solid was dried under vacuum at 40°C until a constant weight was achieved (48 hours) to give 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid (28.19g, 93%) as a brown solid.
- 10 NMR (400MHz, DMSO- d_6) HNC121878 δ 4.07 (3H, s), 7.04 – 7.06 (1H, m), 7.31 – 7.36 (1H, t), 7.92 – 7.94 (1H, m), 8.23 – 8.24 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.82 (1H, s), 12.00- 13.50 (broad signal). Consistent with proposed structure

LC/MS Product retention time 2.17min, [MH^+] 303 consistent with the molecular formula $C_{14}H_{11}N_4ClO_2$

Intermediate 10: 4-[(3-Chlorophenyl)oxy]-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid hydrochloride salt.



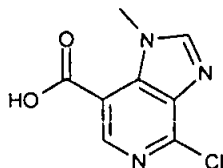
25

- A mixture of 3-chlorophenol (1.8ml, 16.7mmol) in 1,4-dioxane (4ml) was stirred vigorously. Sodium hydride (60% in mineral oil, 701mg) was then slowly added. More 1,4-dioxane (18ml) was added to the suspension along with ethyl 4-chloro-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylate (1g, 4.2mmol). The sample was heated under microwave conditions at 180°C for 10 hours. The material was then evaporated to as dry as possible, re-dissolved into water and acidified
- 30

to pH-1 with (2N) hydrochloric acid. A solid precipitate was obtained which was filtered and dried in a vac-oven at 40°C overnight (1.3g).

LC/MS [MH⁺] 304 consistent with molecular formula C₁₄H₁₀³⁵ClN₃O₃

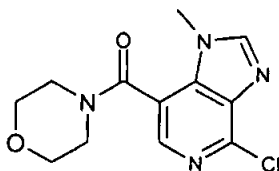
5 **Intermediate 11: 4-Chloro-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid**



10 Ethyl 4-chloro-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate (8.80g), methanol (90ml) and 2N sodium hydroxide (30ml) were stirred together at room temperature for two hours. Addition of 2N hydrochloric acid (30ml) afforded a precipitate which was filtered off and dried under vacuum at 50°C to yield the title compound as a red powder (6.7g).

LC/MS [MH⁺] 212 consistent with molecular formula C₈H₆³⁵ClN₃O₂

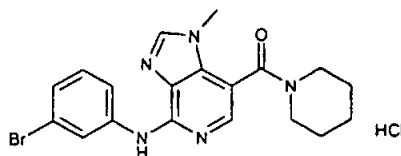
Intermediate 12: 4-Chloro-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine



15 A mixture of 4-chloro-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid (1.0g) in dimethylformamide (30ml), N,N-diisopropylethylamine (4.12ml), morpholine (0.82ml) and O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (2.688g) was stirred at room temperature for forty five minutes. The reaction mixture was dissolved in water and ethyl acetate. The organic layer was washed twice with aqueous saturated sodium hydrogen carbonate, then with water. The organic layer was evaporated, the water washings were evaporated, and the combined sodium bicarbonate washings were evaporated. The residue from evaporation of the sodium bicarbonate washings was stirred in dichloromethane, the solid was filtered off and the filtrate combined with the residues from evaporation of the organic layer and the residue from the water washings. The resultant mixture was evaporated, and the residue was purified by
20 chromatography (50g C₁₈ column) using a gradient of 0-100% methanol / water to afford the title compound as an off-white solid (940mg).
25

LC/MS [MH⁺] 281 consistent with molecular formula C₁₂H₁₃³⁵ClN₄O₂

Example 1: *N*-(3-Bromophenyl)-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-amine hydrochloride salt



5

Sodium 4-[(3-bromophenyl)amino]-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylate (250mg including sodium hydroxide) was placed in a boiling tube where it was combined with hydroxybenzotriazole hydrate (107mg), *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimide (123mg), *N*-ethylmorpholine (0.183ml), piperidine (0.092ml) and this was dissolved in dimethylformamide (8ml). The reaction was stirred at room temperature for 48hours. The reaction mixture was reduced *in vacuo* and acidified using 2N hydrochloric acid and then reduced *in vacuo*. The resulting solid was combined with hydroxybenzotriazole hydrate (107mg), *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimide (123mg), piperidine (0.092ml), excess *N*-ethylmorpholine and this was dissolved in dimethylformamide (8ml). This was then stirred for 24hours at room temperature. The reaction mixture was reduced *in vacuo* and combined with water and dichloromethane. The organic layer was collected via a hydrophobic frit and reduced *in vacuo*. The residue was purified using silica chromatography (10g cartridge, eluting with 1-2% of 2M ammonia in methanol in dichloromethane). The resultant solution was reduced *in vacuo* and then purified using mass directed HPLC. The correct fractions were combined and reduced *in vacuo* to yield a solid which was dissolved in methanol and acetonitrile and 1M hydrochloric acid in diethyl ether added. The solution was reduced *in vacuo* to yield a solid which was dissolved in 1,4-dioxane and water and placed on a freeze dryer to give a white solid (136mg).

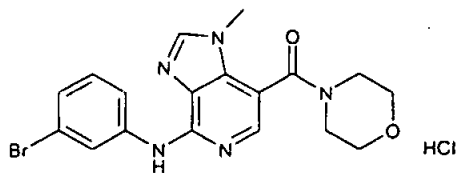
10

15

20

LC/MS [MH⁺] 416 consistent with molecular formula C₁₉H₂₀⁸¹BrN₅O

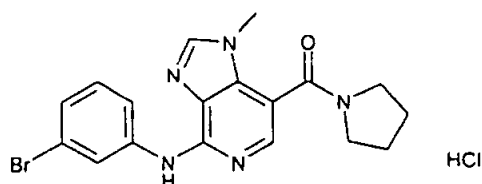
Example 2: *N*-(3-Bromophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-amine hydrochloride salt



The title compound was prepared in a manner similar to Example 1 from sodium 4-[(3-bromophenyl)amino]-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate (250mg) where morpholine (94μl) was used in the coupling procedure. A white solid was obtained (77mg). LC/MS [MH⁺] 418 consistent with molecular formula C₁₈H₁₈⁸¹BrN₅O₂

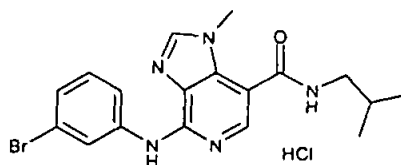
5

Example 3: *N*-(3-Bromophenyl)-1-methyl-7-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-c]pyridin-4-amine hydrochloride salt



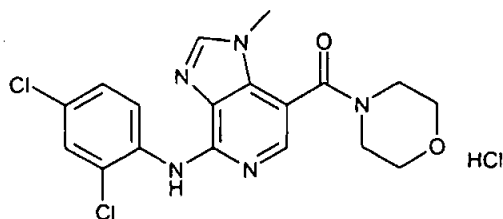
- 10 The title compound was prepared in a manner similar to Example 1 from sodium 4-[(3-bromophenyl)amino]-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate (250mg) where pyrrolidine (89μl) was used in the coupling procedure. A white solid was obtained (154mg). LC/MS [MH⁺] 402 consistent with molecular formula C₁₈H₁₈⁸¹BrN₅O

- 15 **Example 4: 4-[(3-Bromophenyl)amino]-1-methyl-*N*-(2-methylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide hydrochloride salt**



- 20 The title compound was prepared in a manner similar to Example 1 from sodium 4-[(3-bromophenyl)amino]-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate (250mg) where isobutylamine (108μl) was used in the coupling procedure. Except when the reaction mixture was dried *in vacuo* and combined with dichloromethane and water, a precipitate remained which was filtered then washed with 30% acetonitrile in water to give a white solid. This was dissolved in
- 25 methanol and 1M hydrochloric acid in diethyl ether added. The solvent was removed *in vacuo* to yield a solid which was dissolved in 1,4-dioxane and water and placed on a freeze dryer to give a white solid (154mg). LC/MS [MH⁺] 404 consistent with molecular formula C₁₈H₂₀⁸¹BrN₅O

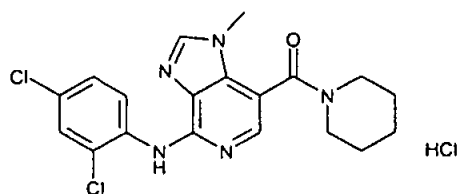
Example 5: *N*-(2,4-Dichlorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-amine hydrochloride salt



- 5 4-[(2,4-Dichlorophenyl)amino]-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid
hydrochloride salt (135mg) was placed in a boiling tube where it was combined with
hydroxybenzotriazole hydrate (59mg), *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimide (68mg),
N-ethylmorpholine (0.1ml), morpholine (0.052ml) and this was dissolved in dimethylformamide
10 (8ml). The reaction was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was then
dried *in vacuo* and combined with water and dichloromethane. The organic layer was collected
with a hydrophobic frit, reduced *in vacuo* and purified on a C-18 cartridge (5g) eluting from 0-50
% acetonitrile in water. The correct fractions were combined and reduced *in vacuo*, to yield a solid
which was dissolved in acetonitrile and 1M hydrochloric acid in diethyl ether added. This was then
15 dried *in vacuo* to give a solid. The solid was then dissolved in 1,4-dioxane and water and placed on
a freeze dryer to give a white solid (44mg)

LC/MS [MH^+] 406 consistent with molecular formula $\text{C}_{18}\text{H}_{17}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$

Example 6: *N*-(2,4-Dichlorophenyl)-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-amine hydrochloride salt

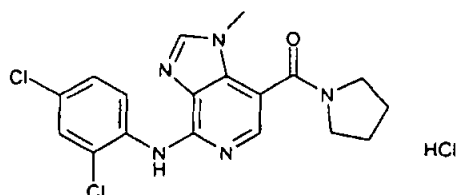


20

The title compound was prepared in a manner similar to Example 5 from 4-[(2,4-Dichlorophenyl)amino]-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid hydrochloride salt (135mg) where piperidine (51μl) was used in the coupling procedure. A white solid was obtained
25 (19mg).

LC/MS [MH^+] 404 consistent with molecular formula $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$

Example 7: *N*-(2,4-Dichlorophenyl)-1-methyl-7-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-amine hydrochloride salt

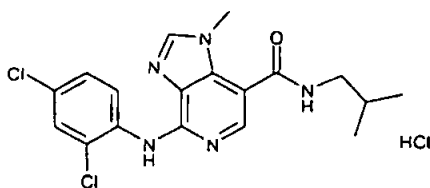


- 5 The title compound was prepared a manner similar to Example 5 from 4-[(2,4-Dichlorophenyl)amino]-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid hydrochloride salt (135mg) where pyrrolidine (50μl) was used in the coupling procedure. A white solid was obtained (37mg).

LC/MS [MH⁺] 390 consistent with molecular formula C₁₈H₁₇³⁵Cl₂N₅O

10

Example 8: 4-[(2,4-Dichlorophenyl)amino]-1-methyl-*N*-(2-methylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxamide hydrochloride salt

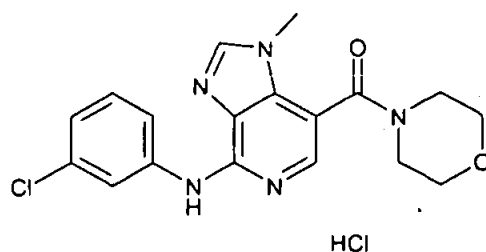


15

The title compound was prepared a manner similar to Example 5 from 4-[(2,4-Dichlorophenyl)amino]-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid hydrochloride salt (135mg) where isobutylamine (60μl) was used in the coupling procedure. Except the reaction mixture was reduced *in vacuo*, the residue partially dissolved in acetonitrile and dimethylsulfoxide.

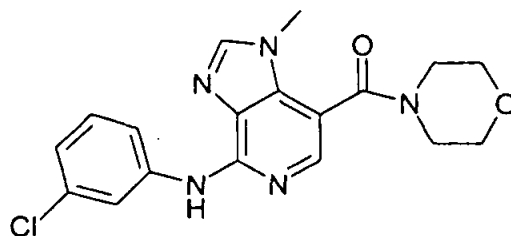
- 20 The remaining solid was filtered and dried *in vacuo*, then dissolved in methanol and 1M hydrochloric acid in diethyl ether added. This was then dried *in vacuo* to give a solid. The solid was then dissolved in 1,4-dioxane and water and placed on a freeze dryer to give a white solid (42mg)
LC/MS [MH⁺] 392 consistent with molecular formula C₁₈H₁₉³⁵Cl₂N₅O

- 25 **Example 9a: *N*-(3-Chlorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-amine hydrochloride salt.**



- 4-[(3-Chlorophenyl)amino]-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid (275mg, 0.91mmol), dimethylformamide (8ml), 4-ethylmorpholine (230μl, 1.8mmol), morpholine (120μl, 1.36mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (135mg, 1mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (155mg, 1mmol) were added together and the solution stirred at room temperature overnight. The solvents were evaporated. The residue was partitioned between water and dichloromethane using a hydrophobic frit. The dichloromethane extract was evaporated and purified by chromatography (10g of silica) eluting with dichloromethane. The column was washed with 3 column volumes of dichloromethane, 2 column volumes of 2% (2M ammonia in methanol) / dichloromethane, 2 column volumes of 5% (2M ammonia in methanol) / dichloromethane, and 2 column volumes of 10% (2M ammonia in methanol) / dichloromethane. The sample was treated with an excess of ethereal hydrogen chloride (5ml) and then freeze dried to obtain title compound as an off white solid (177mg).
- LC/MS [MH⁺] 372 consistent with molecular formula C₁₈H₁₈³⁵ClN₅O₂

Example 9b: N-(3-Chlorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-amine



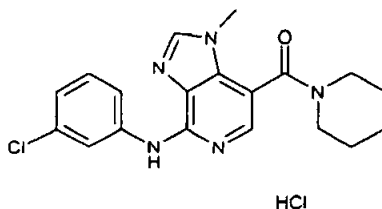
- To a stirred suspension of 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid (27.19g, 0.09moles) in DMF (680ml) was added N,N-diisopropylethylamine (78.26ml, 0.45moles), O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (51.18g 0.135moles). At this point the reaction starts to become thicker. To this mixture was added morpholine (15.72ml, 0.18moles) slowly over 5 minutes. The reaction forms a dark solution. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was evaporated to remove 595ml of DMF. The dark brown oil was taken up into ethyl

acetate (3litres) and this was then successively washed with water (1litre), aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution (1litre). A fine precipitate forms in the ethyl acetate layer and this was filtered off. The ethyl acetate layer was washed successively with water (1litre), 2M aqueous sodium hydroxide (2x 500ml), water (1litre) and brine (1litre). The ethyl acetate layer was dried (MgSO₄) and evaporated to give a light brown solid. This was taken up in DCM (200ml) containing methanol (20ml), to which was added silica (125g), and the mixture evaporated. The solid was chromatographed on a Biotage Flash 75 eluting with DCM / methanol (97:3) to give a pale yellow solid which was dried under vacuum at 60 °C overnight. The solid obtained was taken up into aqueous 2M hydrochloric acid solution (1litre), this solution was washed with ethyl acetate (2x 500ml). The aqueous phase was then basified using solid sodium hydrogen bicarbonate to a pH 8. The precipitate formed was filtered off and re-suspended in water (1litre) and stirred for 30 minutes, the solid was filtered off and dried under vacuum at 40 °C overnight to give *N*-(3-chlorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-amine (25.01g 74%) as an off white solid.

NMR (400MHz, DMSO-d₆) HNC122148 δ 3.30 – 3.90 (11H, m), 6.96 – 6.99 (1H, m), 7.27 – 7.31 (1H, t), 7.92 – 7.94 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.33 – 8.34 (1H, m), 9.51 (1H, s). Consistent with proposed structure

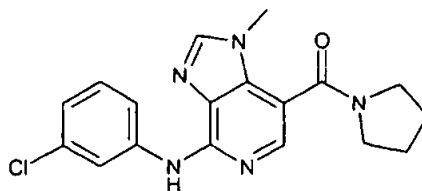
LC/MS, Product retention time 2.23min, [MH⁺] 372 consistent with the molecular formula C₁₈H₁₈³⁵ClN₅O₂

Example 10: *N*-(3-Chlorophenyl)-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-amine hydrochloride salt.



The title compound was prepared in a manner similar to Example 9a from 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid (275mg). Where piperidine (120μl) was used in the coupling procedure. A white solid was obtained (250mg). LC/MS [MH⁺] 370 consistent with molecular formula C₁₉H₂₀³⁵ClN₅O

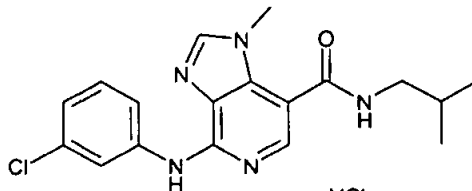
Example 11: *N*-(3-Chlorophenyl)-1-methyl-7-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-amine hydrochloride salt.



HCl

The title compound was prepared in a manner similar to Example 9a from 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid (275mg) where
5 pyrrolidine (110μl) was used in the coupling procedure. A white solid was obtained (103mg).
LC/MS [MH⁺] 356 consistent with molecular formula C₁₈H₁₈³⁵ClN₅O

Example 12: 4-[(3-Chlorophenyl)amino]-1-methyl-*N*-(2-methylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxamide hydrochloride salt.



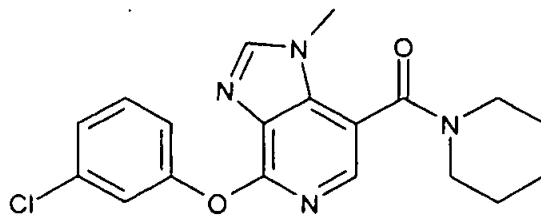
HCl

10

The title compound was prepared in a manner similar to Example 9a from 4-[(3-chlorophenyl)amino]-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid (275mg) where isobutylamine (73μl) was used in the coupling procedure. An off white solid was obtained (144mg).

15 LC/MS [MH⁺] 358 consistent with molecular formula C₁₈H₂₀³⁵ClN₅O

Example 13: 4-[(3-Chlorophenyl)oxy]-1-methyl-7-(1-piperidinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine hydrochloride salt.

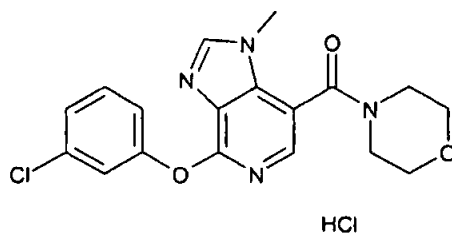


HCl

20

- 4-[(3-Chlorophenyl)oxy]-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid hydrochloride salt (325mg, 1.07mmol), dimethylformamide (8ml), 4-ethylmorpholine (230μl, 1.8mmol), piperidine (140μl, 1.66mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (165mg, 1.1mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (190mg, 1.1mmol) were added together and the solution stirred at room temperature overnight. The solvents were evaporated. The residue was partitioned between water and dichloromethane using a hydrophobic frit. The dichloromethane extract was evaporated and purified by chromatography (10g of silica) eluting with dichloromethane. The column was washed with 3 column volumes of dichloromethane, 2 column volumes of 2% (2M ammonia in methanol) / dichloromethane, 2 column volumes of 5% (2M ammonia in methanol) / dichloromethane, and 2 column volumes of 10% (2M ammonia in methanol) / dichloromethane. The sample was treated with hydrogen chloride (1M) solution in diethyl ether (approx 1-2ml) and then evaporated to dryness. The sample was then dissolved in a combination of 1,4 dioxane and water and freeze dried overnight to obtain title compound as an off white solid (280mg).
- LC/MS [MH⁺] 371 consistent with molecular formula C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₂

Example 14: 4-[(3-Chlorophenyl)oxy]-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine hydrochloride salt.

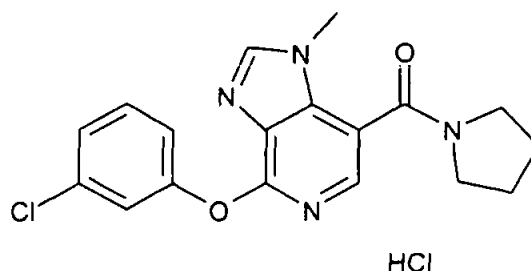


20

The title compound was prepared in a manner similar to Example 13 from 4-[(3-chlorophenyl)oxy]-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid hydrochloride salt (325mg) where morpholine (140μl) was used in the coupling procedure. An off white solid was obtained (182mg).

- LC/MS [MH⁺] 373 consistent with molecular formula C₁₈H₁₇³⁵ClN₄O₃

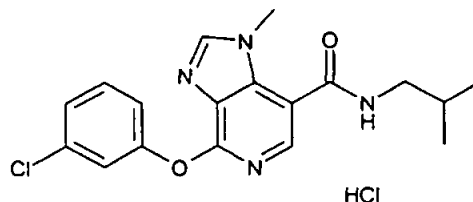
Example 15: 4-[(3-Chlorophenyl)oxy]-1-methyl-7-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine hydrochloride salt.



The title compound was prepared in a manner similar to Example 13 from 4-[(3-chlorophenyl)oxy]-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid hydrochloride salt (325mg) where pyrrolidine (120μl) was used in the coupling procedure. An off white solid was obtained (300mg).

LC/MS [MH⁺] 357 consistent with molecular formula C₁₈H₁₇³⁵ClN₄O₂

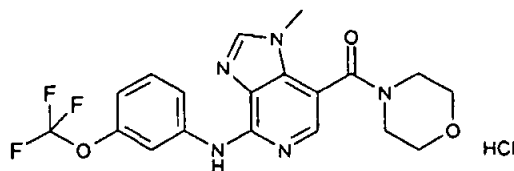
Example 16: 4-[(3-Chlorophenyl)oxy]-1-methyl-*N*-(2-methylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxamide hydrochloride salt.



The title compound was prepared in a manner similar to Example 13 from 4-[(3-chlorophenyl)oxy]-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid hydrochloride salt (325mg) where isobutylamine (120μl) was used in the coupling procedure. An off white solid was obtained (248mg).

LC/MS [MH⁺] 359 consistent with molecular formula C₁₈H₁₉³⁵ClN₄O₂

Example 17 : 1-Methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-*N*-{3-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-4-amine hydrochloride salt

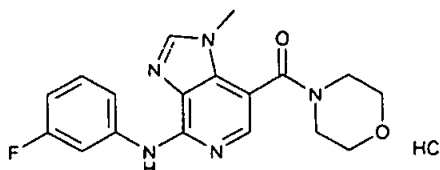


A mixture of 4-chloro-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine (150mg), methanesulfonic acid (0.207ml) and 3-trifluoromethoxyaniline (0.143ml) in 1,4-dioxane (5ml) was

heated under microwave conditions at 180°C for thirty minutes. The mixture was concentrated in vacuo, purified by MDAP, suspended in methanol, treated with 2N hydrochloric acid in ether (0.5ml), evaporated and dried to afford the title compound (27mg).

LC/MS [MH⁺] 422 consistent with molecular formula C₁₉H₁₈F₃N₅O₃

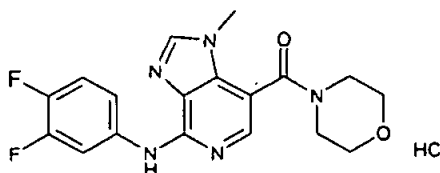
5 **Example 18:** *N*-(3-Fluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-amine hydrochloride salt



10 The title compound (36mg) was prepared in a manner similar to Example 17 from 4-chloro-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine (150mg) and 3-fluoroaniline (0.103ml) except that the reaction time was fifteen minutes.

LC/MS [MH⁺] 356 consistent with molecular formula C₁₈H₁₈FN₅O₂

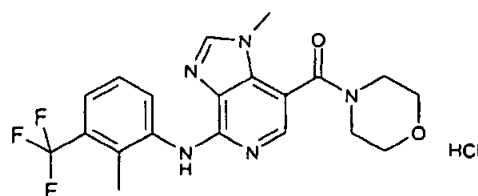
Example 19: *N*-(3,4-Difluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-amine hydrochloride salt



15 The title compound (72mg) was prepared in a manner similar to Example 17 from 4-chloro-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine (150mg) and 3,4-difluoroaniline (0.106ml) except that the reaction time was fifteen minutes.

LC/MS [MH⁺] 374 consistent with molecular formula C₁₈H₁₇F₂N₅O₂

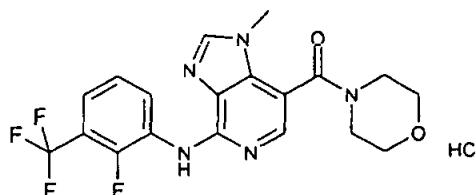
20 **Example 20:** 1-Methyl-*N*-[2-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-amine hydrochloride salt



The title compound (32mg) was prepared in a manner similar to Example 17 from 4-chloro-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine (150mg) and 2-methyl-3-trifluoromethylaniline (187mg) except that the reaction time was fifteen minutes.

LC/MS [MH^+] 420 consistent with molecular formula $C_{20}H_{20}F_3N_5O_2$

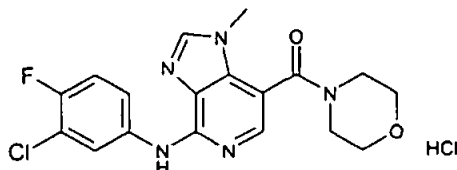
- 5 **Example 21:** *N*-(2-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-amine hydrochloride salt



- 10 The title compound (33mg) was prepared in a manner similar to Example 17 from 4-chloro-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine (150mg) and 2-fluoro-3-trifluoromethylaniline (0.138ml) except that the reaction time was twenty minutes. The title compound was an oil and had to be co-evaporated from dichloromethane to afford a foam / solid.

LC/MS [MH^+] 424 consistent with molecular formula $C_{19}H_{17}F_4N_5O_2$

- Example 22:** *N*-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-amine hydrochloride salt



- 15 The title compound (57mg) was prepared in a manner similar to Example 17 from 4-chloro-1-methyl-7-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine (150mg) and 3-chloro-4-fluoroaniline (156mg) except that the reaction time was twenty minutes. The title compound was further purified by trituration with hexane to afford a white solid.

- 20 LC/MS [MH^+] 390 consistent with molecular formula $C_{18}H_{17}^{35}ClFN_5O_2$

Formulations for pharmaceutical use incorporating compounds of the present invention can be prepared in various forms and with numerous excipients. Examples of such formulations are given below.

Example 23: Inhalant Formulation

A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, (1 mg to 100 mg) is aerosolized from a metered dose inhaler to deliver the desired amount of drug per use.

5 Example 24 : Tablet Formulation

	<u>Tablets/Ingredients</u>	<u>Per Tablet</u>
	1. Active ingredient (Compound of formula (I) or pharmaceutically acceptable derivative)	40 mg
10	2. Corn Starch	20 mg
	3. Alginic acid	20 mg
	4. Sodium Alginate	20 mg
	5. Mg stearate	1.3 mg

15 Procedure for tablet formulation:

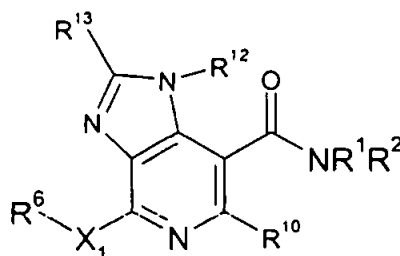
Ingredients 1, 2, 3 and 4 are blended in a suitable mixer/blender. Sufficient water is added portion-wise to the blend with careful mixing after each addition until the mass is of a consistency to permit its conversion to wet granules. The wet mass is converted to granules by passing it through an oscillating granulator using a No. 8 mesh (2.38 mm) screen. The wet granules are then dried in an oven at 140°F (60°C) until dry. The dry granules are lubricated with ingredient No. 5, and the lubricated granules are compressed on a suitable tablet press.

Example 25: Parenteral Formulation

A pharmaceutical composition for parenteral administration is prepared by dissolving an appropriate amount of a compound of formula (I) in polyethylene glycol with heating. This solution is then diluted with water for injections Ph Eur. (to 100 ml). The solution is then rendered sterile by filtration through a 0.22 micron membrane filter and sealed in sterile containers.

Claims

1. A compound of formula (I):



(I)

wherein:

X_1 is NR^4 or O;

10 R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl and halosubstituted C_{1-6} alkyl;

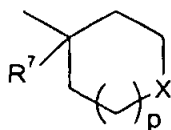
R^2 is hydrogen or $(CH_2)_mR^3$ where m is 0 or 1;

or R^1 and R^2 together with N to which they are attached form an optionally substituted 4- to 8- membered non-aromatic heterocyclyl ring;

15 R^3 is a 4- to 8- membered non-aromatic heterocyclyl group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a straight or branched C_{1-10} alkyl, a C_{2-10} alkenyl, a C_{3-8} cycloalkenyl, a C_{2-10} alkynyl, a C_{3-8} cycloalkynyl or phenyl group, any of which can be unsubstituted or substituted, or R^5 ;

R^4 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, halosubstituted C_{1-6} alkyl, $COCH_3$ and SO_2Me ;

R^5 is



20

wherein p is 0, 1 or 2, and X is CH_2 , O, S, or SO_2 ;

R^6 is unsubstituted or substituted phenyl, unsubstituted or substituted C_{3-6} cycloalkyl or an unsubstituted or substituted 4- to 8- membered non-aromatic heterocyclyl ring;

R^7 is OH, C_{1-6} alkoxy, $NR^{8a}R^{8b}$, $NHCOR^9$, $NHSO_2R^9$ or SO_2R^9 ;

25 R^{8a} is H or C_{1-6} alkyl;

R^{8b} is H or C_{1-6} alkyl;

R^9 is C_{1-6} alkyl;

R^{10} is hydrogen, substituted or unsubstituted (C_{1-6}) alkyl or chloro;

R^{12} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^{13} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

q is 0, 1 or 2;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

5

2. A compound as claimed in claim 1 wherein R^1 is hydrogen.

3. A compound as claimed in claim 1 or 2 wherein R^2 is $(CH_2)_m R^3$ where m is 0 or 1.

10

4. A compound as claimed in any preceding claim wherein R^3 is an unsubstituted or substituted C_{1-6} alkyl group.

5. A compound as claimed in claim 1 wherein R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form a morpholinyl, pyrrolidinyl or piperidinyl ring.

15

6. A compound as claimed in any preceding claim wherein R^6 is an unsubstituted or substituted phenyl group.

7. A compound as claimed in any preceding claim wherein X_1 is NR^4 .

20

8. A compound as claimed in any preceding claim wherein R^4 is C_{1-6} alkyl or hydrogen, for example methyl or hydrogen.

9. A compound as claimed in any preceding claim wherein R^{10} is hydrogen.

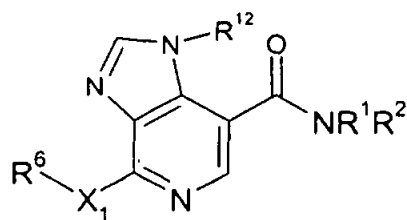
25

10. A compound as claimed in any preceding claim wherein R^{12} is methyl.

11. A compound as claimed in any preceding claim wherein R^{13} is hydrogen.

30

12. A compound of formula (Ia):



(Ia)

wherein

X_1 is NR^4 ;

R^1 is hydrogen;

R^2 is $(CH_2)_mR^3$ where m is 0 or 1;

5 or R^1 and R^2 together with N to which they are attached form a morpholinyl, pyrrolidinyl, or piperidinyl ring of which may be unsubstituted or substituted;

R^3 is an unsubstituted or substituted straight or branched C_{1-6} alkyl;

R^4 is hydrogen or methyl,

R^6 is unsubstituted or substituted phenyl;

10 R^{12} is hydrogen or methyl;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

13. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any preceding claim or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

15

14. A pharmaceutical composition as claimed in claim 13 further comprising a pharmaceutical carrier or diluent thereof.

15. A pharmaceutical composition as claimed in claim 13 or 14 further comprising a second
20 therapeutic agent.

16. A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for use in human or veterinary medicine.

25 17. A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for use in the treatment of a condition which is mediated by the activity of cannabinoid 2 receptors.

30 18. The use of a compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for the manufacture of a therapeutic agent for the treatment of a condition which is mediated by the activity of cannabinoid 2 receptors.

19. A method of treating mammal for example a human suffering from a condition which is mediated by the activity of cannabinoid 2 receptor which comprises administering to said subject a
35 non toxic, therapeutically effective amount of a compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

20. The compound as claimed in claim 17 or the use as claimed in claim 18 or the method of treatment as claimed in claim 19 wherein the condition which is mediated by the activity of cannabinoid 2 receptor is an immune disorder, an inflammatory disorder, pain, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, osteoarthritis or osteoporosis.

5

21. The compound, use or method as claimed in claim 20 wherein the pain is selected from inflammatory pain, visceral pain, cancer pain, neuropathic pain, lower back pain, muscular skeletal, post operative pain, acute pain and migraine.

10

COMPUESTOS

La presente invención se refiere a nuevos derivados de imidazopiridina, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y su uso en el
5 tratamiento de enfermedades, particularmente dolor, donde dichas enfermedades están provocadas directa o indirectamente por un aumento o disminución en la actividad del receptor de cannabinoides.

Los cannabinoides son una clase específica de compuestos psicoactivos presentes en el cannabis indio (*Cannabis sativa*), que incluye aproximadamente
10 sesenta moléculas diferentes, siendo las más representativas cannabinal, cannabidiol y varios isómeros de tetrahidrocannabinol. El conocimiento de la actividad terapéutica del cannabis data desde las antiguas dinastías de China, donde, hace 5000 años, se usaba el cannabis para el tratamiento del asma, la migraña y algunos trastornos ginecológicos. Estos usos posteriormente se
15 establecieron de tal manera que aproximadamente en 1850 se incluyeron extractos de cannabis en la Farmacopea de Estados Unidos y permanecieron allí hasta 1947.

Se sabe que los cannabinoides producen diferentes efectos sobre diversos sistemas y/u órganos, siendo los más importantes sobre el sistema nervioso central y sobre el sistema cardiovascular. Estos efectos incluyen alteraciones en la
20 memoria y en la cognición, euforia y sedación. Los cannabinoides también aumentan el ritmo cardíaco y varían la presión arterial sistémica. También se han observado efectos periféricos relacionados con constricción bronquial, inmunomodulación e inflamación. La capacidad de los cannabinoides de reducir la presión intraocular y afectar a los sistemas respiratorio y endocrino también está
25 bien documentada. Véase, por ejemplo, L.E. Hollister, Health Aspects of Cannabis, Pharmacological Reviews, Vol. 38, pág. 1-20, (1986). Más recientemente, se descubrió que los cannabinoides suprimen las respuestas inmunes celulares y humorales y presentan propiedades anti-inflamatorias. Wirth et al., Antiinflammatory Properties of Cannabichrome, Life Science, Vol. 26, pág. 1991-1995, (1980).

30 A pesar de los efectos beneficiosos anteriores, el uso terapéutico del cannabis es polémico, debido tanto a sus efectos psicoactivos relevantes (que producen dependencia y adicción), como a múltiples efectos secundarios que aún no se han esclarecido completamente. Aunque el trabajo en este campo se ha continuado desde la década de los 40, las pruebas que indican que los efectos

periféricos de los cannabinoides están mediados directamente y no son secundarios a un efecto sobre el SNC, han estado limitadas por la falta de caracterización del receptor, la falta de información en relación con un ligando endógeno de cannabinoides y, hasta hace poco, la falta de compuestos selectivos por subtipos del receptor.

Se descubrió que el primer receptor de cannabinoides estaba localizado principalmente en el cerebro, en líneas de células neurales y, sólo en una menor medida, a nivel periférico. En vista de su localización, se denominó el receptor central ("CB1"). Véase Matsuda et al., "Structure of a Cannabinoid Receptor and Functional Expression of the Cloned cDNA," Nature, Vol. 346, pág. 561-564 (1990). El segundo receptor de cannabinoides ("CB2") se identificó en el bazo, y se supuso que modulaba los efectos no psicoactivos de los cannabinoides. Véase Munro et al., "Molecular Characterization of a Peripheral Receptor for Cannabinoids," Nature, Vol. 365, pág. 61-65 (1993).

Las indicaciones anteriores y la localización preferente del receptor CB2 en el sistema inmune confirma un papel específico de CB2 en la modulación de la respuesta inmune y anti-inflamatoria frente a estímulos de diferentes fuentes.

El tamaño total de la población de pacientes que padece dolor es grande (casi 300 millones), dominado por los que padecen dolor de espalda, dolor osteoartítico y dolor post-operatorio. El dolor neuropático (asociado con lesiones neuronales tales como las inducidas por la diabetes, VIH, infección por herpes o apoplejía), así como el dolor de cáncer, sucede con una prevalencia menor pero aún sustancial.

Los mecanismos patogénicos que producen síntomas de dolor pueden agruparse en dos categorías principales:

- los que son componentes de respuestas inflamatorias de los tejidos (Dolor Inflamatorio);
- los que se producen por una lesión neuronal de alguna forma (Dolor Neuropático).

El dolor inflamatorio crónico consiste predominantemente en osteoartritis, dolor lumbar crónico y artritis reumatoide. El dolor se debe a una lesión y/o inflamación aguda y en curso. Puede ser dolor espontáneo y provocado.

Existe una hipersensibilidad patológica subyacente como resultado de una hiperexcitabilidad fisiológica y la liberación de mediadores inflamatorios que

potencian adicionalmente esta hiperexcitabilidad. Los receptores CB2 se expresan en células inflamatorias (células T, células B, macrófagos, mastocitos) y median la supresión inmune por medio de la inhibición de la interacción celular/liberación de mediadores inflamatorios. Los receptores CB2 también pueden expresarse en terminales de nervios sensoriales y por lo tanto inhibir directamente la hiperalgesia.

Más recientemente, los datos sugieren un papel para la activación del receptor CB2 en SNC. Hasta hace poco, se pensó que el receptor CB2 se restringía a la periferia, sin embargo, los datos que están apareciendo sugieren una inducción mediada por el dolor inflamatorio de la expresión del receptor CB2 en médula espinal de rata que coincide con la aparición de microglía activada (Zhang et. al., 2003). Además, se ha demostrado que los agonistas del receptor CB2 reducen respuestas provocadas mecánicamente y el "wind-up" de neuronas de amplio intervalo dinámico en el cuerno dorsal de la médula espinal en modelos animales de dolor inflamatorio (Zhang et. al., 2003, Eur J. Neurosci. 17: 2750-2754, Nackley et. al., 2004, J. Neurophys. 92: 3562-3574, Elmes et. al., 2004, Eur. J. Neurosci. 20: 2311-2320).

Ahora se está examinando el papel de CB2 en inmunomodulación, inflamación, osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, renales y otras patologías.

En base a lo anterior, existe la necesidad de compuestos que tengan actividad contra el receptor CB2. De esta manera, se cree que los moduladores de CB2 ofrecen una aproximación única a la farmacoterapia de trastornos inmunes, inflamación, osteoporosis, isquemia renal y otras afecciones patofisiológicas.

Los documentos WO 04/018433, WO 04/018434, WO 04/029027 y WO 04/029026 (todos en nombre de Glaxo Group Limited) describen derivados de pirimidina y piridina útiles en el tratamiento de enfermedades que están provocadas directa o indirectamente por un aumento o disminución en la actividad del receptor de cannabinoides.

La presente invención proporciona nuevos derivados de imidazopiridina de fórmula (I) y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos o derivados, y su uso como moduladores del receptor CB2, que son útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos.

La presente invención comprende adicionalmente un método para tratar

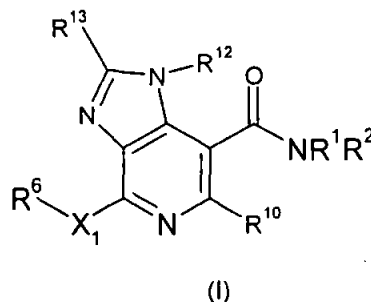
enfermedades mediadas por receptores CB2 en un animal, incluyendo seres humanos, que comprende administrar a un animal que lo necesita una cantidad eficaz y no tóxica de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En vista del hecho de que los cannabinoides actúan sobre los receptores capaces de modular diferentes efectos funcionales, y en vista de la baja homología entre CB2 y CB1, es deseable una clase de fármacos selectivos para el subtipo de receptor específico. Los cannabinoides naturales o sintéticos disponibles
10 actualmente no satisfacen esta función porque son activos sobre los dos receptores.

En una realización, la presente invención incluye compuestos que son capaces de modular selectivamente los receptores para cannabinoides y por lo tanto las patologías asociadas con dichos receptores.

La invención proporciona compuestos de fórmula (I):

15

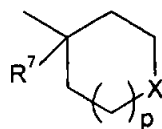


en la que:

- 20 X_1 es NR^4 u O;
 R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y halo-alquilo C_{1-6} sustituido;
 R^2 es hidrógeno o $(CH_2)_m R^3$ donde m es 0 ó 1;
o R^1 y R^2 junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo
25 heterociclilo de 4 a 8 miembros no aromático opcionalmente sustituido;
 R^3 es un grupo heterociclilo de 4 a 8 miembros no aromático, un grupo cicloalquilo C_{3-8} , alquilo C_{1-10} lineal o ramificado, un alquenilo C_{2-10} , un cicloalquenilo C_{3-8} , un alquinilo C_{2-10} , un cicloalquinilo C_{3-8} o un grupo fenilo, pudiendo estar cualquiera de ellos sin sustituir o sustituido, o R^5 ;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con halo, $COCH_3$ y SO_2Me ;

R^5 es



5 donde p es 0, 1 ó 2, y X es CH_2 , O, S o SO_2 ;

R^6 es fenilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sin sustituir o sustituido o un anillo heterociclilo no aromático de 4 a 8 miembros sin sustituir o sustituido;

R^7 es OH, alcoxi C_{1-6} , $NR^{8a}R^{8b}$, $NHCOR^9$, $NHSO_2R^9$ o SO_6R^9 ;

R^{8a} es H o alquilo C_{1-6} ;

10 R^{8b} es H o alquilo C_{1-6} ;

R^9 es alquilo C_{1-6} ;

R^{10} es hidrógeno, alquilo (C_{1-6}) sustituido o sin sustituir o cloro;

R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{13} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

15 q es 0, 1 ó 2;

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, R^1 es hidrógeno.

En una realización, R^2 es $(CH_2)_mR^3$ donde m es 0 ó 1.

En una realización, X_1 es NR^4 .

20 En una realización, X_1 es O.

Cuando R^3 o R^6 se seleccionan independientemente entre un grupo heterociclilo no aromático, el anillo puede contener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos. En una realización, los heteroátomos se seleccionan entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Son ejemplos de grupos de 4 miembros 2- o 3- azetidino, oxetano, tioetano, s-óxido de tioetano y s,s-dióxido de tioetano. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros en este caso incluyen dioxolano, pirrolidino, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, s,s-dióxido de tetrahydrotiofeno y s-óxido de tetrahydrotiofeno. Son ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros morfolino, piperidino, piperazino, tetrahydropirano, tetrahydrotiopirano, s,s-dióxido de tetrahydrotiopirano, tiomorfolino, s,s-dióxido de tiomorfolino, tetrahydropiridino, dioxano, 1,1-dióxido de tetrahydrotiopirano y 1-óxido de tetrahydrotiopirano. Son ejemplos de anillos heterociclilo de 7 miembros azapina u oxapina. Son ejemplos de

grupos de 8 miembros azaciclooctanilo, azaoxaciclooctanilo o azatiaciclooctanilo, oxaciclooctanilo, tiaciclooctanilo y s-óxido de azatiaciclooctanilo, s,s-dióxido de azatiaciclooctanilo, s,s-dióxido de tiaciclooctanilo y s-óxido de tiaciclooctanilo.

En una realización, R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido.

5 En una realización, R^4 es alquilo C_{1-6} o hidrógeno, por ejemplo metilo o hidrógeno.

En una realización, R^4 es hidrógeno.

Cuando R^1 y R^2 se toman junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo no aromático opcionalmente sustituido donde dicho anillo puede
10 contener opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos adicionales. El anillo puede estar saturado o insaturado. En una realización los heteroátomos adicionales se seleccionan entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Un ejemplo de un anillo heterociclilo de 4 miembros es azetidino. Son ejemplos de anillos heterociclilo de 5 miembros pirrolidinilo y pirazolidinilo. Son ejemplos de anillos heterociclilo de 6 miembros
15 morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, s,s-dióxido de tiomorfolina, tiomorfolinilo y s-óxido de tiomorfolinilo. Son ejemplos de anillos heterociclilo de 7 miembros azapina u oxapina. Son ejemplos de anillos heterociclilo de 8 miembros azaciclooctanilo, azaoxaciclooctanilo o azatiaciclooctanilo.

En una realización, R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que están unidos
20 forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo. En otra realización, R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo.

En una realización, R^6 es un grupo fenilo sin sustituir o sustituido.

En una realización, R^7 es OH.

En una realización, R^{10} es hidrógeno.

25 En una realización, R^{12} es metilo o hidrógeno. En otra realización, R^{12} es metilo.

En una realización, R^{13} es metilo o hidrógeno. En otra realización, R^{13} es hidrógeno.

Cuando R^6 está sustituido, puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes,
30 pudiendo seleccionarse el sustituyente o sustituyentes entre: alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} sustituido, por ejemplo trifluorometilo, alcoxi C_{1-6} , un grupo hidroxilo, un grupo ciano, halo, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{COOH}$, halo-alcoxi C_{1-6} sustituido, por ejemplo trifluorometiloxi y $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{8a}}\text{R}^{\text{8b}}$, donde R^{8a} y R^{8b} son como se han definido anteriormente.

En una realización, R^6 está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes.

En una realización, R^6 está sustituido con sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi.

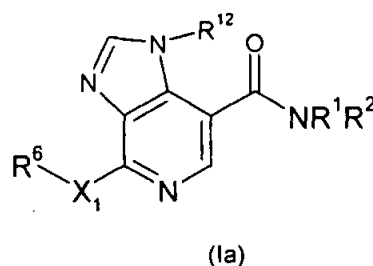
En una realización, R^6 está sustituido con halo, por ejemplo cloro. En otra
5 realización, R^6 es 3-clorofenilo.

Cuando R^1 y R^2 junto con N al que están unidos forman un anillo heterociclilo no aromático de 4 a 8 miembros que está sustituido, o cuando R^3 esta sustituido, el sustituyente o sustituyentes pueden seleccionarse entre: alquilo C_{1-6} ,
alcoxi C_{1-6} , un grupo hidroxilo, halo-alquilo C_{1-6} sustituido, por ejemplo trifluorometilo,
10 halo-alcoxi C_{1-6} sustituido, por ejemplo trifluorometiloxi, un grupo ciano, halo o un grupo sulfonilo, metilsulfonilo, $NR^{8a}R^{8b}$, $CONH_2$, $NHCOCH_3$, $(=O)$, $COOH$, $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$ y $NHSO_2CH_3$ donde R^{8a} y R^{8b} son como se ha descrito anteriormente.

Cuando R^1 y R^2 junto con N al que están unidos forman un anillo heterociclilo no aromático de 4 a 8 miembros que está sustituido, o cuando R^3 está
15 sustituido, puede haber 1, 2 ó 3 sustituyentes.

Cuando R^{10} está sustituido, los sustituyentes pueden seleccionarse entre halógenos.

En una realización, la invención son compuestos de fórmula (Ia);
20



en la que

X_1 es NR^4 ;

25 R^1 es hidrógeno;

R^2 es $(CH_2)_mR^3$ donde m es 0 ó 1;

o R^1 y R^2 junto con N al que están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo, pudiendo estar cualquiera de ellos no sustituido o sustituido;

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado sin sustituir o sustituido;

R^4 es hidrógeno o metilo

R^6 es un grupo fenilo sin sustituir o sustituido;

R^{12} es hidrógeno o metilo;

5 y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) muestran selectividad por CB2 con respecto a CB1.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) tiene un valor de CE50 en el receptor CB2 de cannabinoides humano clonado de al menos 50 veces los
10 valores de CE50 en el receptor CB1 de cannabinoides humano clonado y/o tienen una eficacia menor de 10% en el receptor CB1.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) tienen un valor de EMR en el receptor de cannabinoides CB2 humano clonado de al menos 5 veces el valor de EMR en el receptor de cannabinoides CB1 humano clonado. En otra realización, los
15 compuestos de fórmula (I) tienen un valor de EMR en el receptor de cannabinoides CB2 humano clonado de al menos 10 veces el valor de EMR en el receptor de cannabinoides CB1 humano clonado. EMR es la proporción molar equieficaz y los valores se pueden calcular a partir de la ecuación expuesta a continuación en este documento.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser más potentes y/o más solubles y/o más biodisponibles y/o producir un aumento más lineal en la exposición cuando se administran por vía oral a un mamífero que ciertos compuestos publicados anteriormente que son agonistas de CB2.

La invención se describe usando las siguientes definiciones a menos que se
25 indique otra cosa.

El término "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, sal de dicho éster o solvato (incluyendo solvatos de sales, ésteres, o sales de ésteres) de los compuestos de fórmula (I), o cualquier otro compuesto que después de la administración al receptor es capaz de
30 proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o un metabolito o resto activo del mismo. En una realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal o solvato de un compuesto de fórmula (I).

Los especialistas en la técnica apreciarán que los compuestos de fórmula (I) pueden modificarse para proporcionar derivados farmacéuticamente aceptables de

los mismos en cualquiera de los grupos funcionales de los compuestos, y que los compuestos de fórmula (I) pueden modificarse en más de una posición.

- Se apreciará que, para uso farmacéutico, las sales, ésteres, sales de ésteres y solvatos indicados anteriormente serán sales fisiológicamente aceptables, ésteres, sales de ésteres y solvatos pero también pueden encontrar uso otras sales, ésteres, sales de ésteres y solvatos, por ejemplo en la preparación de compuestos de fórmula (I) y de las sales fisiológicamente aceptables, ésteres, sales de ésteres y solvatos de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, trishidroximetil amino metano, tripropil amina, trometamina y similares. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen el ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mónico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares.
- Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio y las formadas a partir del ácido maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, clorhídrico, sulfúrico, bismetilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico,

glutámico, bencenosulfónico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

Los términos 'halógeno o halo' se usan para representar flúor, cloro, bromo o yodo.

El término 'alquilo' como un grupo o como parte de un grupo significa un grupo
5 alquilo de cadena lineal o ramificada o combinaciones de los mismos, por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, 1,1-dimetiletilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo o combinaciones de los mismos.

El término 'alcoxi', como un grupo o como parte de un grupo significa un grupo
10 alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene un átomo de oxígeno unido a la cadena, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, i-butoxi, pentoxi, hexiloxi, ciclopentoxi o ciclohexiloxi.

El término 'cicloalquilo' significa un anillo saturado cerrado, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

El término 'alquenilo' como un grupo o como parte un grupo significa una
15 cadena de carbonos lineal o ramificada o combinaciones de las mismas que contienen 1 o más dobles enlaces, por ejemplo butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo u octenilo.

El término 'cicloalquenilo' significa un anillo de carbono no aromático cerrado que contiene 1 o más dobles enlaces, por ejemplo ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo o ciclooctenilo.

El término 'alquinilo' como un grupo o como parte de un grupo significa una
20 cadena de carbonos lineal o ramificada o combinaciones de las mismas que contienen 1 o más triples enlaces carbono, por ejemplo etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo o combinaciones de los mismos.

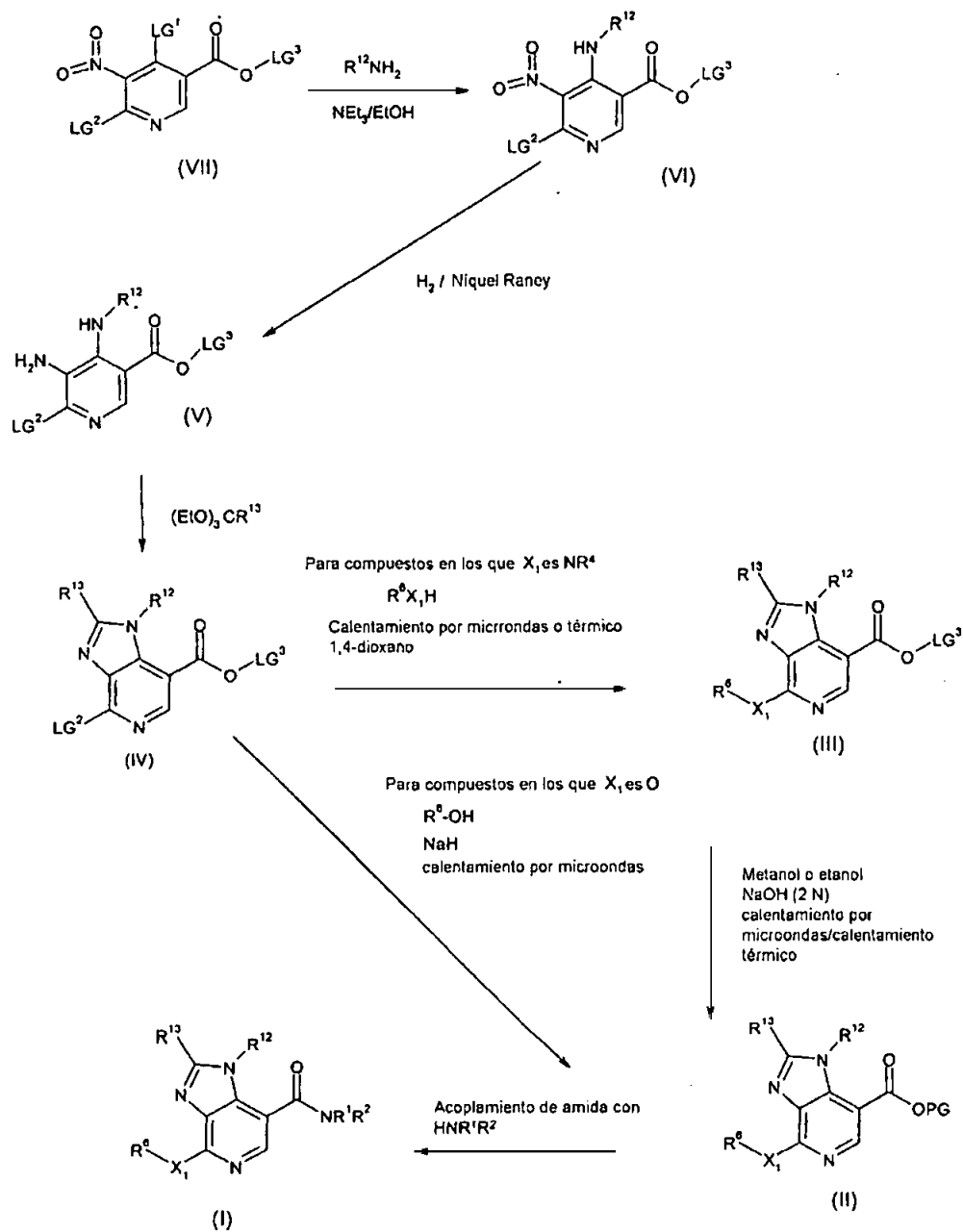
El término 'cicloalquinilo' significa un anillo de carbono no aromático cerrado
25 que contiene uno o más triples enlaces de carbono, por ejemplo ciclopropinilo, ciclobutinilo, ciclopentinilo, ciclohexinilo o combinaciones de los mismos.

El término 'arilo' significa un anillo aromático de 5 ó 6 miembros, por ejemplo fenilo, o un sistema de anillo bicíclico de 7 a 12 miembros donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo naftilo.

30 La presente invención también proporciona procesos para la preparación de compuestos de la invención y los intermedios (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII) usados en ellos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se indica en el esquema 1:

Esquema 1



- donde LG^1 y LG^2 son grupos salientes, por ejemplo halo, por ejemplo cloro, LG^3 es un grupo saliente, por ejemplo alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo o etilo, PG es hidrógeno o un ión de metal alcalino, por ejemplo Na^+ y X_1 , R^1 , R^2 , R^6 , R^{12} y R^{13} son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).
- 5

Se entenderá que la presente invención incluye todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables, incluyendo todas las formas geométricas, tautoméricas y ópticas, y mezclas de las mismas (por ejemplo mezclas racémicas). Cuando hay más centros quirales en los compuestos de fórmula (I), la presente invención incluye dentro de su alcance todos los posibles diastereoisómeros, incluidas sus mezclas. Las diferentes formas isoméricas pueden separarse o resolverse una de la otra por métodos convencionales, o cualquier isómero dado puede obtenerse por métodos sintéticos convencionales o mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los que se han indicado en la fórmula (I) y siguientes, pero en los que uno o más átomos se reemplazan con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I y ^{125}I .

Dentro del alcance de la presente invención se encuentran compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución en los tejidos de fármacos y/o sustrato. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrones) y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada por emisión de fotón único), todos ellos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas debidas a una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. En general, los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) y siguientes de esta invención pueden prepararse realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en

los Ejemplos presentados más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente adquirible.

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina y, si están en forma cristalina, 5 opcionalmente pueden solvatar. Las referencias a solvatos en este documento incluyen hidratos. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos (incluyendo hidratos) así como compuestos que contienen cantidades variables de agua y/o disolvente.

En vista de su capacidad para unirse al receptor CB2, se cree que los 10 compuestos de la invención serán útiles en el tratamiento de los siguientes trastornos. De esta manera, los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles como analgésicos. Por ejemplo, pueden ser útiles en el tratamiento del dolor inflamatorio crónico (por ejemplo, dolor asociado con artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa 15 y artritis juvenil) incluyendo la propiedad de modificación de la enfermedad y conservación de la estructura de la articulación; dolor musculoesquelético; dolor lumbar y cervical; torceduras y esguinces; dolor neuropático; dolor mantenido por el sistema simpático; miositis; dolor asociado con cáncer y fibromialgia; dolor asociado con migraña; dolor asociado con influenza u otras infecciones virales tales como el 20 resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado con trastornos funcionales del intestino tales como dispepsia sin úlcera, dolor de pecho no cardíaco y síndrome del intestino irritable; dolor asociado con isquemia de miocardio; dolor post-operatorio; dolor de cabeza; dolor de muelas; y dismenorrea.

Los compuestos de la invención también pueden tener propiedades de 25 modificación de la enfermedad o de conservación de la estructura de las articulaciones en esclerosis múltiple, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil.

Los compuestos de la invención pueden ser particularmente útiles en el 30 tratamiento del dolor neuropático. Se pueden desarrollar síndromes de dolor neuropático después de una lesión neuronal y el dolor resultante puede persistir durante meses o años, incluso después de que se haya curado la lesión original. Puede producirse lesión neuronal en los nervios periféricos, raíces dorsales, médula espinal o ciertas regiones del cerebro. Los síndromes de dolor neuropático se clasifican tradicionalmente de acuerdo con la enfermedad o caso que hizo que

los provocaran. Los síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; ciática; dolor lumbar no específico; dolor de esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia post-herpética; neuralgia del trigémino; y dolor debido a un traumatismo físico, amputación, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Estas afecciones son difíciles de tratar y aunque se sabe que varios fármacos tienen una eficacia limitada, rara vez se consigue un control completo del dolor. Los síntomas del dolor neuropático son increíblemente heterogéneos y a menudo se describen como dolor punzante y penetrante espontáneo o quemazón en curso. Además, existe el dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "alfileres y agujas" (parestias y disestesias), una mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de un estímulo inocuo (alodinia dinámica, estática o térmica), mayor sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío o mecánica), sensación de dolor continuada después de la eliminación del estímulo (hiperpatía) o una ausencia o déficit en rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles en el tratamiento de fiebre.

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles en el tratamiento de inflamación, por ejemplo en el tratamiento de afecciones cutáneas (por ejemplo, quemaduras solares, quemaduras, eccema, dermatitis, psoriasis); enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y de lesiones agudas en el tejido del ojo (por ejemplo conjuntivitis); trastornos pulmonares (por ejemplo, asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria, enfermedad del colombófilo, pulmón del granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (COPD); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastroesofágico); trasplante de órganos; otras afecciones con un componente inflamatorio tal como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia de miocardio, pirexia, lupus sistémico eritematoso, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren.

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles en el tratamiento de hiperreflexia de la vejiga después de inflamación de la vejiga.

5 Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas, tales como enfermedades autoinmunes, enfermedades de deficiencia inmunológica o trasplante de órganos. Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables también pueden ser eficaces para aumentar la latencia de una infección por VIH.

10 Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades de función plaquetaria anormal (por ejemplo, enfermedades vasculares oclusivas).

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles en el tratamiento de neuritis, acidez, disfagia, hipersensibilidad pélvica, incontinencia urinaria, cistitis o pruritis.

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables también pueden tener una acción diurética.

20 Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles en el tratamiento de impotencia o disfunción eréctil.

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles para atenuar los efectos secundarios hemodinámicos de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

25 Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y en la neurodegeneración, tales como demencia, particularmente demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson y
30 enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de motoneuronas); demencia vascular (incluyendo demencia multi-infarto); así como demencia asociada con lesiones que ocupan el espacio intracraneal; traumatismo; infecciones y afecciones relacionadas (incluyendo infección por VIH); demencia en la enfermedad de Parkinson; metabolismo; toxinas; anoxia y deficiencia de vitaminas; y lesión

cognitiva leve asociada con el envejecimiento, particularmente pérdida de memoria asociada con la edad. Los compuestos también pueden ser útiles para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y neuroinflamación.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles en neuroprotección y en el tratamiento de neurodegeneración después de apoplejía, parada cardíaca, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal o similares.

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles en el tratamiento de tinnitus.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, por ejemplo, esquizofrenia, depresión (término que se usa en este documento para incluir depresión bipolar, depresión unipolar, episodios depresivos mayores individuales o recurrentes con o sin características psicóticas,
- 15 características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o inicio después del parto, trastorno afectivo estacional, trastornos distímicos con un inicio temprano o tardío y con o sin características atípicas, depresión neurótica y fobia social, depresión que acompaña a la demencia, por ejemplo, del tipo Alzheimer, trastorno esquizoafectivo o de tipo deprimido, y trastornos depresivos
- 20 debidos a afecciones médicas generales que incluyen, pero sin limitación, infarto de miocardio, diabetes, interrupción del embarazo o aborto, etc), trastornos de ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social), trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés post-traumático, trastornos de la memoria, incluyendo
- 25 demencia, trastornos amnésicos y pérdida de memoria asociada con la edad, trastornos de comportamiento de la alimentación, incluyendo anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, disfunción sexual, trastornos del sueño (incluyendo alteraciones del ritmo circadiano, disomnio, insomnio, apnea del sueño y narcolepsia), síndrome de abstinencia por abuso de drogas tales como cocaína, etanol, nicotina,
- 30 benzodiazepinas, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos del tipo de fenciclidina), opiáceos (por ejemplo, cannabis, heroína, morfina), anfetamina o fármacos relacionados con anfetamina (por ejemplo, dextroanfetamina, metilanfetamina) o una combinación de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente

aceptables también pueden ser útiles para evitar o reducir la dependencia a, o evitar o reducir la tolerancia o invertir la tolerancia a, un agente que induce dependencia. Los ejemplos de agentes inductores de dependencia incluyen opiáceos (por ejemplo, morfina), depresores del SNC (por ejemplo, etanol),
5 psicoestimulantes (por ejemplo, cocaína) y nicotina.

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles en el tratamiento de disfunción renal (nefritis, particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial, síndrome nefrítico), disfunción hepática (hepatitis, cirrosis), disfunción gastrointestinal (diarrea) y cáncer
10 de colon.

En una realización, compuestos de la invención pueden unirse selectivamente al receptor CB2; tales compuestos pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor CB2.

El término "tratamiento" o "tratar", como se usa en este documento, incluye
15 el tratamiento de trastornos establecidos y también incluye su profilaxis. El término "profilaxis" se usa en este documento para hacer referencia a la prevención de los síntomas en un sujeto que ya padece la enfermedad o prevenir la recurrencia de los síntomas en un sujeto que padece la enfermedad y no se limita a la prevención completa de una enfermedad.

20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en medicina humana o veterinaria.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el
25 tratamiento de una afección que está medida por la actividad de los receptores de cannabinoides de tipo 2.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento de una afección
30 que está mediada por la actividad de receptores de cannabinoides de tipo 2.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar a un mamífero, por ejemplo un ser humano que padece una afección que está mediada por la actividad de receptores de cannabinoides de tipo 2 que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz, no

tóxica, de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar a un mamífero, por ejemplo un ser humano que padece un trastorno
5 inmune, un trastorno inflamatorio, dolor, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, osteoartritis u osteoporosis, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz, no tóxica, de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto
10 de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una afección tal como un trastorno inmune, un trastorno inflamatorio, dolor, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, osteoartritis u osteoporosis.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un
15 compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento o prevención de una afección tal como un trastorno inmune, un trastorno inflamatorio, dolor, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, osteoartritis u osteoporosis.

En una realización la afección es dolor. En una realización adicional, el dolor
20 se selecciona entre dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor de cáncer, dolor neuropático, dolor lumbar, dolor musculoesquelético, dolor post-operatorio, dolor agudo y migraña. Por ejemplo, el dolor inflamatorio es dolor asociado con la artritis reumatoide o la osteoartritis.

Para usar un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente
25 aceptable del mismo para el tratamiento de seres humanos y otros mamíferos, normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional como una composición farmacéutica. Por lo tanto, en otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo adaptado para su
30 uso en medicina humana o veterinaria. En una realización, la composición farmacéutica comprende adicionalmente un vehículo farmacéutico o un diluyente de la misma.

Como se usa en este documento, "modulador" significa antagonista, agonista parcial o completo o agonista inverso. En una realización, los presentes

moduladores son agonistas. En otra realización los presentes moduladores son antagonistas. En una realización los compuestos de la presente invención son agonistas de CB2.

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente
5 aceptables pueden administrarse de una manera convencional para el tratamiento de las enfermedades indicadas, por ejemplo por vía oral, parenteral, sublingual, dérmica, intranasal, transdérmica, rectal, por inhalación o por administración bucal.

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente
10 aceptables que son activos cuando se administran por vía oral pueden formularse como líquidos, comprimidos, cápsulas y grageas. Una formulación líquida generalmente constará de una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de oliva, glicerina, glucosa (jarabe) o agua con un agente aromatizante, de suspensión o colorante. Cuando la
15 composición está en forma de un comprimido, puede usarse cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, sulfato de calcio dihidratado, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación rutinaria, por ejemplo, usando los vehículos mencionados
20 anteriormente o un semisólido, por ejemplo mono o di-glicéridos de ácido cáprico, Gelucire™ y Labrasol™, o una cubierta de cápsula dura, por ejemplo de gelatina. Cuando la composición está en forma de una cápsula de cubierta blanda, por ejemplo, de gelatina, puede considerarse cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo gomas
25 acuosas o aceites, y se incorporan en una cubierta de cápsula blanda.

Las composiciones parenterales típicas constan de una solución o suspensión de un compuesto o derivado en un vehículo acuoso o no acuoso estéril, que opcionalmente contiene un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de arachis o aceite de sésamo.

30 Las composiciones típicas para inhalación están en forma de solución, suspensión o emulsión que pueden administrarse como un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propulsor convencional, tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

Una formulación de supositorio típica comprende un compuesto de fórmula

(I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo que es activo cuando se administra de esta forma, con un agente aglutinante y/o lubricante, por ejemplo, glicoles poliméricos, gelatinas, manteca de cacao u otras ceras vegetales de bajo punto de fusión o grasas o sus análogos sintéticos.

- 5 Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo una crema, pomada, loción o pasta o están en forma de un emplastro medicado, parche o membrana.

En una realización, la composición está en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo un comprimido, cápsula o dosis de aerosol medida, de forma
10 que el paciente puede administrar una sola dosis.

Cada unidad de dosificación para administración oral contiene adecuadamente de 0,001 mg a 500 mg, por ejemplo de 0,01 mg a 500 mg, tal como de 0,01 mg a 100 mg, y cada unidad de dosificación para administración parenteral contiene adecuadamente de 0,001 mg a 100 mg, de un compuesto de fórmula (I) o
15 un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo calculado como ácido libre (compuesto no derivatizado). Cada unidad de dosificación para la administración de supositorios contienen convenientemente de 0,001 mg a 500 mg, por ejemplo de 0,01 mg a 500 mg tal como de 0,01 mg a 100 mg. Cada unidad de dosificación para administración intranasal contiene convenientemente 1-400 mg y de manera
20 adecuada de 10 a 200 mg por persona. Una formulación tópica convenientemente contiene de 0,01 a 5,0% de un compuesto de fórmula (I).

El régimen de dosificación diario para administración oral adecuadamente es de aproximadamente 0,01 mg/kg a 1000 mg/kg, de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como el ácido
25 libre (compuesto no derivatizado). El régimen de dosificación diario para administración parenteral adecuadamente es de aproximadamente 0,001 mg/kg a 200 mg/kg, de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como el ácido libre (compuesto no derivatizado). El régimen de dosificación diario para administración por supositorio adecuadamente
30 es de aproximadamente 0,01 mg/kg a 1000 mg/kg, de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como el ácido libre (compuesto no derivatizado). El régimen de dosificación diario para la administración intranasal y la inhalación oral convenientemente es de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/persona. El ingrediente activo

puede administrarse de 1 a 6 veces al día, suficiente para presentar la actividad deseada.

Puede ser ventajoso preparar los compuestos de la presente invención en forma de nanopartículas. Esto puede mejorar la biodisponibilidad oral de los compuestos. Para los fines de la presente invención, "en forma de nanopartículas" se define como partículas sólidas teniendo 50% de las partículas un tamaño menor de 1 μm , por ejemplo menor de 0,75 μm .

El tamaño de las partículas sólidas del compuesto (I) puede determinarse por difracción láser. Una máquina adecuada para determinar el tamaño de las partículas por difracción láser es un analizador del tamaño de las partículas láser Lecotrak, que usa un banco óptico HELOS equipado con una unidad de dispersión QUIXEL.

Se conocen numerosos procesos para la síntesis de partículas sólidas en forma de nanopartículas. Típicamente, estos procesos implican un proceso de trituración, por ejemplo un proceso de trituración en húmedo en presencia de un agente de modificación de la superficie que inhibe la agregación y/o el crecimiento de los cristales de las nanopartículas una vez creados. Como alternativa, estos procesos pueden implicar un proceso de precipitación, por ejemplo, un proceso de precipitación en un medio acuoso de una solución del fármaco en un disolvente no acuoso.

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para preparar compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables en forma de nanopartículas como se ha definido anteriormente en este documento, comprendiendo dicho proceso trituración o precipitación.

En las patentes y publicaciones indicadas a continuación se describen procesos representativos para la preparación de partículas sólidas en forma de nanopartículas.

Patente de Estados Unidos N° 4.826.689 de Violanto & Fischer, Patente de Estados Unidos. N° 5.145.684 de Liversidge et al

Patente de Estados Unidos N° 5.298.262 de Na & Rajagopalan, Patente de Estados Unidos N° 5.302.401 de Liversidge et al

Patente de Estados Unidos N° 5.336.507 de Na & Rajagopalan, Patente de Estados Unidos N° 5.340.564 de Illig & Sarpotdar

Patente de Estados Unidos N° 5.346.702 de Na Rajagopalan, Patente de Estados Unidos N° 5.352.459 de Hollister et al

Patente de Estados Unidos N° 5.354.560 de Lovrecich, Patente de Estados Unidos N° 5.384.124 de Courteille et al, Patente de Estados Unidos N° 5.429.824 de June, Patente de Estados Unidos N° 5.503.723 de Ruddy et al, Patente de Estados Unidos N° 5.510.118 de Bosch et al, Patente de Estados Unidos N° 5.518 de Bruno et al, Patente de Estados Unidos N° 5.518.738 de Eickhoff et al, Patente de Estados Unidos N° 5.534.270 de De Castro, Patente de Estados Unidos N° 5.536.508 de Canal et al, Patente de Estados Unidos N° 5.552.160 de Liversidge et al, Patente de Estados Unidos N° 5.560.931 de Eickhoff et al, Patente de Estados Unidos N° 5.560.932 de Bagchi et al, Patente de Estados Unidos N° 5.565.188 de Wong et al, Patente de Estados Unidos N° 5.571.536 de Eickhoff et al, Patente de Estados Unidos N° 5.573.783 de Desieno & Stetsko, Patente de Estados Unidos N° 5.580.579 de Ruddy et al, Patente de Estados Unidos N° 5.585.108 de Ruddy et al, Patente de Estados Unidos N° 5.587.143 de Wong, Patente de Estados Unidos N° 5.591.456 de Franson et al, Patente de Estados Unidos N° 5.622.938 de Wong, Patente de Estados Unidos N° 5.662.883 de Bagchi et al, Patente de Estados Unidos N° 5.665.331 de Bagchi et al, Patente de Estados Unidos N° 5.718.919 de Ruddy et al, Patente de Estados Unidos N° 5.747.001 de Wiedmann et al, documentos WO 93/25190, WO 96/24336, WO 97/14407, WO 98/35666, WO 99/65469, WO 00/18374, WO 00/27369, WO 00/30615 y WO 01/41760.

Dichos procesos pueden adaptarse fácilmente para la preparación de compuestos de fórmula (I) y de sus derivados farmacéuticamente aceptables en forma de nanopartículas. Tales procesos constituyen un aspecto adicional de la invención.

El proceso de la presente invención puede usar una etapa de trituración en húmedo realizada en un molino tal como un molino de dispersión para producir una forma en nanopartículas del compuesto. La presente invención puede ponerse en práctica usando una técnica de trituración en húmedo convencional, tal como la descrita en Lachman *et al.*, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Capítulo 2, "Milling" pág. 45 (1986).

En otra mejora, el documento WO 02/00196 (SmithKline Beecham plc) describe un procedimiento de trituración en húmedo usando un molino en el que al menos algunas de las superficies están hechas de nylon (poliamida) que

comprende uno o más lubricantes internos, para uso en la preparación de partículas sólidas de un fármaco en forma de nanopartículas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar compuestos de la invención en forma de nanopartículas, que comprende

5 triturar en húmedo una suspensión de compuesto en un molino que tiene al menos una cámara y medios de agitación, comprendiendo dicha cámara o cámaras y/o dichos medios de agitación un nylon lubricado, como se describe en el documento WO 02/00196.

La suspensión de un compuesto de la invención para uso en trituración en

10 húmedo típicamente es una suspensión líquida del compuesto grueso en un medio líquido. Por "suspensión" se entiende que el compuesto es esencialmente insoluble en el medio líquido. Los medios líquidos representativos incluyen un medio acuoso. Usando el proceso de la presente invención, el tamaño medio de las partículas del compuesto grueso de la invención puede ser de hasta 1 mm de diámetro. Esto evita

15 ventajosamente la necesidad de pre-procesar el compuesto.

En un aspecto adicional de la invención el medio acuoso a someter a trituración comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo presente en de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% p/p, adecuadamente de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% p/p, por

20 ejemplo aproximadamente 20% p/p.

El medio acuoso puede comprender adicionalmente uno o más vehículos solubles en agua farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la estabilización estérica y el posterior procesamiento de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo después de triturarlo hasta una

25 composición farmacéutica, por ejemplo por secado por pulverización. Los excipientes farmacéuticamente aceptables más adecuados para la estabilización estérica y el secado por pulverización son tensioactivos tales como poloxámeros, lauril sulfato sódico y polisorbato, etc; estabilizantes tales como celulosas, por ejemplo hidroxipropilmetil celulosa; y vehículos tales como carbohidratos, por ejemplo manitol.

En otro aspecto de la invención, el medio acuoso a someter a la trituración puede comprender además hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) presente en una

30 cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/p.

El proceso de la presente invención puede comprender la etapa posterior de secar el compuesto de la invención para producir un polvo.

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención, comprendiendo dicho proceso producir el compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en
5 forma de nanopartículas, opcionalmente seguido por secado para producir un polvo, y opcionalmente mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente
10 aceptable del mismo en la que el compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en partículas sólidas en forma de nanopartículas, en mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Por "secado" se entiende la eliminación del agua u otro vehículo líquido
15 usado durante el proceso para mantener el compuesto de fórmula (I) en suspensión o solución líquida. Esta etapa de secado puede ser cualquier proceso para secar conocido en la técnica, incluyendo liofilización, granulación por pulverización o secado por pulverización. De estos métodos se prefiere particularmente el secado por pulverización. Todas estas técnicas son bien conocidas en la técnica. El secado
20 por pulverización/granulación en lecho fluido de composiciones trituradas se realiza de la manera más adecuada usando un secador por pulverización tal como un Mobile Minor Spray Dryer [Niro, Dinamarca], o un secador de lecho fluido, tal como los fabricados por Glatt, Alemania.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica
25 como se ha definido anteriormente en este documento, en forma de un polvo seco, que se puede obtener por trituración en húmedo de partículas sólidas de un compuesto de fórmula (I) seguido de secado por pulverización de la suspensión resultante.

En una realización, la composición farmacéutica como se ha definido
30 anteriormente en este documento, comprende además HPMC presente en menos de 15% p/p, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 10% p/p.

Los compuestos para el receptor CB2 para su uso en la presente invención pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo inhibidores de COX-2, tales como celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib,

parecoxib o COX-189; inhibidores de la 5-lipooxigenasa; AINE, tales como aspirina, diclofenaco, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; antagonistas de receptores de leucotrienos; DMARD tales como metotrexato; agonistas del receptor de adenosina A1; bloqueantes de los canales de sodio, tales como lamotrigina; 5 moduladores del receptor de NMDA, tales como antagonistas del receptor de glicina; gabapentina y compuestos relacionados; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptina; antiepilépticos estabilizadores de neuronas; inhibidores de la captación monoaminérgica tales como venlafaxina; analgésicos opiáceos; anestésicos locales; agonistas de 5HT₁, tales como triptanos, por ejemplo 10 sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, eletriptan, frovatriptan, almotriptan o rizatriptan; ligandos del receptor EP₁, ligandos del receptor EP₄; ligandos del receptor EP₂; ligandos del receptor EP₃; antagonistas de EP₄; antagonistas de EP₂ y antagonistas de EP₃; ligandos del receptor de bradiquinina y ligandos del receptor de vanilloides, fármacos contra la artritis reumatoide, por ejemplo fármacos anti- 15 TNF, por ejemplo, enbrel, remicade, fármacos anti-IL-1, DMARDS, por ejemplo, leflunamida o compuestos 5HT₆. Cuando los compuestos se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos pueden administrarse secuencial o simultáneamente por cualquier vía conveniente.

En las Patentes de Estados Unidos Nº 5.474.995; en los documentos 20 US5.633.272; US5.466.823, US6.310.099 y US6.291.523; y en los documentos WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO 99/12930, WO 00/26216, WO 00/52008, WO 00/38311, WO 01/58881 y WO 02/18374, se describen otros inhibidores de la COX-2.

Los compuestos que actúan sobre 5HT₆ adecuados para una combinación 25 conveniente para el tratamiento, por ejemplo, de la enfermedad de Alzheimer o el aumento cognitivo, pueden seleccionarse entre SGS518 (Saegis), BGC20 761 (BTG descrito en el documento WO 00/34242), WAY466 (Wyeth), PO4368554 (Hoffman le Roche), BVT5182 (Biovitron) y LY483518 (Lily), SB742457 (GSK) y/o compuestos descritos como los Ejemplos 1 a 50 en el documento WO 03/080580.

30 El compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con otras sustancias activas tales como antagonistas de 5HT₃, antagonistas de NK-1, agonistas de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (SNRI), antidepresivos tricíclicos y/o antidepresivos dopaminérgicos.

Los antagonistas de 5HT₃ adecuados que pueden usarse en combinación del compuesto de la invención incluyen, por ejemplo ondansetrón, granisetron, metoclopramida.

5 Los agonistas de serotonina adecuados que pueden usarse en combinación con el compuesto de la invención incluyen sumatriptan, rauwolscina, yohimbina, metoclopramida.

Los SSRI adecuados que pueden usarse en combinación con el compuesto de la invención incluyen fluoxetina, citalopram, femoxetina, fluvoxamina, paroxetina, indalpina, sertralina, zimeldina.

10 Los SNRI que pueden usarse en combinación con el compuesto de la invención incluyen venlafaxina y reboxetina.

Los antidepresivos tricíclicos adecuados que pueden usarse en combinación con un compuesto de la invención incluyen imipramina, amitriptilina, clomipramina y nortriptilina.

15 Los antidepresivos dopaminérgicos adecuados que pueden usarse en combinación con un compuesto de la invención incluyen bupropión y aminaptina.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con inhibidores de PDE4. El inhibidor de PDE4 útil en esta invención puede ser cualquier compuesto que se sepa que inhibe la enzima PDE4 o que se haya
20 descubierto que actúa como inhibidor de PDE4, y que es sólo o esencialmente sólo un inhibidor de PDE4, sin incluir los compuestos que inhiben hasta el grado de presentar un efecto terapéutico sobre otros miembros de la familia de PDE además de PDE4. Generalmente, se prefiere usar un antagonista de PDE4 que tenga una proporción de CI_{50} de aproximadamente 0,1 o mayor por lo que respecta a la CI_{50}
25 para la forma catalítica de PDE4 que se une a rolipram con una alta afinidad dividido por la CI_{50} para la forma que se une a rolipram con una baja afinidad. Los compuestos de la presente invención o combinaciones con PDE4 pueden usarse para tratar la inflamación y como broncodilatadores.

Hay al menos dos formas de unión sobre la PDE4 recombinante de
30 monocitos humanos (hPDE4) a las que se unen los inhibidores. Una explicación de estas observaciones es que la hPDE4 existe en dos formas distintas. Una se une a rolipram y denbufilina con una alta afinidad mientras que la otra se une a esos compuestos con una baja afinidad. Los inhibidores de PDE4 preferidos para uso en esta invención serán los compuestos que tienen una relación terapéutica

conveniente, es decir, compuestos que preferiblemente inhiben la actividad catalítica de AMPc cuando la enzima está en la forma que se une a rolipram con baja afinidad, reduciéndose de esta manera los efectos secundarios que aparentemente se asocian con la inhibición de la forma que se une a rolipram con alta afinidad. Otra forma de indicar esto es que los compuestos preferidos tendrán una proporción de CI_{50} de aproximadamente 0,1 o mayor con respecto a la CI_{50} para la forma catalítica de PDE 4 que se une a rolipram con alta afinidad dividido por la CI_{50} para la forma que se une a rolipram con baja afinidad.

Se hace referencia a la Patente de Estados Unidos 5.998.428, que describe estos métodos con más detalle. Se incorpora en este documento como si se indicara con detalle.

Convenientemente, los inhibidores de PDE4 son los inhibidores de PDE4 que tienen una proporción de CI_{50} mayor de 0,5, y particularmente los compuestos que tienen una proporción mayor de 1,0.

Un aspecto adicional de la invención es un modulador de CB2 (un compuesto de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables) en combinación con un inhibidor de PDE4 y composiciones farmacéuticas que comprenden dicha combinación.

Un aspecto adicional de la invención es un método para tratar trastornos pulmonares, por ejemplo asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria, enfermedad del colombófilo, pulmón del granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (COPD) y tos o un trastorno que puede tratarse con un broncodilatador que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, una cantidad eficaz de un modulador de CB2 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo (compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables) y una cantidad eficaz de un inhibidor de PDE4 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de una cantidad eficaz de un modulador de CB2 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo (compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables) y una cantidad eficaz de un inhibidor de PDE4 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento en el tratamiento de trastornos pulmonares, por ejemplo asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria, enfermedad del colombófilo, pulmón de

granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (COPD) y tos o para la fabricación de un broncodilatador.

Cuando se usa en este documento, la tos puede tener varias formas e incluye tos productiva, no productiva, hiper-reactiva, asma y asociada con COPD.

- 5 Un aspecto adicional de la invención es un envase para pacientes que comprende una cantidad eficaz de un modulador de CB 2 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo (compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables) y una cantidad eficaz de un inhibidor de PDE4 o un derivado farmacéuticamente aceptable.
- 10 Son posibles compuestos de actuación sobre PDE4 *cis* [ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxilato] también conocido como cilomilast o Ariflo[®], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, y *cis* [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]. Pueden fabricarse por los procesos descritos en
- 15 las Patentes de Estados Unidos N° 5.449.686 y 5.552.438. Son otros inhibidores de PDE4, inhibidores específicos, que pueden usarse en esta invención AWD-12-281 de ASTA MEDICA (Hofgen, N. *et al.* 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98); un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; una benzodiazepina
- 20 inhibidora de PDE4 identificada como CI-1018 (PD-168787; Parke-Davis/Warner-Lambert); un derivado de benzodioxol Kyowa Hakko descrito en el documento WO 9916766; V-11294A de Napp (Landells, L.J. *et al.* Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12(Supl.28: Abst P2393); roflumilast (N° de referencia CAS 162401-32-3) y una ftalazinona (documento WO 99/47505) de Byk-
- 25 Gulden (ahora Altana); o un compuesto identificado como T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. *et al.* *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 284(1): 162).

- En las páginas 2 a 15 del documento WO01/13953 se describen otros inhibidores de PDE4. Se seleccionan específicamente arofilina, atizoram, BAY-19-8004, benafentrina, BYK-33043, CC-3052, CDP-840, cipamfilina, CP-220629, CP-
- 30 293121, D-22888, D-4396, denbufilina, filaminast, GW-3600, ibudilast, KF-17625, KS-506-G, laprafilina, NA-0226A, NA-23063A, ORG-20241, ORG-30029, PDB-093, pentoxifilina, piclamilast, rolipram, RPR-117658, RPR-122818, RPR-132294, RPR-132703, RS-17597, RS-25344-000, SB-207499, SB210667, SB211572, SB-211600, SB212066, SB212179, SDZ-ISQ-844, SDZ-MNS-949, SKF-107806, SQ-20006, T-

2585, tibenelast, tolafentrina, UCB-29646, V-11294A, YM-58997, YM-976 y zardaverina.

En una realización, el inhibidor de PDE4 se selecciona entre cilomilast, AWD-12-281, NCS-613, D-4418, CI-1018, V-11294A, roflumilast o T-440.

- 5 Los compuestos de la presente invención también pueden ser de utilidad en el tratamiento de la aterosclerosis en combinación con un agente hiperlipidémico, antiaterosclerótico, antidiabético, antianginal, antihipertensión o un agente para reducir Lp(a). Los ejemplos de los anteriores incluyen inhibidores de la síntesis de colesterol tales como estatinas, antioxidantes tales como probucol, sensibilizadores
- 10 a la insulina y antagonistas de los canales de calcio. Los ejemplos de agentes para reducir Lp(a) incluyen los aminofosfonatos descritos en los documentos WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 y WO 98/28312 (Symphar SA y SmithKline Beecham). Son ejemplos de agentes contra la hipertensión inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina-II,
- 15 inhibidores de ACE/NEP, bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de PDE y bloqueantes de aldosterona.

- Una terapia de combinación posible será el uso de un compuesto de la presente invención y una estatina. Las estatinas son una clase bien conocida de agentes reductores del colesterol e incluyen atorvastatina, simvastatina,
- 20 pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina y ZD 4522 (también denominada S-4522, Astra Zeneca). Los dos agentes pueden administrarse sustancialmente al mismo tiempo o en tiempos diferentes, de acuerdo con la discreción del médico.

- Otra terapia de combinación posible será el uso de un compuesto de la presente invención y un agente antidiabético o un sensibilizador a la insulina.
- 25 Dentro de esta clase, los compuestos posibles para su uso con un compuesto de la presente invención incluyen los activadores de PPARgamma, por ejemplo, G1262570 (Glaxo Wellcome) y también la clase de compuestos de glitazona tales como rosiglitazona (Avandia, SmithKline Beecham), troglitazona y pioglitazona.

- 30 Se apreciará que los compuestos de cualquiera de las combinaciones o composiciones anteriores pueden administrarse simultáneamente (en la misma o diferentes formulaciones farmacéuticas), por separado o secuencialmente.
- De esta manera, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente

aceptable del mismo junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse conveniente para uso en forma de una formulación farmacéutica, y de esta manera las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha
5 definido anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable constituyen otro aspecto de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Cuando un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable
10 del mismo, se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma patología, la dosis de cada compuesto puede diferir de la que se administra cuando el compuesto se usa solo. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los especialistas en la técnica.

15 **Determinación de la actividad agonista del receptor de cannabionides CB1**

La actividad agonista del receptor de cannabinoides CB1 de los compuestos de fórmula (I) se determinó de acuerdo con el siguiente método experimental.

Método experimental

20 Se generaron células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) que expresan el receptor de cannabinoides CB1 humano por integración de un cassette de expresión en el locus cromosómico *ura3* de la cepa de levaduras MMY23. Este cassette constaba de una secuencia de ADN que codificaba el receptor CB1 humano flanqueada por el promotor de levaduras GPD en el extremo 5' de CB1 y
25 una secuencia terminadora de la transcripción en el extremo 3' de CB1. MMY23 expresa una subunidad alfa de la proteína G quimérica de levaduras/mamíferos en la que los 5 aminoácidos C-terminales de Gpa1 están remplazados por los 5 aminoácidos C-terminales de G α i1/2 humana (como se describe en Brown *et al.* (2000), *Yeast* 16:11-22). Las células se cultivaron a 30°C en medio de levaduras
30 Synthetic Complete (SC) líquido (Guthrie y Fink (1991), *Methods in Enzymology*, Vol. 194) que carecía de uracilo, triptófano, adenina y leucina hasta una fase logarítmica tardía (aproximadamente 6 DO₆₀₀/ml).

Los agonistas se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO. Los valores de CE₅₀ (la concentración necesaria para producir 50% de la respuesta

máxima) se estimó usando diluciones de 4 veces (BiomekFX, Beckman) en DMSO. Las soluciones de agonista en DMSO (volumen de ensayo final 1%) se transfirieron a placas de microtitulación de fondo negro transparente de Greiner (384 pocillos). Las células se suspendieron a una densidad de 0,2 DO₆₀₀/ml en medio SC que
 5 carecía de histidina, uracilo, triptófano, adenina y leucina y se suplementaron con 3-aminotriazol 10 mM, fosfato sódico 0,1 M, pH 7,0, y fluoresceína di-β-D-glucopiranosido (FDGlu) 10 μM. Esta mezcla (50 μl por pocillo) se añadió al agonista en las placas de ensayo (Multidrop 384, Labsystems). Después de la incubación a 30°C durante 24 horas, se determinó la fluorescencia resultante de la
 10 degradación de FDGlu a fluoresceína debido a la exoglucanasa, una enzima de levaduras endógena producida durante el crecimiento celular estimulado por agonistas, se determinó usando un lector de placas de microtitulación de fluorescencia (Tecan Spectrofluor o LJJ Analyst; longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda de emisión: 535 nm). La fluorescencia se representó
 15 frente a la concentración de compuesto y la curva iterativamente se ajustó usando un ajuste de cuatro parámetros para generar un valor de efecto de la concentración. La eficacia (E_{max}) se calculó a partir de la ecuación

$$E_{\max} = \frac{\text{Max}_{[\text{compuesto X}]} - \text{Min}_{[\text{compuesto X}]}}{\text{Max}_{[\text{HU210}]} - \text{Min}_{[\text{HU210}]}} \times 100\%$$

donde Max_[compuesto X] y Min_[compuesto X] son el máximo y el mínimo ajustados
 20 respectivamente a partir de la curva del efecto de concentración para el compuesto X, y Max_[HU210] y Min_[HU210] son el máximo y el mínimo ajustados respectivamente a partir de la curva del efecto de concentración para (6aR,10aR)-3-(1,1'-Dimetilheptil)-6a,7,10,10a-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-9-metanol (HU210; disponible en ToCris). Los valores de la relación molar equieficaz (EMR) se
 25 calcularon a partir de la ecuación

$$\text{EMR} = \text{CE}_{50 [\text{compuesto X}]} / \text{CE}_{50 [\text{HU210}]}$$

Donde CE_{50 [compuesto X]} es la CE₅₀ del compuesto X y CE_{50 [HU210]} es la CE₅₀ de HU210.

30 Los compuestos de los Ejemplos 1 a 22 se ensayaron de acuerdo con este método y tenían valores de CE₅₀ >1.000 nM y/o una eficacia de <30% en el receptor de cannabinoides CB1 humano clonado. Los resultados dados son promedios de varios experimentos.

Determinación de la actividad agonista del receptor de cannabinoides CB2

La actividad agonista del receptor de cannabinoides CB2 de los compuestos de fórmula (I) se determinó de acuerdo con el siguiente método experimental.

5 Método experimental

Se generaron células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) que expresan el receptor de cannabinoides CB2 humano por integración de un cassette de expresión en el locus cromosómico *ura3* de la cepa de levaduras MMY23. Este cassette constaba de una secuencia de ADN que codificaba el receptor CB2 humano flanqueada por el promotor de levaduras GPD en el extremo 5' de CB2 y una secuencia terminadora de la transcripción en el extremo 3' de CB2. MMY23 expresa una subunidad alfa de la proteína G quimérica de levaduras/mamíferos en la que los 5 aminoácidos C-terminales de G α i1/2 humana (como se describe en Brown *et al.* (2000), *Yeast* 16:11-22). Las células se cultivaron a 30°C en medio de levaduras Synthetic Complete (SC) líquido (Guthrie and Fink (1991), *Methods in Enzymology*, Vol. 194) que carecía de uracilo, triptófano, adenina y leucina hasta una fase logarítmica tardía (aproximadamente 6 DO₆₀₀/ ml).

Los agonistas se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO. Los valores de CE₅₀ (la concentración necesaria para producir 50% de la respuesta máxima) se estimó usando diluciones de 4 veces (BiomekFX, Beckman) en DMSO. Las soluciones de agonista en DMSO (volumen de ensayo final 1%) se transfirieron a placas de microtitulación de fondo negro transparente de Greiner (384 pocillos). Las células se suspendieron a una densidad de 0,2 DO₆₀₀/ml en medio SC que carecía de histidina, uracilo, triptófano, adenina y leucina y se suplementaron con 3-aminotriazol 10 mM, fosfato sódico 0,1 M, pH 7,0, y fluoresceína di- β -D-glucopiranosido (FDGlu) 10 μ M. Esta mezcla (50 μ l por pocillo) se añadió al agonista en las placas de ensayo (Multidrop 384, Labsystems). Después de la incubación a 30°C durante 24 horas, se determinó la fluorescencia resultante de la degradación de FDGlu a fluoresceína debido a la exoglucanasa, una enzima de levaduras endógena producida durante el crecimiento celular estimulado por agonistas, se determinó usando un lector de placas de microtitulación de fluorescencia (Tecan Spectrofluor o LJJ Analyst; longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda de emisión: 535 nm). La fluorescencia se representó

frente a la concentración de compuesto y la curva iterativamente se ajustó usando un ajuste de cuatro parámetros para generar un valor de efecto de la concentración. La eficacia ($E_{\max}$) se calculó a partir de la ecuación

$$E_{\max} = \frac{\text{Max}_{[\text{compuesto X}]} - \text{Min}_{[\text{compuesto X}]}}{\text{Max}_{[\text{HU210}]} - \text{Min}_{[\text{HU210}]} } \times 100\%$$

- 5 donde $\text{Max}_{[\text{compuesto X}]}$ y $\text{Min}_{[\text{compuesto X}]}$ son el máximo y el mínimo ajustados respectivamente a partir de la curva del efecto de concentración para el compuesto X, y $\text{Max}_{[\text{HU210}]}$ y $\text{Min}_{[\text{HU210}]}$ son el máximo y el mínimo ajustados respectivamente a partir de la curva del efecto de concentración para (6aR,10aR)-3-(1,1'-Dimetilheptil)-6a,7,10,10a-tetrahydro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-9-metanol (HU210; disponible en ToCris). Los valores de la relación molar equieficaz (EMR) se
- 10 calcularon a partir de la ecuación

$$\text{EMR} = \frac{\text{CE}_{50} [\text{compuesto X}]}{\text{CE}_{50} [\text{HU210}]}$$

Donde $\text{CE}_{50} [\text{compuesto X}]$ es la CE_{50} del compuesto X y $\text{CE}_{50} [\text{HU210}]$ es la CE_{50} de HU210.

- 15 Los compuestos de los Ejemplos 1 a 22 se ensayaron de acuerdo con este método y tenían valores de CE_{50} de <300 nM y valores de eficacia de >50% en el receptor de cannabinoides CB2 humano clonado. Los resultados dados son promedios de varios experimentos.

- 20 Los compuestos de los Ejemplos 1 a 22 ensayados de acuerdo con los métodos anteriores tenían una EMR mayor de 100 en el receptor CB1 de levaduras y una EMR menor de 100 en el receptor CB2 de levaduras. Los compuestos de los Ejemplos 1-5, y 7-22 tuvieron una EMR al menos diez veces inferior para CB2
- 25 sobre CB1. Los resultados dados son promedios de varios experimentos.

Medición de los efectos agonistas de CB2 en un ensayo de gen indicador

Método experimental

- 30 Se determinaron los efectos agonistas sobre CB2 usando un ensayo de gen indicador. Estos estudios se realizaron usando una línea celular CHO-K1 que expresaba receptores CB2 humanos recombinantes (células CHO-K1 CB2 CRE-LUC). Estas células además expresan una construcción de gen indicador "CRE-LUC" que comprende el gen de la luciferasa bajo el control de múltiples promotores

de la proteína de unión al elemento de respuesta de AMPc. En estas células, los aumentos de los niveles de AMPc intracelulares conducen a la transcripción del gen de la luciferasa y la posterior producción de luciferasa. La expresión de luciferasa se mide por adición a las células de una mezcla patentada que contiene luciferina, el sustrato de la luciferasa (Lucite, Perkin Elmer, N° de Cat. 6016919). La reacción resultante conduce a la generación de luz, que se mide en un contador de centelleo TopCount. En las células CHO-K1 CB2 CRE-LUC, la forskolina produce un notable aumento de la expresión de luciferasa y los agonistas de CB2 inhiben esta respuesta. Las células CHO-K1 CB2 CRE-LUC expresan rutinariamente un alto nivel de actividad del receptor CB2 constitutivo. Esto se solucionó en estos experimentos pre-tratando las células con el agonista inverso, SR144528, durante 30-60 minutos antes del uso. Se ha demostrado que este tratamiento elimina la actividad constitutiva del receptor CB2 (Bouaboula et al., 1999).

15 Métodos

Se cultivaron células CHO-K1 CB2 CRE-LUC en DMEM/F12 más medio glutamax I (Gibco, N° Cat. 31331-028), suplementado con FBS al 9% (Gibco, N° Cat. 16000-040) y 0,5 mg.ml⁻¹ de G418 (Gibco, N° Cat. 10131-027) y 0,5 mg.ml⁻¹ de Higromicina (Invitrogen, N° Cat. 10687-010). Las células se cultivaron en forma de cultivo en monocapa en matraces Nunclon ventilados de 162 cm² (NUNC, N° Cat. 178883) en 27,5 ml de medio en una atmósfera humidificada de 95% de aire y 5% de CO₂ a 37°C. Cuando fueron confluentes, se remplazaron los medios de crecimiento con medio DMEM/F12 (Gibco, N° Cat. 31331-028) que contenía agonista inverso de CB2, SR144528, 100 nM y las células se incubaron a 37°C durante 30-60 minutos. Los matraces se aclararon dos veces con 25 ml de solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (PBS, Gibco, N° Cat. 14190-094) y después se recogieron por incubación durante 10 minutos en 10 ml de Versene (Gibco, N° Cat. 15040-033). Las células se separaron del matraz por un golpe rápido y la suspensión celular se llevó a 50 ml con PBS y se centrifugó a 250 x g durante 5 minutos. El sedimento celular se re-suspendió en 24 ml de tampón de ensayo DMEM/F12 libre de rojo fenol (Gibco, N° Cat. 11039-021) y 50 µl de suspensión celular (aproximadamente 50.000 células) añadido a placas de 96 pocillos (Costar, N° Cat. 3904 - placas de pocillos con fondo negro transparente) que contenían 50 µl de agonista de ensayo en forskolina 2 µM (concentración de

ensayo final de FSK 1 μ M). Los agonistas de ensayo se prepararon como soluciones 10 mM en DMSO y se diluyeron en tampón de ensayo DMEM/F12 libre de rojo fenol que contenía forskolina 2 μ M para producir una solución 20 μ M de agonista de ensayo. Después se prepararon diluciones en serie de agonista de ensayo en el tampón de ensayo que contenía forskolina y cada agonista de ensayo se examinó rutinariamente en un intervalo de concentraciones de ensayo final de 10 μ M a 10 nM (o menor si se requiere). Las placas se mezclaron en un agitador de placas durante 5 minutos (800-1000 rpm) y después se centrifugaron brevemente (5-10 s) a 250 x g, se pusieron en una Bioplate sin sus bordes, y se incubaron durante 4-5 h en una atmósfera humidificada de 95% de aire y 5% de CO₂ a 37°C. Las placas de 96 pocillos se retiraron del incubador y se pusieron a TA durante 10-15 minutos antes de la adición de 25 μ l de solución de Lucite, preparada de acuerdo con la instrucciones del fabricante. Las placas se precintaron con Topseal A (Perkin Elmer, N° Cat. 6005185), se mezclaron en un agitador de placas durante 5 minutos (800-1000 rpm) y después se centrifugaron brevemente (5-10 s) a 250 x g. Finalmente, se midió la luminiscencia usando un contador de centelleo Packard TopCount.

Análisis de los Datos

Para cada compuesto, se determinó la inhibición máxima de la respuesta de forskolina y la CE50 para este efecto. En cada experimento, se incluyó el agonista de referencia HU210 y el efecto máximo de cada agonista de ensayo se expresó con respecto al efecto máximo producido por HU210 para proporcionar una estimación de la actividad intrínseca. Además, la CE50 de cada compuesto se dividió por la CE50 para HU210 para calcular la relación molar equipotente (EMR) para el compuesto de ensayo.

Resultados

Los compuestos de los ejemplos 1-5, 9-10, 17 y 20 ensayados de acuerdo con este método tuvieron valores de EMR menores de 30. Los resultados dados son promedios de varios experimentos.

Referencia

Bouaboula M. Dussossoy D. Casellas P. Regulation of peripheral

- cannabinoid receptor CB2 fosforilation by the inverse agonist SR 144528. Implications for receptor biological responses. *Journal of Biological Chemistry*. 274 (29): 20397-405, 1999.

- 5 Los siguientes ejemplos son ilustrativos pero no limitantes de las realizaciones de la presente invención.

Abreviaturas:

- AcOH (ácido acético), Bn (bencilo), Bu, Pr, Me, Et (butilo, propilo, metilo, etilo), DMSO (dimetilsulfóxido), DCM (diclorometano), DME (1,2-dimetoxietano),
 10 DMF (N,N-dimetilformamida), EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), HPLC (Cromatografía líquida de alta presión), LC/MS (Cromatografía líquida/Espectroscopía de masas), MDAP (Autopurificación dirigida a masas), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol), RMN
 15 (Resonancia magnética nuclear (espectro)), NMP (N-metil pirrolidona), SCX (intercambiador catiónico fuerte, por ejemplo, cartuchos de Isolute SCX-2), SPE (Extracción en fase sólida), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), s, d, t, c, m, a (singlete, doblete, triplete, cuádruplete, multiplete, ancho).

20 Hardware

Módulo de Gradiente Binario Waters 2525

Bomba de Preparación Waters 515

Módulo de Control de Bomba Waters

Colector de Inyección Waters 2767

- 25 Conductor de Fluidos de la Columna Waters

Detector de Serie de Fotodiodos Waters 2996

Espectrómetro de Masas Waters ZQ

Colector de fracciones Gilson 202

Colector de residuos Gilson Aspec

30

Software

Waters Masslynx versión 4 SP2

Columna:

Las columnas usadas son Waters Atlantis, cuyas dimensiones son 19 mm x 100 mm (escala pequeña) y 30 mm x 100 mm (escala grande). El tamaño de partículas de la fase estacionaria es de 5 μ m.

5

Disolventes

A: Disolvente acuoso = Agua + Ácido Fórmico al 0,1%

B: Disolvente orgánico = Acetonitrilo + Ácido Fórmico al 0,1%

Disolvente de preparación = Metanol:agua 80:20

10 Disolvente de aclarado de agujas = Metanol

Métodos

Se usan cuatro métodos dependiendo del tiempo de retención analítico del compuesto de interés. Todos tienen un tiempo de ejecución de 13,5 minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos seguido de un lavado abundante de la columna de 3,5 minutos y una etapa de re-equilibrado.

15

Escala Grande/Pequeña 1,0-1,5 = 5-30% B

Escala Grande/Pequeña 1,5-2,2 = 15-55% B

Escala Grande/Pequeña 2,2-2,9 = 30-85% B

20 Escala Grande/Pequeña 2,9-3,6 = 50-99% B

Escala Grande/Pequeña 3,6-5,0 = 80-99% B (en 6 minutos)

Caudal

Todos los métodos anteriores tienen un caudal de 20 ml/min (Small Scale) o

25 40 ml/min (Large Scale)

Sistemas Analíticos de LCMS**Hardware**

Bomba de gradiente Agilent 1100

30 Automuestreador Agilent 1100

Detector Agilent 1100 DAD

Desgasificador Agilent 1100

Estufa Agilent 1100

Controlador Agilent 1100

Espectrómetro de Masas Waters ZQ

Sedere Sedex 75 o Sedere Sedex 85 o Polymer Labs PL-ELS-2100

Software

- 5 Waters Masslynx versión 4.0 SP2

Columna:

La columna usada es una Waters Atlantis, cuyas dimensiones son 4,6 mm x 50 mm. El tamaño de partículas de la fase estacionaria es de 3 µm.

10

Disolventes

A: Disolvente acuoso = Agua + Ácido Fórmico al 0,05%

B: Disolvente orgánico = Acetonitrilo + Ácido Fórmico al 0,05%

- 15 **Método**

El método genérico usado tiene un tiempo de ejecución de 5 minutos.

Tiempo/min	% de B
0	3
0,1	3
20 4	97
4,8	97
4,9	3
5,0	3

- 25 **Caudal**

El método anterior tiene un caudal de 3 ml/min

Condiciones usadas para la RMN

Hardware

- 30 Bruker 400 MHz Ultrashield
Automuestreador Bruker B-ACS60
Consola Bruker Advance 400

Software

Interfase del usuario - RMN Kiosk

Software de control - XWin RMN versión 3,0

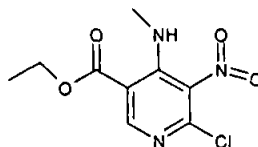
5 Condiciones usadas para el Microondas**Hardware**

Iniciador Biotage

Especificaciones

Temperatura de calentamiento hasta 250°C

10 Radiación de microondas 50-300 W a 2,45 GHz

Intermedio 1: 6-Cloro-4-(metilamino)-5-nitro-3-piridinacarboxilato de etilo

15

Preparación a: Se añadió gota a gota metilamina (al 33% en etanol, 1 ml) a una solución a la temperatura de reflujo de 4,6-dicloro-5-nitro-3-piridinacarboxilato de etilo (puede prepararse de acuerdo con Sanchez et al, J. Heterocyclic Chem., 1993, 30, 855) (2,65 g) y trietilamina (1,4 ml) en etanol (10 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos y después se evaporó. El residuo se extrajo con acetato de etilo en ebullición que después se evaporó. El producto bruto resultante se extrajo con hexano en ebullición que, después de un periodo de refrigeración, produjo el compuesto del título en forma de cristales amarillos (1,82 g) p.f. 70-72°C.

20

Preparación b: A una solución de 4,6-dicloro-5-nitro-3-piridinacarboxilato de etilo (75,96 g, 0,287 mol) en etanol (596 ml) se le añadió trietilamina (40 ml, 0,287 mol) y la mezcla se calentó a reflujo. A la mezcla que estaba a la temperatura de reflujo se le añadió gota a gota metilamina (35,6 ml, al 33%) en etanol durante 1 hora y 35 minutos. Después de que se completara la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 25 min y después se dejó enfriar. La mezcla de reacción se evaporó sobre un buchi al vacío. El residuo obtenido se agitó en DCM (200 ml) durante 10 minutos; el sólido se retiró por filtración y se lavó con DCM (100 ml). Las capas de DCM se combinaron y se extrajeron con agua (2 x 250 ml). La capa de agua se

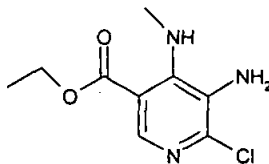
30

extrajo de nuevo con DCM (200 ml). Las capas de DCM se combinaron y se secaron usando MgSO_4 . El MgSO_4 se retiró por filtración y la capa de DCM se evaporó para dar un aceite rojizo-pardo. Éste solidificó tras un periodo de reposo. El sólido se recogió en etanol (150 ml) y se calentó hasta que el sólido quedó en solución. La mezcla se dejó enfriar durante una noche, los cristales formados se retiraron por filtración y se lavaron con etanol frío (100 ml). Los cristales se secaron en aire al vacío para dar 6-cloro-4-(metilamino)-5-nitro-3-piridinacarboxilato de etilo (52,1 g, 69%)

RMN (400 MHz, DMSO-d_6) HNC121277 δ 1,40-1,44 (3H, t), 2,92-2,94 (3H, d), 4,37-4,43 (2H, c), 8,73 (1H, s), 9,00- 9,10 (1H, a). Consistente con la estructura propuesta

Producto de LC/MS 3,10 min, $[\text{MH}^+]$ 260 consistente con la fórmula molecular $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{ClO}_4$. 8% de una impureza presente a 2,45 min, $[\text{MH}^+]$ 255.

15 Intermedio 2: 5-Amino-6-cloro-4-(metilamino)-3-piridinacarboxilato de etilo



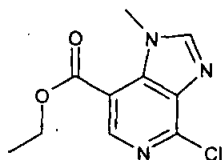
Preparación a: Una suspensión de 6-cloro-4-(metilamino)-5-nitro-3-piridinacarboxilato de etilo (15 g) en etanol se hidrogenó en presencia de níquel Raney a temperatura ambiente y a presión atmosférica. Después de que se completara, el catalizador se filtró y el filtrado se evaporó para dar un aceite oscuro. La tritución con hexano produjo el compuesto del título en forma de un sólido rosa oscuro (12 g) p.f. 50-52°C

Preparación b: A 6-cloro-4-(metilamino)-5-nitro-3-piridinacarboxilato de etilo (52,1 g, 0,2 mol) se le añadió etanol (300 ml). A esta suspensión se le añadió níquel Raney (6 ml de una suspensión al 50% en agua) en una atmósfera de argón. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche (23 horas). El níquel Raney se retiró por filtración usando Kieselguhr en una atmósfera de argón. El etanol se evaporó sobre un buchi al vacío para dar 5-amino-6-cloro-4-(metilamino)-3-piridinacarboxilato de etilo (49,7 g 107%) en forma de un residuo pardo pegajoso. La mezcla se recogió sin purificación adicional.

RMN (400 MHz, DMSO-d6) HNC121452 δ Consistente con respecto a la estructura propuesta

Producto de LC/MS 2,05 min, $[MH^+]$ 230. Número de impurezas presentes de 2% a 5 9%. Producto consistente con la fórmula molecular $C_9H_{10}N_3ClO_4$

Intermedio 3: 4-Cloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de etilo

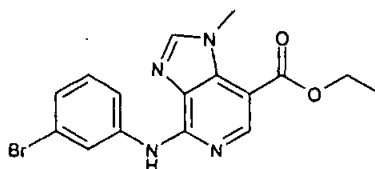


Preparación a: Una mezcla de 5-amino-6-cloro-4-(metilamino)-3-piridinacarboxilato de etilo (12 g) y ortoformiato de trietilo (50 ml) se calentó a reflujo durante tres horas (el etanol se retiró). La solución caliente se filtró y después se dejó enfriar. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter y después se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido pardo cristalino (8,8 g) p.f. 112-114°C.

Preparación b: A 5-amino-6-cloro-4-(metilamino)-3-piridinacarboxilato de etilo (49,7 g, 0,21 mol) se le añadió ortoformiato de trietilo (216 ml, 1,26 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar y se evaporó sobre un buchi al vacío para dar un semisólido pegajoso. Al semisólido se le añadió éter dietílico (500 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El sólido pardo se retiró por filtración y se lavó adicionalmente con éter dietílico (250 ml). El sólido se secó al vacío para dar 4-cloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de etilo (31,7 g, 61%)

RMN (400 MHz, Cloroformo-d6) HNC121507 δ 1,46-1,49 (3H, t), 4,16 (3H, s), 4,45-4,15 (2H, c), 7,99 (1H, s), 8,78 (1H, s). Consistente con la estructura propuesta

25 Intermedio 4: 4-[(3-Bromofenil)amino]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de etilo

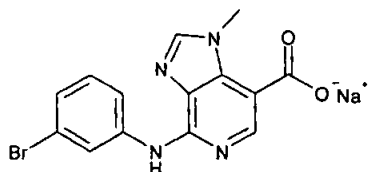


Se preparó una suspensión de 4-cloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-

carboxilato de etilo (650 mg) en 1,4-dioxano (5 ml) en un vial para microondas de 20 ml. A esto se le añadió 3-bromoanilina (935 mg), seguido de ácido metanosulfónico (0,35 ml). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 180°C durante 30 minutos. En este momento, la mezcla de reacción se combinó con un lote de otra reacción completado de la misma manera pero usando 4-cloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de etilo (100 mg). Esta mezcla de reacción combinada se repartió entre diclorometano y agua y la capa orgánica se recogió pasándose a través de una frita hidrófoba. La solución de diclorometano se redujo al vacío y el compuesto se purificó por cromatografía sobre sílice (cartucho de 50 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en hexano) para producir el compuesto del título que se secó al vacío para producir un sólido de color crema (1,1 g)

LC/MS [MH⁺] 377 consistente con la fórmula molecular C₁₆H₁₅⁸¹BrN₄O₂

15 Intermedio 5: 4-[(3-Bromofenil)amino]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato sódico

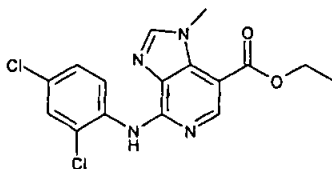


Se puso 4-[(3-bromofenil)amino]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de etilo (1,1 g) en un vial para microondas de 20 ml, se disolvió en metanol (15 ml) y después se añadió hidróxido sódico (2 N) (4 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 120°C durante 5 minutos. La solución se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,7 g incluyendo el exceso de hidróxido sódico)

LC/MS [MH⁺] 349 consistente con la fórmula molecular C₁₄H₁₁⁸¹BrN₄O₂

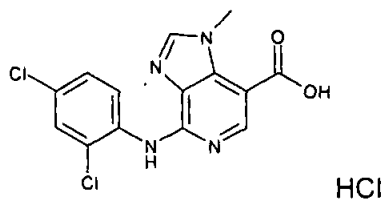
25

Intermedio 6: 4-[(2,4-Diclorofenil)amino]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de etilo.



Se preparó una suspensión de 4-cloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de etilo (650 mg) en 1,4-dioxano (5 ml) en un vial para microondas de 20 ml. A esto se le añadió 2,4-dicloroanilina (880 mg) seguido de ácido metanosulfónico (0,35 ml). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 180°C durante 30 minutos. En este momento, la mezcla de reacción se combinó con un lote de otra reacción completado de la misma manera pero usando cantidades de 100 mg de 4-cloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de etilo. Esta mezcla de reacción combinada se repartió entre diclorometano y agua y la capa orgánica se recogió pasándose a través de una frita hidrófoba. La solución de diclorometano se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (cartucho de 50 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en hexano), aunque permaneció algo de precipitado después de la carga sobre la columna. Éste se lavó con metanol sobre un cartucho SCX (5 g) y se analizó, probando que era el compuesto del título. La fracción corregida de la purificación se secó al vacío y se combinó con el precipitado para dar un sólido pardo (700 mg).
LC/MS [MH⁺] 365 consistente con la fórmula molecular C₁₆H₁₄³⁵Cl₂N₄O₂

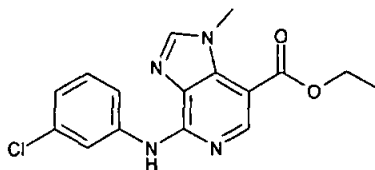
Intermedio 7: Sal hidrocloreto del ácido 4-[(2,4-diclorofenil)amino]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico.



El 4-[(2,4-diclorofenil)amino]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de etilo (700 mg) se puso en un vial para microondas de 20 ml, se disolvió en metanol (15 ml) y después se añadió hidróxido sódico 2 N (4 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 120°C durante 5 minutos. La solución se redujo al vacío y se re-disolvió en metanol (30 ml). Se añadió hidróxido sódico (2 N) (4 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas a 100°C. La mezcla de reacción se secó al vacío y se acidificó usando ácido clorhídrico (2 N), la suspensión se filtró y el sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título (540 mg)
LC/MS [MH⁺] 337 consistente con la fórmula molecular C₁₄H₁₀³⁵Cl₂N₄O₂

Intermedio 8: 4-[(3-Clorofenil)amino]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-

carboxilato de etilo.



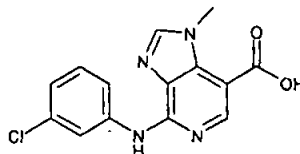
Preparación a: Una suspensión de 4-cloro-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-
 5 carboxilato de etilo (1 g, 4,1 mmol) y 3-cloroanilina (0,9 ml, 8,9 mmol) en 1,4-
 dioxano (25 ml) se calentó a 100°C durante una noche. La mezcla de reacción bruta
 se evaporó y se repartió entre acetato de etilo y agua (aprox. 100 ml cada uno). La
 capa de acetato de etilo se secó, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del
título en forma de un aceite naranja bruto (1,8 g).

10 LC/MS [MH⁺] 331 consistente con la fórmula molecular C₁₆H₁₅³⁵ClN₄O₂

Preparación b: A 4-cloro-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo
 (31,7 g, 0,13 mol) se le añadieron 1,4-dioxano (410 ml), 3-Cloroanilina (27,93 ml,
 0,26 mol) y ácido metanosulfónico (17,19 ml, 0,26 mol). Se observó una pequeña
 15 reacción exotérmica. La mezcla se calentó a 105°C durante 4 horas. El dioxano se
 retiró sobre un buchi al vacío. Al residuo se le añadieron acetato de etilo (1 litro) y
 agua (500 ml) y esta solución se neutralizó mediante la adición de bicarbonato
 sódico acuoso saturado (350 ml). La capa de acetato de etilo se separó y la capa
 acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (500 ml). Las capas de acetato de
 20 etilo se combinaron y se evaporaron sobre un buchi al vacío. Al residuo se le añadió
 hexano (1,5 litros) y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos. Después de
 un periodo de refrigeración, el sólido obtenido se filtró y se calentó a reflujo con una
 cantidad adicional de hexano (1 litro). Después de un periodo de refrigeración, el
 sólido se retiró por filtración para dar 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-
 25 *c*]piridina-7-carboxilato de etilo (37,9 g, 86%) en forma de un sólido pardo oscuro.

RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*₆) HNC121507 δ 1,41-1,44 (3H, t), 4,14 (3H, s), 4,37-
 4,42 (2H, c), 7,02-7,05 (1H, m), 7,25-7,29 (1H, m), 7,57-7,60 (1H, m), 7,93 (1H, s),
 7,80-8,10 (1H, a), 8,12 (1H, s), 8,74 (1H, s). Consistente con la estructura propuesta
 Tiempo de retención del producto de LC/MS 3,19 min, [MH⁺] 331 consistente con la
 30 fórmula molecular C₁₆H₁₅N₄ClO₂

Intermedio 9: Ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico.



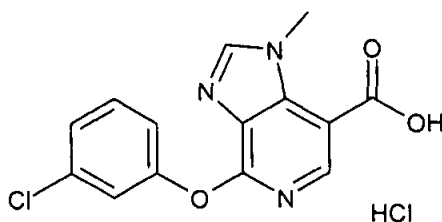
- 5 Preparación a: Se disolvió 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de etilo (1,8 g) en metanol (5 ml) e hidróxido sódico (2 N) (5 ml) y se calentó en condiciones de microondas a 120°C durante 5 minutos. Después, el compuesto se repartió entre acetato de etilo y agua (100 ml). La capa de acetato de etilo se secó, se filtró y se evaporó. Después, el material bruto se disolvió en agua y
- 10 se recogió a (pH 4-3) con ácido clorhídrico (2 N) que condujo a un precipitado que se separó del agua. Se añadió acetato de etilo, lo que provocó que la mezcla formara una emulsión. Después, toda la emulsión se evaporó y la muestra se purificó usando un cartucho de amino-propilo SPE (50 g) eluyendo con amoníaco (2 M) en metanol, para producir el compuesto del título (1,1 g).
- 15 LC/MS [MH⁺] 303 consistente con la fórmula molecular C₁₄H₁₁³⁵ClN₄O₂

- Preparación b: A 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de etilo (32,9 g, 0,099 mol) se le añadió etanol (330 ml) seguido de hidróxido sódico acuoso 2 M (130 ml, 0,25 mol). La mezcla se calentó con agitación
- 20 a temperatura de reflujo durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se hizo sólida y se añadió etanol (100 ml) para formar una suspensión. La suspensión se evaporó sobre un buchi al vacío para dar un sólido pardo. Éste se recogió en agua (1 litro) y la solución se enfrió en un baño de hielo a 15°C y se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico acuoso 2 M. El precipitado formado se
- 25 retiró por filtración y el sólido se lavó con agua (2 x 200 ml). El sólido se secó al vacío a 40°C hasta que se alcanzó un peso constante (48 horas) para dar ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico (28,19 g, 93%) en forma de un sólido pardo.

- RMN (400 MHz, DMSO-d₆) HNC121878 δ 4,07 (3H, s), 7,04-7,06 (1H, m), 7,31-7,36 (1H, t), 7,92-7,94 (1H, m), 8,23-8,24 (1H, m), 8,33 (1H, s), 8,49 (1H, s), 9,82 (1H, s),
- 30 12,00-13,50 (señal ancha). Consistente con la estructura propuesta

Tiempo de retención del producto de LC/MS 2,17 min, $[MH^+]$ 303 consistente con la fórmula molecular $C_{14}H_{11}N_4ClO_2$

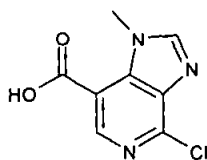
5 **Intermedio 10: Sal hidroccloruro del ácido 4-[(3-clorofenil)oxi]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico.**



10 Se agitó vigorosamente una mezcla de 3-clorofenol (1,8 ml, 16,7 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). Después, se añadió lentamente hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 701 mg). A la suspensión se le añadió más 1,4-dioxano (18 ml) junto con 4-cloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de etilo (1 g, 4,2 mmol). La muestra se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante 10 horas. Después, el material se evaporó hasta que estaba lo más seco posible, se re-disolvió en agua y se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico (2 N). Se obtuvo un
15 precipitado sólido que se filtró y se secó en un horno de vacío a 40°C durante una noche (1,3 g).

LC/MS $[MH^+]$ 304 consistente con la fórmula molecular $C_{14}H_{10}^{35}ClN_3O_3$

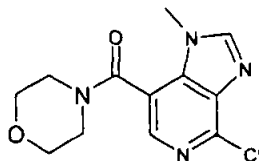
Intermedio 11: Ácido 4-cloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico



20 Se agitaron juntos 4-cloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de etilo (8,80 g), metanol (90 ml) e hidróxido sódico 2 N (30 ml) a temperatura ambiente durante dos horas. La adición de ácido clorhídrico 2 N (30 ml) produjo un precipitado que se retiró por filtración y se secó al vacío a 50°C para producir el
25 compuesto del título en forma de un polvo rojo (6,7 g).

LC/MS $[MH^+]$ 212 consistente con la fórmula molecular $C_8H_6^{35}ClN_3O_2$

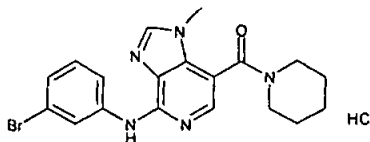
Intermedio 12: 4-Cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina



Una mezcla de ácido 4-cloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico (1,0 g)
5 en dimetilformamida (30 ml), N,N-diisopropiletilamina (4,12 ml), morfolina (0,82 ml) y hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2,688 g) se agitó a temperatura ambiente durante cuarenta y cinco minutos. La mezcla de reacción se disolvió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y después con agua. La capa
10 orgánica se evaporó, los lavados con agua se evaporaron y los lavados con bicarbonato sódico combinados se evaporaron. El residuo de la evaporación de los lavados con bicarbonato sódico se agitó en diclorometano, el sólido se retiró por filtración y el filtrado se combinó con los residuos de la evaporación de la capa orgánica y el residuo de los lavados con agua. La mezcla resultante se evaporó y el
15 residuo se purificó por cromatografía (columna C₁₈ de 50 g) usando un gradiente de metanol al 0-100%/agua para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (940 mg).

LC/MS [MH⁺] 281 consistente con la fórmula molecular C₁₂H₁₃³⁵ClN₄O₂

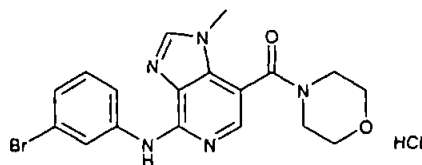
Ejemplo 1: Sal hidroccloruro de N-(3-bromofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina



Se puso 4-[(3-bromofenil)amino]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato
25 sódico (250 mg incluyendo hidróxido sódico) en un tubo en ebullición donde se combinó con hidroxibenzotriazol hidrato (107 mg), N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (123 mg), N-etilmorfolina (0,183 ml) y piperidina (0,092 ml) y esta mezcla se disolvió en dimetilformamida (8 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se redujo al vacío, se acidificó

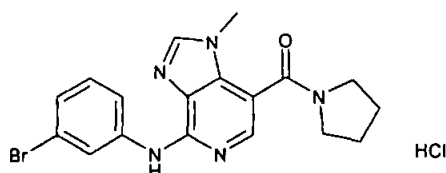
- usando ácido clorhídrico 2 N y después se redujo al vacío. El sólido resultante se combinó con hidroxibenzotriazol hidrato (107 mg), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (123 mg), piperidina (0,092 ml) y exceso de *N*-etilmorfolina y esta mezcla se disolvió en dimetilformamida (8 ml). Después, ésta se agitó durante 24
- 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se redujo al vacío y se combinó con agua y diclorometano. La capa orgánica se recogió mediante una frita hidrófoba y se redujo al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía sobre sílice (cartucho de 10 g, eluyendo con 1-2% de amoníaco 2 M en metanol en diclorometano). La solución resultante se redujo al vacío y después se purificó
- 10 usando HPLC dirigida a masas. Las fracciones correctas se combinaron y se redujeron al vacío para producir un sólido que se disolvió en metanol y acetonitrilo y se añadió ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico. La solución se redujo al vacío para producir un sólido que se disolvió en 1,4-dioxano y agua y se puso en un liofilizador para dar un sólido blanco (136 mg).
- 15 LC/MS [MH⁺] 416 consistente con la fórmula molecular C₁₉H₂₀⁸¹BrN₅O

Ejemplo 2: Sal hidrocloreto de *N*-(3-bromofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina



- 20 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 a partir de 4-[(3-bromofenil)amino]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carboxilato sódico (250 mg) donde se usó morfolina (94 µl) en el procedimiento de acoplamiento. Se obtuvo un sólido blanco (77 mg).
- 25 LC/MS [MH⁺] 418 consistente con la fórmula molecular C₁₈H₁₈⁸¹BrN₅O₂

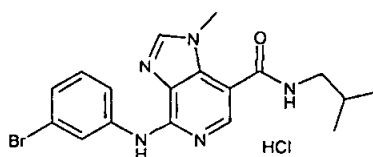
Ejemplo 3: Sal hidrocloreto de *N*-(3-bromofenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 a partir de 4-[(3-bromofenil)amino]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato sódico (250 mg) donde se usó pirrolidina (89 μ l) en el procedimiento de acoplamiento. Se obtuvo un sólido blanco (154 mg).

LC/MS [MH⁺] 402 consistente con la fórmula molecular C₁₈H₁₈⁸¹BrN₅O

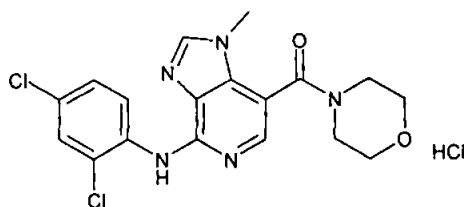
Ejemplo 4: Sal hidroc্লoruro de 4-[(3-b)amino]-1-metil-N-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 a partir de 4-[(3-bromofenil)amino]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato sódico (250 mg) donde se usó isobutilamina (108 μ l) en el procedimiento de acoplamiento. Con la excepción de que la mezcla de reacción se secó al vacío y se combinó con diclorometano y agua, permaneció un precipitado que se filtró y después se lavó con acetonitrilo al 30% en agua para dar un sólido blanco. Éste se disolvió en metanol y se añadió ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico. El disolvente se retiró al vacío para producir un sólido que se disolvió en 1,4-dioxano y agua y se puso en un liofilizador para dar un sólido blanco (154 mg).

LC/MS [MH⁺] 404 consistente con la fórmula molecular C₁₈H₂₀⁸¹BrN₅O

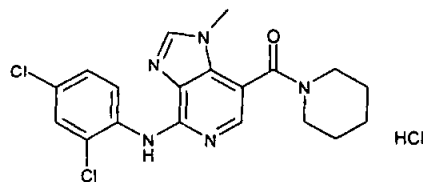
Ejemplo 5: Sal hidroc্লoruro de N-(2,4-diclorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina



Se puso sal hidroc্লoruro del ácido 4-[(2,4-diclorofenil)amino]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carboxílico (135 mg) en un tubo en ebullición donde se combinó con hidroxibenzotriazol hidrato (59 mg), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (68 mg), *N*-etilmorfolina (0,1 ml) y morfolina (0,052 ml) y esta mezcla se disolvió en dimetilformamida (8 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se secó al vacío y se combinó con agua y diclorometano. La capa orgánica se recogió con una frita hidrófoba, se redujo al vacío y se purificó sobre un cartucho C-18 (5 g) eluyendo con acetonitrilo al 0-50% en agua. Las fracciones correctas se combinaron, se redujeron al vacío para producir un sólido que se disolvió en acetonitrilo y se añadió ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico. Después, éste se secó al vacío para dar un sólido. Después, el sólido se disolvió en 1,4-dioxano y agua y se puso en un liofilizador para dar un sólido blanco (44 mg)

LC/MS [MH^+] 406 consistente con la fórmula molecular $C_{18}H_{17}^{35}Cl_2N_5O_2$

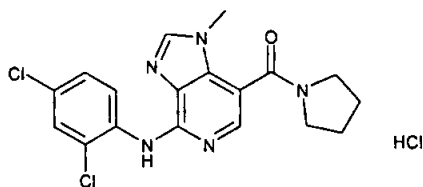
Ejemplo 6: Sal hidroc্লoruro de *N*-(2,4-diclorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 5 a partir de sal hidroc্লoruro del ácido 4-[(2,4-diclorofenil)amino]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carboxílico (135 mg) donde se usó piperidina (51 μ l) en el procedimiento de acoplamiento. Se obtuvo un sólido blanco (19 mg).

LC/MS [MH^+] 404 consistente con la fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{35}Cl_2N_5O$

Ejemplo 7: Sal hidrocloreto de *N*-(2,4-diclorofenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina

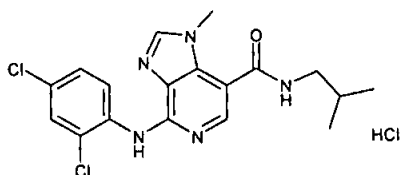


5 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 5 a partir de sal hidrocloreto del ácido 4-[(2,4-diclorofenil)amino]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carboxílico (135 mg) donde se usó pirrolidina (50 μ l) en el procedimiento de acoplamiento. Se obtuvo un sólido blanco (37 mg).

LC/MS [MH^+] 390 consistente con la fórmula molecular $C_{18}H_{17}^{35}Cl_2N_5O$

10

Ejemplo 8: Sal hidrocloreto de 4-[(2,4-diclorofenil)amino]-1-metil-*N*-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carboxamida

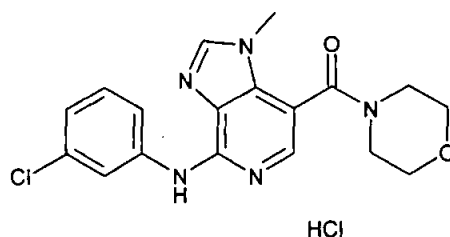


15

El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 5 a partir de sal hidrocloreto del ácido 4-[(2,4-diclorofenil)amino]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carboxílico (135 mg) donde se usó isobutilamina (60 μ l) en el procedimiento de acoplamiento. Con la excepción de que la mezcla de reacción se redujo al vacío y el residuo se disolvió parcialmente en acetonitrilo y dimetilsulfóxido. El sólido restante se filtró y se secó al vacío, después se disolvió en metanol y se añadió ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico. Después, éste se secó al vacío para dar un sólido. Después, el sólido se disolvió en 1,4-dioxano y agua y se puso en un liofilizador para dar un sólido blanco (42 mg).

25 LC/MS [MH^+] 392 consistente con la fórmula molecular $C_{18}H_{19}^{35}Cl_2N_5O$

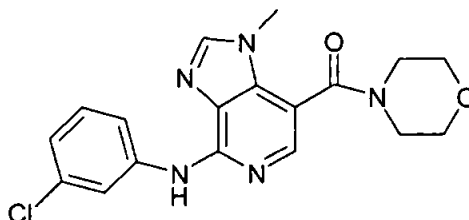
Ejemplo 9a: Sal hidrocloreto de *N*-(3-clorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina.



Se añadieron juntos ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carboxílico (275 mg, 0,91 mmol), dimetilformamida (8 ml), 4-etilmorfolina (230 µl, 1,8 mmol), morfolina (120 µl, 1,36 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (135 mg, 1 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (155 mg, 1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se evaporaron. El residuo se repartió entre agua y diclorometano usando una frita hidrófoba. El extracto de diclorometano se evaporó y se purificó por cromatografía (10 g de sílice) eluyendo con diclorometano. La columna se lavó con 3 volúmenes de columna de diclorometano, 2 volúmenes de columna de (amoníaco 2 M en metanol) al 2%/diclorometano, 2 volúmenes de columna de (amoníaco 2 M en metanol) al 5%/diclorometano y 2 volúmenes de columna de (amoníaco 2 M en metanol) al 10%/diclorometano. La muestra se trató con un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo (5 ml) y después se liofilizó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (177 mg).

LC/MS [MH⁺] 372 consistente con la fórmula molecular C₁₈H₁₈³⁵ClN₅O₂

Ejemplo 9b: N-(3-Clorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina



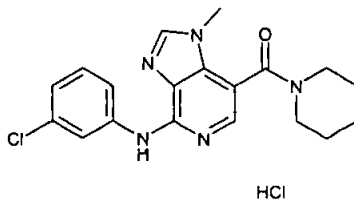
A una suspensión agitada de ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carboxílico (27,19 g, 0,09 mol) en DMF (680 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (78,26 ml, 0,45 mol) y hexafluorofosfato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (51,18 g 0,135 mol). En este momento, la reacción

- comenzó a hacerse más pegajosa. A esta mezcla se le añadió lentamente morfolina (15,72 ml, 0,18 mol) durante 5 minutos. La reacción formó una solución oscura. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se evaporó para retirar 595 ml de DMF. El aceite pardo oscuro se recogió en acetato de etilo (3 litros) y después éste se lavó sucesivamente con agua (1 litro) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (1 litro). Se formó un precipitado fino en la capa de acetato de etilo y éste se retiró por filtración. La capa de acetato de etilo se lavó sucesivamente con agua (1 litro), hidróxido sódico acuoso 2 M (2 x 500 ml), agua (1 litro) y salmuera (1 litro). La capa de acetato de etilo se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar un sólido pardo claro. Éste se recogió en DCM (200 ml) que contenía metanol (20 ml), al que se le añadió sílice (125 g), y la mezcla se evaporó. El sólido se cromatografió sobre un Biotage Flash 75 eluyendo con DCM/metanol (97:3) para dar un sólido amarillo pálido que se secó al vacío a 60°C durante una noche. El sólido obtenido se recogió en una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (1 litro) y esta solución se lavó con acetato de etilo (2 x 500 ml). Después, la fase acuosa se basificó usando hidrogenocarbonato sódico sólido hasta un pH de 8. El precipitado formado se retiró por filtración, se re-suspendió en agua (1 litro), se agitó durante 30 minutos y el sólido se retiró por filtración y se secó al vacío a 40°C durante una noche para dar *N*-(3-clorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (25,01 g 74%) en forma de un sólido blanquecino.

RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) HNC122148 δ 3,30-3,90 (11H, m), 6,96-6,99 (1H, m), 7,27-7,31 (1H, t), 7,92-7,94 (2H, m), 8,29 (1H, s), 8,33-8,34 (1H, m), 9,51 (1H, s). Consistente con la estructura propuesta

- Tiempo de retención del producto de LC/MS 2,23 min, [MH⁺] 372 consistente con la fórmula molecular C₁₈H₁₈³⁵ClN₅O₂

Ejemplo 10: Sal hidrocloreuro de *N*-(3-clorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina.

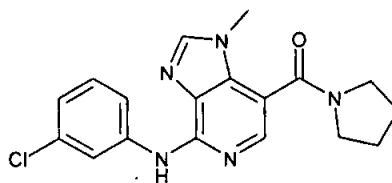


El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 9 a partir de ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carboxílico (275 mg). Donde se usó piperidina (120 μ l) en el procedimiento de acoplamiento. Se

5 obtuvo un sólido blanco (250 mg).

LC/MS [MH^+] 370 consistente con la fórmula molecular $C_{19}H_{20}^{35}ClN_5O$

Ejemplo 11: Sal hidroc্লoruro de *N*-(3-clorofenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina.



HCl

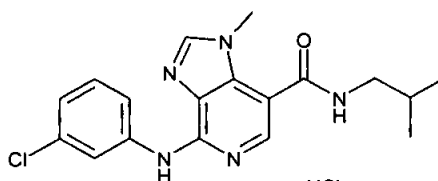
10

El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 9 a partir de ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carboxílico (275 mg) donde se usó pirrolidina (110 μ l) en el procedimiento de acoplamiento. Se

15 obtuvo un sólido blanco (103 mg).

LC/MS [MH^+] 356 consistente con la fórmula molecular $C_{18}H_{18}^{35}ClN_5O$

Ejemplo 12: Sal hidroc্লoruro de 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-*N*-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carboxamida.



HCl

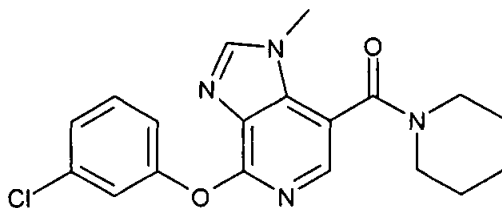
20

El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 9 a partir de ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carboxílico (275 mg) donde se usó isobutilamina (73 μ l) en el procedimiento de acoplamiento. Se

25 obtuvo un sólido blanquecino (144 mg).

LC/MS [MH^+] 358 consistente con la fórmula molecular $C_{18}H_{20}^{35}ClN_5O$

Ejemplo 13: Sal hidroc্লoruro de 4-[(3-clorofenil)oxi]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina.



HCl

5

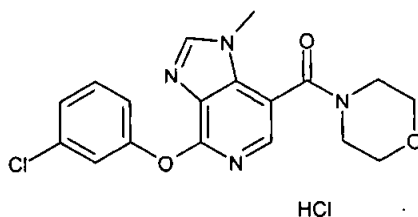
Se añadieron juntos sal hidroc্লoruro del ácido 4-[(3-clorofenil)oxi]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carboxílico (325 mg, 1,07 mmol), dimetilformamida (8 ml), 4-etilmorfolina (230 µl, 1,8 mmol), piperidina (140 µl, 1,66 mmol), 1-
10 hidroxibenzotriazol hidrato (165 mg, 1,1 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (190 mg, 1,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se evaporaron. El residuo se repartió entre agua y diclorometano usando una frita hidrófoba. El extracto de diclorometano se evaporó y se purificó por cromatografía (10 g de sílice)
15 eluyendo con diclorometano. La columna se lavó con 3 volúmenes de columna de diclorometano, 2 volúmenes de columna de (amoníaco 2 M en metanol) al 2%/diclorometano, 2 volúmenes de columna de (amoníaco 2 M en metanol) al 5%/diclorometano y 2 volúmenes de columna de (amoníaco 2 M en metanol) al 10%/diclorometano. La muestra se trató con una solución (1 M) de cloruro de
20 hidrógeno en éter dietílico (aprox. 1-2 ml) y después se evaporó a sequedad. Después, la muestra se disolvió en una combinación de 1,4-dioxano y agua y se liofilizó durante una noche para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (280 mg).

LC/MS [MH⁺] 371 coherente con la fórmula molecular C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₂

25

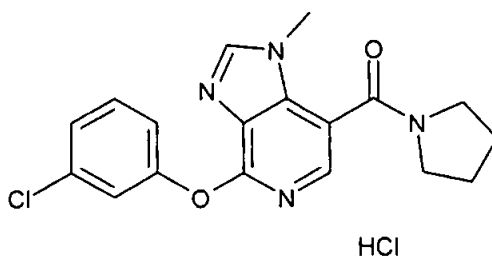
Ejemplo 14: Sal hidroc্লoruro de 4-[(3-clorofenil)oxi]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina.

56



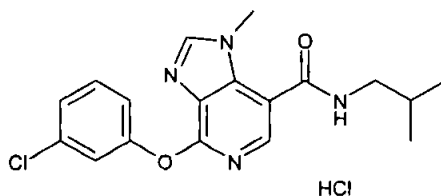
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 13 a partir de sal hidrocloreto del ácido 4-[(3-clorofenil)oxi]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carboxílico (325 mg) donde se usó morfolina (140 µl) en el procedimiento de acoplamiento. Se obtuvo un sólido blanquecino (182 mg).
LC/MS [MH⁺] 373 consistente con la fórmula molecular C₁₈H₁₇³⁵ClN₄O₃

Ejemplo 15: Sal hidrocloreto de 4-[(3-clorofenil)oxi]-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina.



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 13 a partir de sal hidrocloreto del ácido 4-[(3-clorofenil)oxi]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carboxílico (325 mg) donde se usó pirrolidina (120 µl) en el procedimiento de acoplamiento. Se obtuvo un sólido blanquecino (300 mg).
LC/MS [MH⁺] 357 coherente con la fórmula molecular C₁₈H₁₇³⁵ClN₄O₂

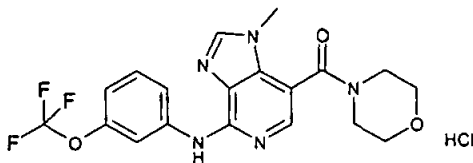
Ejemplo 16: Sal hidrocloreto de 4-[(3-clorofenil)oxi]-1-metil-*N*-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 13 a partir de sal hidrocloreto del ácido 4-[(3-clorofenil)oxi]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-7-carboxílico (325 mg) donde se usó isobutilamina (120 µl) en el procedimiento de acoplamiento. Se obtuvo un sólido blanquecino (248 mg).

- 5 LC/MS [MH⁺] 359 consistente con la fórmula molecular C₁₈H₁₉³⁵ClN₄O₂

Ejemplo 17: Sal hidrocloreto de 1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-*N*-(3-[(trifluorometil)oxi]fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina



10

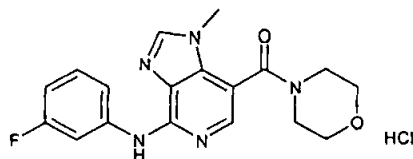
Una mezcla de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (150 mg), ácido metanosulfónico (0,207 ml) y 3-trifluorometoxianilina (0,143 ml) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó en condiciones de microondas a 180°C durante treinta minutos. La mezcla se concentró al vacío, se purificó por MDAP, se suspendió en metanol, se trató con ácido clorhídrico 2 N en éter (0,5 ml), se evaporó y se secó para producir el compuesto del título (27 mg).

15

LC/MS [MH⁺] 422 consistente con la fórmula molecular C₁₉H₁₈F₃N₅O₃

Ejemplo 18: Sal hidrocloreto de *N*-(3-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina

20

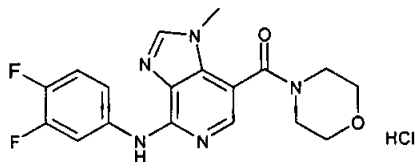


El compuesto del título (36 mg) se preparó de una manera similar al Ejemplo 17 a partir de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (150 mg) y 3-fluoroanilina (0,103 ml) con la excepción de que el tiempo de reacción fue de quince minutos.

25

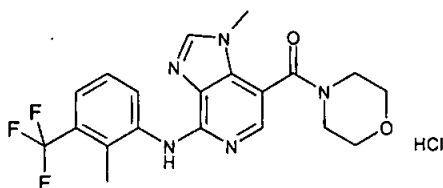
LC/MS [MH⁺] 356 consistente con la fórmula molecular C₁₈H₁₈FN₅O₂

Ejemplo 19: Sal hidrocloreto de *N*-(3,4-difluorofenil)-1-metil-7-(4-

morfolinilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina

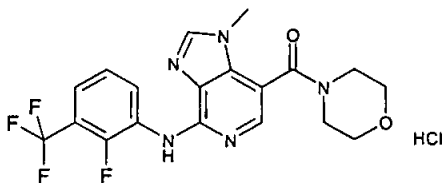
El compuesto del título (72 mg) se preparó de una manera similar al Ejemplo 17 a partir de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (150 mg) y 3,4-difluoroanilina (0,106 ml) con la excepción de que el tiempo de reacción fue de quince minutos.

LC/MS [MH^+] 374 consistente con la fórmula molecular $C_{18}H_{17}F_2N_5O_2$

Ejemplo 20: Sal hidrocioruro de 1-metil-*N*-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina

El compuesto del título (32 mg) se preparó de una manera similar al Ejemplo 17 a partir de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (150 mg) y 2-metil-3-trifluorometilanilina (187 mg) con la excepción de que el tiempo de reacción fue de quince minutos.

LC/MS [MH^+] 420 consistente con la fórmula molecular $C_{20}H_{20}F_3N_5O_2$

Ejemplo 21: Sal hidrocioruro de *N*-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina

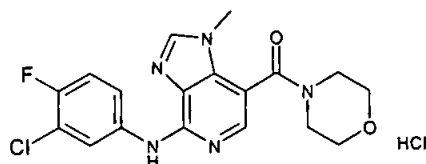
20

El compuesto del título (33 mg) se preparó de una manera similar al Ejemplo 17 a partir de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (150 mg) y 2-fluoro-3-trifluorometilanilina (0,138 ml) con la excepción de que el tiempo de reacción fue de veinte minutos. El compuesto del título era un aceite y tenía que co-

evaporarse con diclorometano para producir una espuma/sólido.

LC/MS [MH⁺] 424 consistente con la fórmula molecular C₁₉H₁₇F₄N₅O₂

Ejemplo 22: Sal hidrocloreto de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina



El compuesto del título (57 mg) se preparó de una manera similar al Ejemplo 17 a partir de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (150 mg) y 3-cloro-4-fluoroanilina (156 mg) con la excepción de que el tiempo de reacción fue de veinte minutos. El compuesto del título se purificó adicionalmente por trituración con hexano para producir un sólido blanco.

LC/MS [MH⁺] 390 consistente con la fórmula molecular C₁₈H₁₇³⁵ClFN₅O₂

Las formulaciones para uso farmacéutico que incorporan compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas y con numerosos excipientes. A continuación se proporcionan ejemplos de tales formulaciones.

Ejemplo 23: Formulación Inhalante

Un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, (de 1 mg a 100 mg) se aerosoliza desde un inhalador de dosis medidas para suministrar la cantidad deseada de fármaco por uso.

Ejemplo 24: Formulación de Comprimidos

	<u>Comprimidos/Ingredientes</u>	<u>Por Comprimido</u>
25	1. Ingrediente activo (Compuesto de fórmula (I) o derivado farmacéuticamente aceptable)	40 mg
	2. Almidón de maíz	20 mg
	3. Ácido alginico	20 mg
	4. Alginato sódico	20 mg
30	5. Estearato de Mg	1,3 mg

Procedimiento para la formulación de comprimidos:

- Los ingredientes 1, 2, 3 y 4 se mezclan en un mezclador adecuado. A la mezcla se le añade suficiente agua por porciones mezclando cuidadosamente después de cada adición hasta que la masa tenga la consistencia adecuada para permitir su
- 5 conversión en gránulos húmedos. La masa húmeda se convierte en gránulos pasándose a través de un granulador de oscilación usando un tamiz de malla nº 8 (2,38 mm). Los gránulos húmedos después se secan en una estufa a 140°F (60°C) hasta que están secos. Los gránulos secos se lubrican con el ingrediente nº 5 y los gránulos lubricados se comprimen en una prensa de comprimidos adecuada.

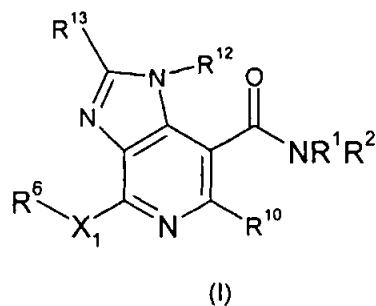
10

Ejemplo 25: Formulación Parenteral

- Una composición farmacéutica para administración parenteral se prepara disolviendo una cantidad apropiada de un compuesto de fórmula (I) en polietilenglicol con calentamiento. Esta solución después se diluye con agua para
- 15 inyección Ph Eur. (hasta 100 ml). La solución después se vuelve estéril por filtración a través de un filtro de membrana de 0,22 micrómetros y se precinta en recipientes estériles.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

en la que:

X_1 es NR^4 u O;

- 10 R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y halo-alquilo C_{1-6} sustituido;

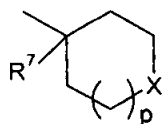
R^2 es hidrógeno o $(CH_2)_mR^3$ donde m es 0 ó 1;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros no aromático opcionalmente sustituido;

- 15 R^3 es un grupo heterociclilo de 4 a 8 miembros no aromático, un grupo cicloalquilo C_{3-8} , alquilo C_{1-10} lineal o ramificado, un alquenilo C_{2-10} , un cicloalquenilo C_{3-8} , un alquinilo C_{2-10} , un cicloalquinilo C_{3-8} o un grupo fenilo, pudiendo estar cualquiera de ellos sin sustituir o sustituido, o R^5 ;

- 20 R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con halo, $COCH_3$, y SO_2Me ;

R^5 es



donde p es 0, 1 ó 2, y X es CH_2 , O, S o SO_2 ;

- 25 R^6 es fenilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sin sustituir o sustituido o un anillo heterociclilo no aromático de 4 a 8 miembros sin sustituir o sustituido;

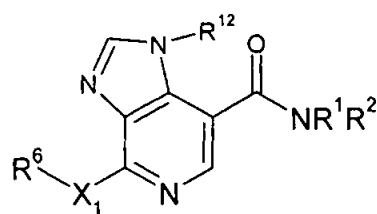
R^7 es OH, alcoxi C_{1-6} , $NR^{8a}R^{8b}$, $NHCOR^9$, $NHSO_2R^9$ o SO_qR^9 ;

R^{8a} es H o alquilo C_{1-6} ;

- R^{8b} es H o alquilo C_{1-6} ;
 R^9 es alquilo C_{1-6} ;
 R^{10} es hidrógeno, alquilo (C_{1-6}) sustituido o sin sustituir o cloro;
 R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
5 R^{13} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 q es 0, 1 ó 2;
o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^1 es hidrógeno.
10
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R^2 es $(CH_2)_m R^3$ donde m es 0 ó 1.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
15 en el que R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} sin sustituir o sustituido.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.
20
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^6 es un grupo fenilo sin sustituir o sustituido.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
25 en el que X_1 es NR^4 .
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^4 es alquilo C_{1-6} o hidrógeno, por ejemplo metilo o hidrógeno.
- 30 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^{10} es hidrógeno.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R^{12} es metilo.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R^{13} es hidrógeno.

5 12. Un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

en la que

X_1 es NR^4 ;

R^1 es hidrógeno;

10 R^2 es $(CH_2)_mR^3$ donde m es 0 ó 1;

o R^1 y R^2 junto con N al que están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo que puede estar sin sustituir o sustituido;

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado sin sustituir o sustituido;

R^4 es hidrógeno o metilo

15 R^6 es fenilo sin sustituir o sustituido;

R^{12} es hidrógeno o metilo;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, que además comprende un vehículo o diluyente farmacéutico del mismo.

25

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 ó 14 que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico.

16. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 12 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en medicina humana o veterinaria.

5 17. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una afección que está mediada por la actividad de receptores de cannabinoides de tipo 2.

10 18. El uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento de una afección que está mediada por la actividad de receptores de cannabinoides de tipo 2.

15 19. Un método para tratar a un mamífero, por ejemplo un ser humano que padece de una afección que está mediada por la actividad del receptor de cannabinoides de tipo 2 que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz y no tóxica de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 o el uso como de acuerdo con la reivindicación 18 o el método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 19, donde la afección que está mediada por la actividad del receptor de cannabinoides de tipo 2 es un trastorno inmune, un trastorno inflamatorio, dolor, 25 artritis reumatoide, esclerosis múltiple, osteoartritis u osteoporosis.

30 21. El compuesto, uso o método de acuerdo con la reivindicación 20, donde el dolor se selecciona entre dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor de cáncer, dolor neuropático, dolor lumbar, dolor musculoesquelético, dolor postoperatorio, dolor agudo y migraña.

RESUMEN

- La presente invención se refiere a nuevos derivados de imidazopiridina, a
- 5 composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso en el tratamiento de enfermedades, particularmente dolor, donde dichas enfermedades están provocadas directa o indirectamente por un aumento o disminución en la actividad del receptor de cannabinoides.

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

GLAXOSMITHKLINE
Attn. Knight, Lucie Viktoria
Corp. Intel. Prop. (CN925.1)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

GlaxoSmithKline
Corporate IP
Received BRENTFORD

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference

LVK/PB61554

24 NOV 2006

Date of mailing
(month/year)

24/11/2006

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/EP2006/007812

ATTN: LVK/54A

IPM: N/A

ON UPDATED ON:

International filing date
(day/month/year)

07/08/2006

Applicant

GLAXO GROUP LIMITED

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sylvia Lampreia

PCT

135

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference LVK/PB61554	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2006/007812	International filing date (day/month/year) 07/08/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 09/08/2005
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVES AS CANNABINOID RECEPTOR LIGANDS

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/02 A61K31/4545 A61K31/5377 A61K31/437 A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	✓ WO 2004/029026 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; EATHERTON ANDREW JOHN [GB]; GIBLIN GERARD MARTIN) 8 April 2004 (2004-04-08) cited in the application page 1, lines 3-6 examples 1-306	1,12,13, 18,19
A	✓ WO 2004/018434 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; EATHERTON ANDREW JOHN [GB]; GIBLIN GERARD MARTIN) 4 March 2004 (2004-03-04) cited in the application page 1, lines 1-4; claim 1 examples 1-114	1,12,13, 18,19



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

16 November 2006

Date of mailing of the international search report

24/11/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

MATES VALDIVIELSO, J

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	✓ WO 2004/094421 A (PFIZER PROD INC [US]; CARPINO PHILIP ALBERT [US]; DOW ROBERT LEE [US]) 4 November 2004 (2004-11-04) page 1, lines 6-9 example 4	1,12,13, 18,19
P,X	✓ WO 2005/121140 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; EATHERTON ANDREW JOHN [GB]; GIBLIN GERARD MARTIN) 22 December 2005 (2005-12-22) page 1, lines 3-6 examples 1-246	1-21

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 19, 20(in part) and 21(in part) are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the 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 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004029026	A	08-04-2004	AU 2003268907 A1	19-04-2004
			BR 0314635 A	02-08-2005
			CA 2500231 A1	08-04-2004
			CN 1703402 A	30-11-2005
			EP 1565442 A1	24-08-2005
			IS 7809 A	19-04-2005
			JP 2006503845 T	02-02-2006
			KR 20050071514 A	07-07-2005
			MA 27448 A1	01-07-2005
			MX PA05003263 A	05-07-2005
			US 2006240048 A1	26-10-2006
			ZA 200502084 A	22-02-2006
WO 2004018434	A	04-03-2004	AT 340785 T	15-10-2006
			AU 2003260436 A1	11-03-2004
			EP 1534687 A1	01-06-2005
			JP 2005539036 T	22-12-2005
			US 2006247261 A1	02-11-2006
WO 2004094421	A	04-11-2004	AU 2004232552 A1	04-11-2004
			BR PI0409791 A	30-05-2006
			CA 2521538 A1	04-11-2004
			CN 1809566 A	26-07-2006
			EP 1622903 A1	08-02-2006
			KR 20060006048 A	18-01-2006
			MA 27766 A1	01-02-2006
			MX PA05011454 A	12-12-2005
			NL 1026027 C2	05-07-2005
WO 2005121140	A	22-12-2005	NL 1026027 A1	27-10-2004
			AR 050158 A1	04-10-2006

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2006/007812

International filing date (day/month/year)
07.08.2006

Priority date (day/month/year)
09.08.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/02 A61K31/4545 A61K31/5377 A61K31/437 A61P29/00

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaag 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

MATES VALDIVIELSO, J
Telephone No. +31 70 340-9522



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

142

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 19, 20 (part), 21 (part) (all with respect to IA)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 19, 20 (part), 21 (part) (all with respect to IA) relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-21
	No: Claims	-
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-21
	No: Claims	-
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-18, 20(part), 21(part)
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

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

For the assessment of the present claims 19-21 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claim. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claim 19 and claims 20, 21 (in part) relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 2004/029026 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; EATHERTON ANDREW JOHN [GB]; GIBLIN GERARD MARTIN) 8 April 2004 (2004-04-08) cited in the application
- D2: WO 2004/018434 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; EATHERTON ANDREW JOHN [GB]; GIBLIN GERARD MARTIN) 4 March 2004 (2004-03-04) cited in the application
- D3: WO 2004/094421 A (PFIZER PROD INC [US]; CARPINO PHILIP ALBERT [US]; DOW ROBERT LEE [US]) 4 November 2004 (2004-11-04)

1. Novelty

Documents D1-D3 respectively disclose cannabinoid receptor ligands which contain a pyridine (D1, ex. 1-306), pyrimidine (D2, ex. 1-114) or imidazotetrahydropyridinone core (D3, ex. 4), whereas the compounds of formula (I) of the present application present a imidazopyridine core. Therefore the subject-matter of claims 1-21 is novel in the sense of Article 33(2) PCT.

2. Inventive step

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 1-21 and describes pyridine derivatives which are active as CB2 receptor modulators (ex. 1-306, claim 1). The compounds of the present application only differ therefrom in that they possess a imidazole ring fused to the pyridine ring.

The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of alternative CB2 receptor modulators.

The present solution to the above stated technical problem is not obvious for the skilled person, as the prior art does not suggest or indicate that compounds containing an imidazopyridine core can be active as CB2 receptor modulators. Therefore, claims 1-21 are considered to involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Re Item VII

Certain defects in the international application

Claim 12 comprises all the features of claim 1 and is therefore not appropriately formulated as a claim dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The term "pharmaceutically acceptable derivative" used in claim 1 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear, Article 6 PCT. Moreover, the definition of said term in page 7 (lines 7-16) encompasses -among

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2006/007812

other species- "esters", which in turn is also vague and unclear, as it refers to a multitude of possible compounds for which no support can be found in the application.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-012819-00000-0000

Fecha: 2008-02-08 16:28:35 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 146



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

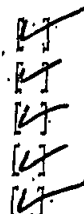
REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

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 []

Firma Responsable

Fecha Febrero 08 2008

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

148

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 148

2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)

OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

Apoderado(a) y/o Representante de

GLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	8 12819
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/007812
	Fecha inicio fase nacional	09/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5827
	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,

08 ABR 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall