



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-97280

54. TÍTULO

MODULADORES CANABINOIDES DE TETRAHIDRO-INDAZOL.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA.

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

SEPTIEMBRE 27-2006

SC

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

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Belgica. Lugar de Constitución : Belgica Teléfono: Fax: E-mail	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305) Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.779.452T.P 68228
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXOS Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/009819 Fecha 23 de marzo de 2005
Publicación Internacional No. WO 2005/095353 A1 Fecha 13 de octubre de 2005

6 TÍTULO (54) MODULADORES CANABINOIDES DE TETRAHIDRO-INDAZOL

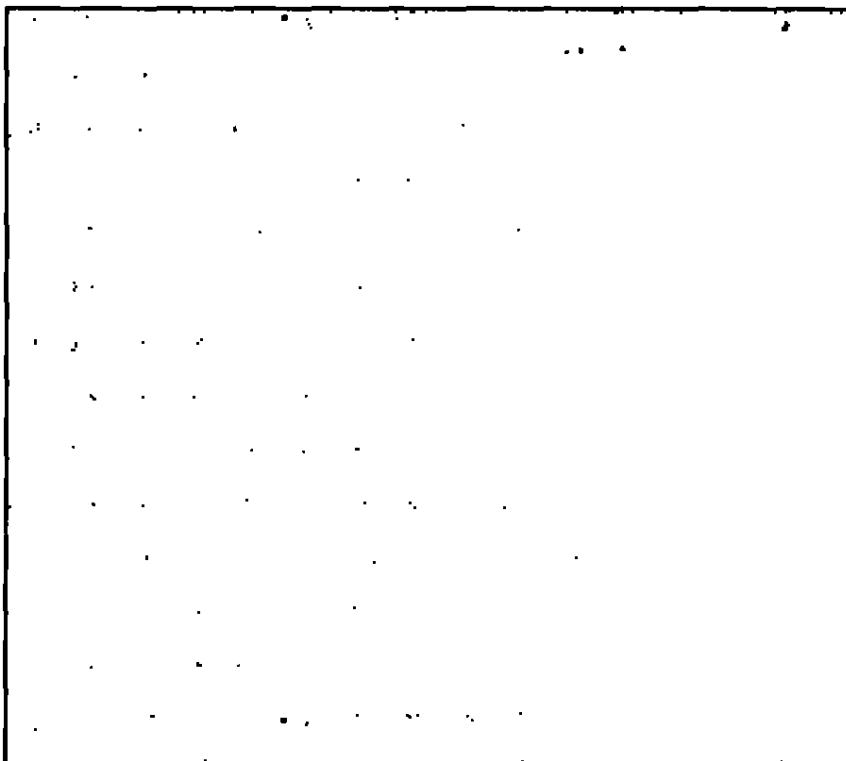
7 Clasificación Internacional (51) C07D 231/56

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>24 de marzo de 2004</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/565.890</u>
--	---	--	---

9 Comprobante de pago N . 06 - 66.601 Fecha 30 de agosto de 2006

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 Acompaño en medio magnetico la reivindicación No. 1

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la conceción de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar*

C.C. 39.779.452 DE Usaquén . T.P. 68.228

As. 3001/PCT

3001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-097280- -00000-0000
Fec: 2008-08-27 14:14:14 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTEYI
Eve: 370 FABENACIONALI
L-1 144 DOCEMATA/VIM Editor 240

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : B00174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 66,601
FECHA : AGOSTO 30 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48400087	29/08/2006	6,304,600.00

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

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

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.) **LAGU, Bharat**
(41 Fisher Drive, Hillsborough, New Jersey 08844 Estados Unidos de América);
2.) **LIOTTA, Fina**
(342 Edgewood Avenue, Westfield, New Jersey 07090, Estados Unidos de América);
3.) **PAN, Meng**
(155 Brandon Court, Neschanic Station, New Jersey 08853, Estados Unidos de América);
4.) **WACHTER, Michael, P.**
(52 North Street, Bloomsbury, New Jersey 08804, Estados Unidos de América);
5.) **XIA, Mingde**
(71 Willow Road, Belle Mead, New Jersey 08502, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Bélgica,
domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse,
Belgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada **"MODULADORES CANABINOIDES DE
TETRAHIDRO-INDAZOL "**.

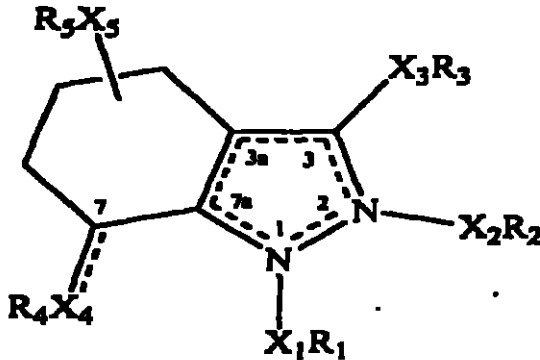
Clase: C07D 231/56


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

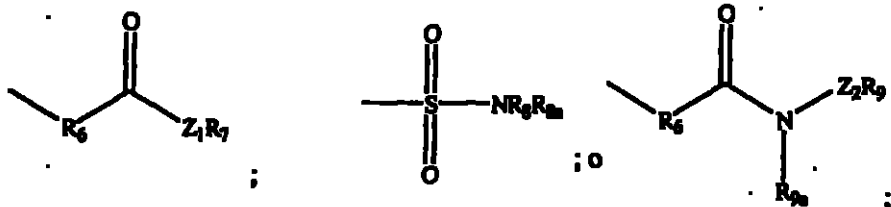
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 06 097280 (22) Fecha de solicitud: 27/09/2006 (30) Prioridad Estadinense (31) No. Prioridad 60/555,890 (32) Fecha 24/03/04 (33) Pais US		(51) Int Cl: C07D 231/58 (71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (72) Inventor(es) LAGU, Bharat // LIOTTA, Fina // PAN, Meng // WACHTER, Michael, P. // XIA, Mingde. (74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: Fecha 23/03/05 No. de solicitud PCT/US2005/009818		(87) Publicación Internacional Fecha: Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO 2005/095353 A1 de 13/10/05	
(54) Título: MODULADORES CANABINOIDES DE TETRAHIDRO-INDAZOL			

Reivindicación(es):

1. Un compuesto que tiene la estructura de conformidad con la fórmula I:



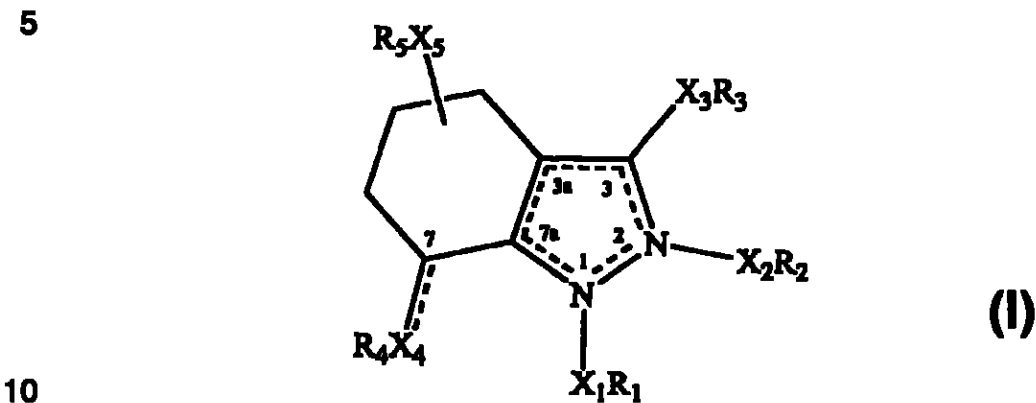
caracterizado porque: las líneas punteadas entre las posiciones 2-3 y posiciones 3a-7a de la fórmula I representan ubicaciones para dos enlaces dobles presentes cuando X_1R_1 está presente; las líneas punteadas entre las posiciones 3-3a y posiciones 7a-1 en la fórmula I representan ubicaciones para dos enlaces dobles presentes cuando X_2R_2 está presente; la línea punteada entre las posiciones 7 y X_4R_4 en la fórmula I representa ubicaciones para un enlace doble; X_1 está ausente, o es alquileo inferior; X_2 está ausente, o es alquileo inferior; en donde únicamente uno de X_1R_1 y X_2R_2 está presente; X_3 está ausente, o es alquileo inferior, alquildeno inferior o -NH-; cuando la línea punteada entre las posiciones 7 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente, o es alquileo inferior; cuando la línea punteada entre las posiciones 7 y X_4R_4 están presente, X_4 está ausente; X_5 está ausente, o es alquileo inferior; R_1 se selecciona del grupo que consiste de arilo, cicloalquilo de C₃-C₁₂, o heterociclilo, cualquiera de los cuales son opcionalmente sustituidos en una o más posiciones por halógeno, alquilo inferior, hidroxil o alcoxi inferior; R_2 se selecciona del grupo que consiste de arilo, cicloalquilo de C₃-C₁₂, o heterociclilo, cualquiera de los cuales son opcionalmente sustituidos en una o más posiciones por halógeno, alquilo inferior, hidroxil o alcoxi inferior; R_3 es



cuando la línea punteada entre las posiciones 7 y X_4R_4 esta ausente, R_4 es hidrógeno; hidroxí; alquilo inferior; alcoxi inferior; halógeno; arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; heterociclilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; o cicloalquilo de C_3 - C_{12} opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxí, alquilo inferior, alcoxi o halógeno; cuando la línea punteada entre las posiciones 7 y X_4R_4 está presente, R_4 es CH -arilo en donde arilo es opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; o CH -heterociclilo en donde heterociclilo es opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; R_5 es hidrógeno; hidroxí; alquilo inferior; alcoxi inferior, alquilenohidroxí inferior; carboxi, alcoxycarbonilo; ariloxycarbonilo; aril-alcoxycarbonilo; NHR_{10} ; $-C(O)NR_{11}R_{11a}$; $-O-C(O)R_{12}$; oxo; o $-C(O)R_{13}$; R_6 está ausente, o es $-CH(R_{6a})$; R_{6a} es hidrógeno; alquilo inferior; o arilo opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, hidroxí, alcoxi inferior, carboxi o alcoxycarbonilo; R_7 es alcoxi inferior; arilo opcionalmente sustituido por uno o más hidroxí, halógeno, alquilo inferior, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, hidroxí-alquilenohidroxí inferior, $-NH(R_{7a})$, ariloxi, arilalcoxi o aril-alquilenohidroxí inferior; cicloalquilo de C_3 - C_{12} opcionalmente sustituido por uno o más hidroxí, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior-aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilenohidroxí inferior, hidroxí-alquilenohidroxí inferior, ariloxi, arilalcoxi, arilalcoxi-alquilenohidroxí inferior opcionalmente sustituido en arilo por uno o más hidroxí, halógeno o alquilo inferior; o aril-alquilenohidroxí inferior; heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más hidroxí, halógeno, alquilo inferior, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilenohidroxí inferior, hidroxí-alquilenohidroxí inferior, ariloxi o arilalcoxi; R_8 , R_{8a} , R_9 y R_{9a} son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo inferior; $-NHR_{15}$; arilo opcionalmente sustituido por uno o más hidroxí, halógeno, $-NH(R_{8a})$, $-SO_2-NH(R_{8a})$, alquilo inferior, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, hidroxí-alquilenohidroxí inferior, ariloxi o arilalcoxi; cicloalquilo de C_3 - C_{12} opcionalmente sustituido por uno o más hidroxí, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, hidroxí-alquilenohidroxí inferior, ariloxi, arilalcoxi, o alquilenohidroxí inferior; o heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más hidroxí, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, hidroxí-alquilenohidroxí inferior, ariloxi o arilalcoxi; R_{10} es hidrógeno, alcoxycarbonilo de C_1 - C_{10} opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxí, halógeno o arilo; $-C(O)CF_3$; $-SO_2-NR_{14}R_{14a}$; $-C(O)$ -heterociclilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxí, halógeno o arilo; $-C(O)NR_{14}R_{14a}$; $-SO_2$ -arilo; $-SO_2R_{14}$; o $SO_2NR_{14}R_{14a}$; R_{11} , R_{11a} , R_{12} , R_{13} , R_{14} y R_{14a} y R_{15} son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{10} ; heterociclilo; cicloalquilo de C_3 - C_{12} o arilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, hidroxí, alcoxi, halógeno $-SO_2-N(R_{9a})_2$, heterociclilo o aril-alquilenohidroxí inferior; Z_1 está ausente; $-NH$; o es alquilenohidroxí inferior opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí, alcoxi inferior, carboxi o alcoxycarbonilo inferior; Z_2 está ausente; o es alquilenohidroxí inferior opcionalmente sustituido en una o más posiciones por arilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi, alcoxycarbonilo o arilo; o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo fármaco aceptable.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención describe un compuesto modulador canabinoide de tetrahydro-indazol de fórmula I:



y un método para uso en el tratamiento, alivio o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor canabinoide.

15

20

31B

P06-1725F

M DULAD RES CANABINOIDES DE TETRAHIDRO-INDAZOL

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

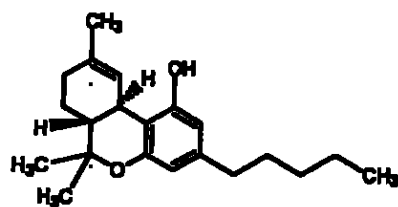
5 Esta presente solicitud reclama beneficio de la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense No. de Serie 60/555890, presentada el 24 de Marzo de 2004, la cual se incorpora en este documento por referencia en su totalidad y para todos los propósitos.

10 CAMPO DE LA INVENCION

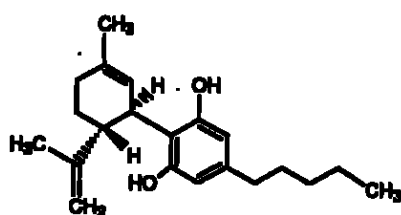
 La presente invención se dirige a compuestos moduladores canabinoides (CB) de tetrahidro-indazol y un método para uso en el tratamiento, alivio o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad
15 mediado por el receptor canabinoide.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 Antes del descubrimiento de los receptores CB1 y CB2
20 canabinoides, el término canabinoide se usó para describir los componentes biológicamente activos de *cannabis sativa*, el más abundante de los cuales son el delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) y canabidiol.



THC



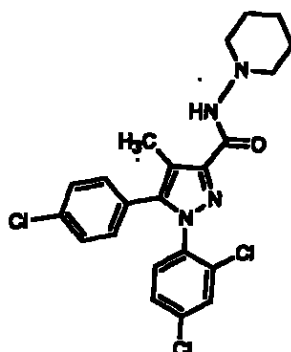
Canabidiol

5 El THC es moderadamente parcialmente potente contra los receptores CB1 y CB2 y se considera el "canabinoide clásico", un término ahora usado para referirse a otros análogos y derivados que están estructuralmente relacionados al núcleo THC dibenzopirano tricíclico. El término "canabinoide no clásico" se refiere a agonistas canabinoides

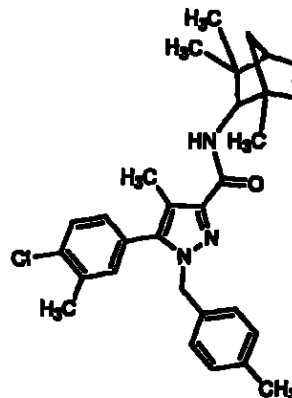
10 estructuralmente relacionados al canabidiol.

Las investigaciones farmacológicas se han concentrado en moduladores del receptor CB selectivos de la clase estructural pirazol, las cuales incluyen SR141716A (la sal de monohidrógeno de SR 141716) y SR 144528. El SR 141716A es el primer antagonista del receptor CB1 potente y selectivo.

15



SR 141716



SR 144528

20

Moduladores canabinoides de pirazol son una entre las muchas clases estructurales diferentes las cuales han ayudado al desarrollo de

farmacología CB, han ayudado a determinar los efectos biológicos mediados por los receptores canabinoides, conduciendo a refinamientos adicionales de compuestos actuales y serán una fuente de nuevas clases químicas en el futuro.

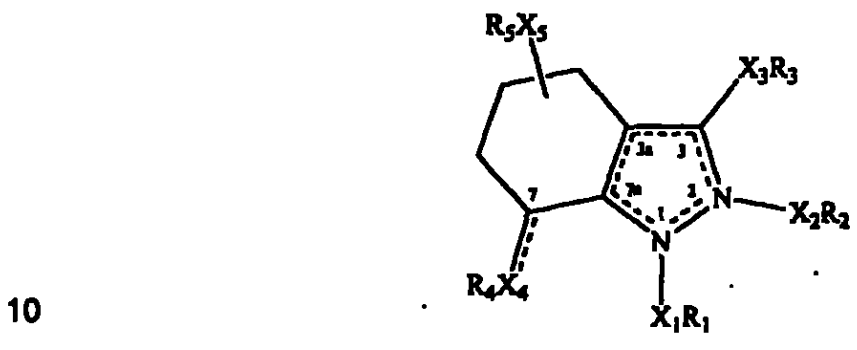
5 Ciertos compuestos (que incluyen SR 141716, SR 144528 y similares), que se clasifican originalmente como antagonistas selectivos se consideran ahora por actuar como "agonistas inversos" en lugar de antagonistas puros. Los antagonistas inversos tienen la capacidad para disminuir el nivel constitutivo de la activación del receptor en la ausencia de un
10 agonista en lugar de únicamente bloquear la activación inducida por el enlace agonista al receptor. La actividad constitutiva de los receptores CB tienen implicaciones importantes puesto que hay un nivel de señalización continúa para tanto CB1 como CB2 aún en la ausencia de un agonista. Por ejemplo, los niveles de proteína CB1 incrementan el SR 141716A y sensibilizan las células
15 hacia la acción agonista, así indicando que el agonista inverso puede ser otra clase de ligandos usados para modular el sistema endocanabinoide y las trayectorias de señalización corriente abajo activadas por los receptores CB.

Los avances en la síntesis de CB y ligandos canabimiméticos han llevado más allá el desarrollo de la farmacología del receptor y
20 proporciona evidencia para la existencia de sub-tipos del receptor canabinoide adicional. Sin embargo, hay todavía una necesidad continúa para la identificación y desarrollo de moduladores canabinoides del receptor CB1 o CB2 para el tratamiento de una variedad de síndromes, trastornos y

enfermedades modulados por el receptor CB.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

5 Esta invención se dirige a un compuesto de fórmula I:



en donde

las líneas punteadas entre las posiciones 2-3 y posiciones 3a-7a de la fórmula I representan ubicaciones para dos enlaces dobles presentes cuando X_1R_1 está presente;

15 las líneas punteadas entre las posiciones 3-3a y posiciones 7a-1 en la fórmula I representan ubicaciones para dos enlaces dobles presentes cuando X_2R_2 está presente;

la línea punteada entre las posiciones 7 y X_4R_4 en la fórmula I representa ubicaciones para un enlace doble;

20 X_1 está ausente, o es alquileo inferior;

X_2 está ausente, o es alquileo inferior;

en donde únicamente uno de X_1R_1 y X_2R_2 está presente;

X_3 está ausente, o es alquileo inferior, alquilideno inferior o -NH-;

cuando la línea punteada entre las posiciones 7 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente, o es alquileo inferior;

cuando la línea punteada entre las posiciones 7 y X_4R_4 están presente, X_4 está ausente;

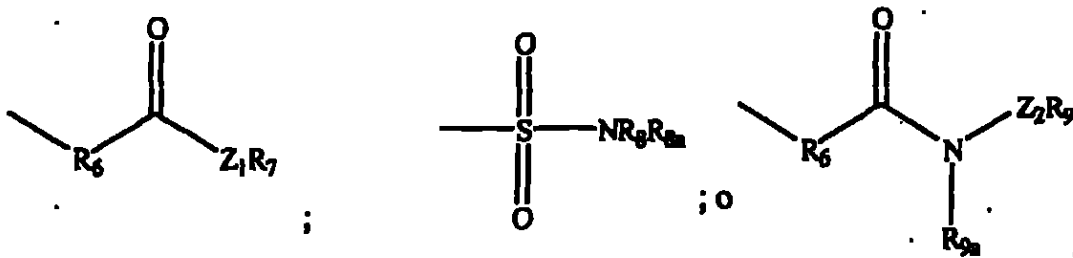
5 X_5 está ausente, o es alquileo inferior;

R_1 se selecciona del grupo que consiste de arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} , o heterociclilo, cualquiera de los cuales son opcionalmente sustituidos en una o más posiciones por halógeno, alquilo inferior, hidroxí o alcoxi inferior;

10 R_2 se selecciona del grupo que consiste de arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} , o heterociclilo, cualquiera de los cuales son opcionalmente sustituidos en una o más posiciones por halógeno, alquilo inferior, hidroxí o alcoxi inferior;

R_3 es

15



20 cuando la línea punteada entre las posiciones 7 y X_4R_4 esta ausente, R_4 es hidrógeno; hidroxí; alquilo inferior; alcoxi inferior; halógeno; arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; heterociclilo opcionalmente sustituido

en una o más posiciones por hidroxil, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; o cicloalquilo de C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxil, alquilo inferior, alcoxi o halógeno;

cuando la línea punteada entre las posiciones 7 y X₄R₄ está presente, R₄ es

5 CH-arilo en donde arilo es opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxil, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; o CH-heterocíclico en donde heterocíclico es opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxil, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno;

R₅ es hidrógeno; hidroxil; alquilo inferior; alcoxi inferior, alquilenohidroxil inferior; carboxil, alcóxicarbonilo; ariloxycarbonilo; aril-alcóxicarbonilo; 10 NHR₁₀; -C(O)NR₁₁R_{11a}; -O-C-(O)R₁₂; oxo; o -C(O)R₁₃;

R₆ está ausente, o es -CH(R_{6a})-;

R_{6a} es hidrógeno; alquilo inferior; o arilo opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, hidroxil, alcoxi inferior, carboxil o alcóxicarbonilo;

15 R₇ es alcoxi inferior; arilo opcionalmente sustituido por uno o más hidroxil, halógeno, alquilo inferior, carboxil, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, hidroxilalquilenohidroxil-, -NH(R_{6a}), ariloxil, arilalcoxi o arilalquilenohidroxil inferior; cicloalquilo de C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido por uno o más hidroxil, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior-aminocarbonilo, carboxil, alcóxicarbonilo, 20 alcoxi inferior, alcoxi inferioralquilenohidroxil inferior, hidroxilalquilenohidroxil, ariloxil, arilalcoxi, arilalcoxi-alquilenohidroxil inferior opcionalmente sustituido en arilo por uno o más hidroxil, halógeno o alquilo inferior; o arilalquilenohidroxil inferior; heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más hidroxil, halógeno,

alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquileo inferior, hidroxi-alquileo, ariloxi o arilalcoxi;

R_8 , R_{8a} , R_9 y R_{9a} son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo inferior; -
 NHR₁₅; arilo opcionalmente sustituido por uno o más hidroxi, halógeno, -
 5 NH(R_{8a}), -SO₂-NH(R_{8a}), alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, hidroxi-alquileo, ariloxi o arilalcoxi; cicloalquilo de C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido por uno o más hidroxi, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, hidroxi-alquileo, ariloxi, arilalcoxi, o alquileo inferior; o heterociclilo opcionalmente sustituido por
 10 uno o más hidroxi, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, hidroxi-alquileo-, ariloxi o arilalcoxi;

R_{10} es hidrógeno, alcóxicarbonilo de C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxi, halógeno o arilo; -C(O)CF₃; -SO₂-NR₁₄R_{14a}; -C(O)-heterociclilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por
 15 hidroxi, halógeno o arilo; -C(O)NR₁₄R_{14a}; -SO₂-arilo; -SO₂R₁₄; o SO₂NR₁₄R_{14a};

R_{11} , R_{11a} , R_{12} , R_{13} , R_{14} y R_{14a} y R_{15} son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀; heterociclilo; cicloalquilo de C₃-C₁₂; o arilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, hidroxi, alcoxi, halógeno -
 20 SO₂-N(R_{8a})₂, heterociclilo o aril-alquileo inferior;

Z_1 está ausente; -NH-; o es alquileo inferior opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxi, alcoxi inferior, carboxi o alcóxicarbonilo inferior;

Z_2 está ausente; o es alquileo inferior opcionalmente sustituido en una o más posiciones por arilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxil, alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi, alcóxicarbonilo o arilo;

o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo
5 farmacéuticamente aceptable.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en donde X_1 está ausente, o es alquileo inferior, y R_1 es cicloalquilo de C_3-C_{12} ; o arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.

10 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en donde la línea punteada entre las posiciones 7 y X_4R_4 está ausente; X_4 está ausente, o es alquileo inferior; y, R_4 es hidrógeno; hidroxil; alquilo inferior; alcoxi inferior; halógeno; arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alcoxi inferior o halógeno; heterociclilo opcionalmente
15 sustituido en una o más posiciones por halógeno; o cicloalquilo de C_3-C_8 .

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en donde la línea punteada entre las posiciones 7 y X_4R_4 está ausente; X_4 está ausente; y R_4 es hidrógeno.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de
20 fórmula (I) en donde R_3 es $-R_6C(O)NHZ_2R_6$; R_6 está ausente; Z_2 está ausente; o es alquileo inferior opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi, alcóxicarbonilo inferior, hidroxil o halógeno; y, R_6 es arilo opcionalmente sustituido por uno o más hidroxil, halógeno, $-NH(R_{6a})$, $-SO_2-$

NH(R_{6a}), alquilo inferior, alcoxi inferior o arilalcoxi; cicloalquilo de C₅-C₁₂ opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amino, halógeno o alcóxicarbonilo inferior; o heterociclilo;

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R₃ es -R₆C(O)Z₁R₇; R₆ está ausente; y, R₇ es alcoxi inferior; arilo opcionalmente sustituido por uno o más hidroxilo, alcoxi inferior, -NH(R_{6a}) o arilalcoxi; cicloalquilo de C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alquilo inferior-aminocarbonilo, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior-alquileo inferior, hidroxilo-alquileo, arilalcoxi-alquileo inferior opcionalmente sustituido en arilo por uno o más halógeno; o heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcóxicarbonilo o alcoxi inferior-alquileo inferior.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en donde X₃ es alquilideno inferior; R₃ es -SO₂NHR₈; y R₈ es arilo o cicloalquilo de C₅-C₁₂.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en donde X₂ está ausente, o es alquileo inferior; y R₂ es cicloalquilo de C₃-C₁₂; o arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en donde la línea punteada entre las posiciones 7 y X₄R₄ está presente, X₄ está ausente; y, R₄ es CH-arilo en donde arilo es opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o

halógeno; o CH-heterociclilo en donde heterociclilo es opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxil, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de
5 fórmula (I) en donde la línea punteada entre las posiciones 7 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente; y R_4 es CH-arilo en donde arilo es opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; o CH-heterociclilo, en donde heterociclilo es opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior o
10 halógeno.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en donde la línea punteada entre las posiciones 7 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente; y, R_4 es CH-fenilo, CH-tienilo o CH-furilo, en donde fenilo, tienilo o furilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más
15 posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.

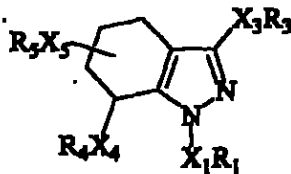
Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en donde X_5 está ausente; y R_5 es hidrógeno; hidroxil; alquilo inferior; hidroxil-alquilenil inferior; carboxil; alcoxicarbonil inferior; arilo-alcoxicarbonil; NHR_{10} ; $-C(O)NR_{11}R_{11a}$; $-O-C(O)-R_{12}$; u oxo.

20 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R_{10} es hidrógeno; alcoxicarbonil de C_1-C_{10} ; $-C(O)CF_3$; $-C(O)$ -heterociclilo; $-C(O)NR_{14}R_{14a}$; o $-SO_2NR_{14}R_{14a}$; y en donde R_{11} , R_{11a} , R_{12} , R_{14} y R_{14a} son cada uno individualmente hidrógeno; alquilo de C_1-C_{10} ; o arilo

opcionalmente sustituido por alquilo inferior, heterociclilo o arilo-alquileno inferior.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ia)

5



en donde R_1X_1 , X_3R_3 , X_4R_4 y X_5R_5 son independientemente seleccionados de

Comp.	X_1R_1	X_3R_3	X_5R_5	X_4R_4
1	fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
2	(4-OCH ₃)-fenilo	C(O)NHN[(CH ₂ CH ₃)(2-OCH ₃ -fenilo)]	H	H
3	(4-OCH ₃)-fenilo	C(O)NHCH(CO ₂ CH ₃)CH ₂ -(3-OCH ₂ -fenil)fenilo	H	H
5	(4-OCH ₃)-fenilo	C(O)NHCH(CO ₂ CH ₃)CH ₂ -(4-OH)fenilo	H	H
7	(4-OCH ₃)-fenilo	C(O)NH(CH ₂) ₂ -(4-NH ₂)fenilo	H	H
9	(4-OCH ₃)-fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
10	(4-F)fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
11	(4-CH ₃)-fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H

	Comp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
	12	(4-Cl)-fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
	13	(4-F)fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	CH ₃
5	14	(4-F)fenilo	C(O)NHCH ₂ -6,6-(CH ₃) ₂ - biciclo[3.1.1]hept-2-ilo	H	H
	15	(4-F)fenilo	C(O)NH-ciclooctilo	H	H
	16	(2-F)fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
10	17	(2-F)fenilo	C(O)NHCH ₂ -6,6-(CH ₃) ₂ - biciclo[3.1.1]hept-2-ilo	H	H
	18	(3-F)fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
	19	(3-F)fenilo	C(O)NHCH ₂ -6,6-(CH ₃) ₂ - biciclo[3.1.1]hept-2-ilo	H	H
15	20	(4-F)fenilo	C(O)NH-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
	21	(4-F)fenilo	C(O)NH-1,7,7-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
	22	(4-F)fenilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-2-ilo	H	H
20	23	(4-F)fenilo	C(O)NH-3-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
	24	(4-F)fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	ciclohexilo

	Comp.	X₁R₁	X₃R₃	X₅R₅	X₄R₄
	25	ciclohexilo	C(O)NH-1,7,7-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
	26	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	H	H
5	27	cicloheptilo	C(O)NH-(2R)-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
	28	ciclohexilo	C(O)NH-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	H
	29	CH ₂ -fenilo	C(O)NHNH(ciclohexilo)	H	H
10	30	(4-F)fenilo	C(O)NHNH(ciclohexilo)	H	H
	31	ciclohexilo	C(O)NHNH(ciclohexilo)	H	H
	32	ciclohexilo	C(O)NHCH ₂ -adamantan-1-ilo	H	H
	33	(4-F)fenilo	C(O)NH-(1S,2R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - ciclohexilo	H	H
15	34	(4-F)fenilo	C(O)NH-(1R,2R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - ciclohexilo	H	H
	35	(4-F)fenilo	C(O)NH-azepan-1-ilo	H	H
	36	ciclohexilo	C(O)NH-(1S,2R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - ciclohexilo	H	H
20	37	ciclohexilo	C(O)NH-azepan-1-ilo	H	H
	38	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-(1S*,2R*)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - ciclohexilo	H	H

	Comp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
	39	CH ₂ -fenilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	H	H
	40	ciclohexilo	C(O)NH-2-CH ₂ OH- biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	H
5	41	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-azepan-1-ilo	H	H
	43	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	H
	44	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-1-ilo	H	H
10	45	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	H	H
	46	ciclohexilo	C(O)NH-8-CH ₃ -8-aza- biciclo[3.2.1]oct-3-ilo	H	H
	47	ciclohexilo	C(O)NH-2-CH ₂ OH- biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	H
	48	ciclohexilo	C(O)NH-(1R*,2S*)-2-CH ₂ OH- ciclohexilo	H	H
15	49	ciclohexilo	C(O)NH-(1R*,2R*)-2-CH ₂ OH- ciclohexilo	H	H
	50	ciclohexilo	(CH ₂) ₂ C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
	51	ciclohexilo	(CH ₂) ₂ C(O)NH-(1R*,2R*)-2- CH ₂ OH-ciclohexilo	H	H
20	52	ciclohexilo	(CH ₂) ₂ C(O)NH-(2S,3R)-2-CH ₂ OH- biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	H
	53	ciclohexilo	(CH ₂) ₂ C(O)NHCH(CH ₃)- adamantan-1-ilo	H	H

	Comp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
5	54	ciclohexilo	(CH ₂) ₂ C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	H
	55	ciclohexilo	C(O)NH-3-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta(b)tlen-2-ilo	H	H
	56	ciclohexilo	C(O)NH-3-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -5,6-dihidro-4H-ciclopenta(b)tlen-2-ilo	H	H
10	57	ciclohexilo	C(O)NH-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -ciclopent-1-en-1-ilo	H	H
	58	ciclohexilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -ciclopentilo	H	H
	59	ciclohexilo	C(O)NH-(1S,2S)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -ciclohexilo	H	H
15	60	ciclohexilo	C(O)NH-(1S*,2R*)-2-CH ₂ OH-ciclohexilo	H	Cl
	61	ciclohexilo	C(O)NH-(1S*, 2R*)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -ciclopentilo	H	Cl
	62	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	H	Cl
20	63	ciclohexilo	C(O)NH-(2S*,3R*)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	Cl
	64	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	H	Cl
	65	ciclohexilo	CH ₂ C(CH ₃) ₂ C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	H	H
	66	ciclohexilo	CH ₂ C(CH ₃) ₂ C(O)NH-adamantan-2-ilo	H	H

	C	mp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
5	67		ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	5-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
	68		ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	6-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
	69		ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1- ilo	6-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
	70		ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	6-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
	71		ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	4-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
10	72		ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1- ilo	4-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
	73		ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	4-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
	74		cicloheptilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
	75		CH ₂ -fenilo	C(O)NHCH(CO ₂ CH ₃)CH ₂ -(4- OH)fenilo	H	H
15	76		CH ₂ -fenilo	C(O)NHCH(CO ₂ H)CH ₂ -(4-OCH ₂ - fenil)fenilo	H	H
	77		ciclohexilo	C(O)NHCH(CO ₂ CH ₃)CH ₂ -(4- OH)fenilo	H	H
	78		ciclohexilo	C(O)NHCH(CO ₂ H)CH ₂ -(4-OCH ₂ - fenil)fenilo	H	H
	79		ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5- CO ₂ CH ₂ - fenilo	H
20						

	Comp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
5	80	CH ₂ -fenilo	C(O)NHCH(CO ₂ CH ₃)CH ₂ -(4-OCH ₂ -fenil)fenilo	H	H
	81	Ciclohexilo	C(O)NHCH(CO ₂ CH ₃)CH ₂ -(4-OCH ₂ -fenil)fenilo	H	H
	82	CH ₂ -fenilo	C(O)NHCH(CO ₂ CH ₃)CH ₂ -(3,4-(OH) ₂ -fenilo)	H	H
	83	CH ₂ -fenilo	C(O)NHCH(CO ₂ CH ₃)CH ₂ -1H-Indol-3-ilo	H	H
	85	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-NHCO ₂ -C(CH ₃) ₃	H
10	86	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	5-NHCO ₂ -C(CH ₃) ₃	H
	87	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-NHC(O)-CF ₃	H
	88	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-NH-CO ₂ CH ₃	H
15	89	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-NHC(O)-N(CH ₃) ₂	H
	90	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-NHC(O)-morfolin-4-ilo	H
	92	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	5-NH ₂	H
20	93	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	5-OH	H
	94	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	5-OC(O)-CH ₃	H

	Comp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
5	95	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-C(O)NH-[1,2,4]-triazol-4-ilo	H
	96	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	5-oxo	H
	97	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	5-oxo	H
	98	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-C(CH ₃) ₃	H
10	99	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	5-C(CH ₃) ₃	H
	100	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	5-C(CH ₃) ₃	H
	101	ciclohexilo	C(O)NH-octahidro-2,5-metano-pentalen-3a-ilo	5-C(CH ₃) ₃	H
	102	ciclohexilo	C(O)NHCH ₂ -adamantan-1-ilo	5-C(CH ₃) ₃	H
15	103	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-NHC(O)-N[(CH ₃)-fenilo]	H
	104	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-NH-SO ₂ CH ₃	H
	105	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-NHSO ₂ -(4-CH ₃)-fenilo	H
20	106	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-NHSO ₂ -N(CH ₃) ₂	H

	Comp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
5	107	ciclohexilo	C(O)NH-(2S,3R)-2- CH ₂ OCH ₂ CH ₃ -biclclclo[2.2.1]hept- 3-ilo	H	H
	108	ciclohexilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CH ₂ OCH ₂ -(2- Br-fenilo)-biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	H
	109	fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-C(CH ₃) ₃	H
	110	fenilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1- ilo	5-C(CH ₃) ₃	H
	111	fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biclclclo[2.2.1]hept-2-ilo	5-C(CH ₃) ₃	H
10	112	fenilo	C(O)NHCH ₂ -adamantan-1-ilo	5-C(CH ₃) ₃	H
	113	fenilo	C(O)NH-adamantan-1-ilo	5-C(CH ₃) ₃	H
	114	fenilo	C(O)NHCH(CH ₃)-(1R)- ciclohexilo	5-C(CH ₃) ₃	H
	115	fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
15	116	fenilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1- ilo	5-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
	117	fenilo	C(O)NHCH ₂ -adamantan-1-ilo	5-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
	118	fenilo	C(O)NH-adamantan-1-ilo	5-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
	119	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-6-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -ciclohex- 3-en-1-ilo	H	H
20					

	Comp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
	120	ciclohexilo	C(O)NH-6-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -ciclohex-3-en-1-ilo	H	OCH ₃
	122	CH ₂ -ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	H	H
5	123	CH ₂ -ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	H	H
	124	CH ₂ -ciclohexilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	H
	125	CH ₂ -(4-CH ₃)-fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
10	126	CH ₂ -(4-CH ₃)-fenilo	C(O)NH-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	H
	127	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-ciclooctilo	H	H
	128	ciclohexilo	C(O)NH-ciclooctilo	H	H
	129	(2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
15	130	(2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	H
	131	(2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	H	H
	132	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	5-CO ₂ -CH ₂ CH ₃	H
20	133	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	5-CO ₂ H	H
	134	(2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-azepan-1-ilo	H	H

	Comp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
5	135	CH ₂ -fenilo	C(O)NHCH ₂ -adamantan-1-ilo	H	H
	136	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	H	H
	137	ciclohexilo	C(O)NH-3-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	5-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
	138	ciclohexilo	C(O)NH-3-CH ₂ OH- biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	5-CO ₂ H	H
	139	(2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-adamantan-1-ilo	H	H
10	141	(2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NHCH ₂ -adamantan-1-ilo	H	H
	143	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1- ilo	5-CH ₂ OH	H
	144	(4-F)fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	fenilo
	145	(4-F)fenilo	C(O)NHCH ₂ -adamantan-1-ilo	H	fenilo
15	146	(4-F)fenilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1- ilo	H	fenilo
	147	(4-F)fenilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	fenilo
	148	CH ₂ -fenilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1- ilo	5-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
20	149	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	5-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H

	Comp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
5	150	(4-F)fenilo	C(O)NH-adamantan-1-ilo	H	(CH ₂) ₂ -fenilo
	151	(4-F)fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	(CH ₂) ₂ -fenilo
	152	(4-F)fenilo	C(O)NHCH ₂ -adamantan-1-ilo	H	(CH ₂) ₂ -fenilo
	153	(4-F)fenilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	H	(CH ₂) ₂ -fenilo
	154	(4-F)fenilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	(CH ₂) ₂ -fenilo
10	155	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	5-CO ₂ H	H
	156	CH ₂ -fenilo	C(O)NHCH ₂ -adamantan-1-ilo	6-CO ₂ -CH ₂ CH ₃	H
	157	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-octahidro-2,5-metanopentalen-3a-ilo	6-CO ₂ -CH ₂ CH ₃	H
	158	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	4-CO ₂ -CH ₂ CH ₃	H
15	159	CH ₂ -fenilo	C(O)NHCH ₂ -adamantan-1-ilo	4-CO ₂ -CH ₂ CH ₃	H
	160	piridin-2-ilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
	161	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	H	OCH ₃
20	162	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	H	OCH ₃
	163	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	H	OH

	Comp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
	164	ciclohexilo	C(O)NH-(2S*,3R*)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	OH
5	165	(4-F)fenilo	C(O)NH-adamantan-1-ilo	H	fenilo
	166	CH ₂ -fenilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	5-CO ₂ H	H
	167	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-(2R*,3S*)-2-C(O)NHCH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	H
10	168	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	5-CO ₂ H	H
	169	cicloheptilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	5-CO ₂ CH ₃	H
	170	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	5-C(O)-NH ₂	H
15	171	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-1-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -piperidin-4-ilo	H	H
	172	(4-F)fenilo	C(O)NH-1-CO ₂ H-ciclohexilo	H	H
	173	ciclohexilo	C(O)NHCH ₂ -piridin-3-ilo	H	H
	174	CH ₂ -fenilo	C(O)NH(CH ₂) ₂ -morfolin-4-ilo	H	H
20	175	CH ₂ -fenilo	C(O)NH(CH ₂) ₂ -morfolin-4-o	H	H
	176	ciclohexilo	C(O)NHCH ₂ C(O)-(4-OCH ₃)fenilo	H	H

	Comp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
	177	ciclohexilo	C(O)NHCH ₂ C(O)-(4-Br)fenilo	H	H
	178	ciclohexilo	NHC(O)naftthalen-2-ilo	H	H
5	179	ciclohexilo	NHC(O)adamantan-1-ilo	H	H
	180	ciclohexilo	NHC(O)ciclohexilo	H	H
	181	ciclohexilo	NHC(O)naftalen-1-ilo	H	H
10	182	ciclohexilo	NHC(O)NH-adamantan-1-ilo	H	H
	183	ciclohexilo	C(O)NH-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo	H	H
	184	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-ciclohexilo	H	H
	185	ciclohexilo	C(O)NHCH ₂ CH(OH)-ciclohexilo	H	H
15	186	ciclohexilo	NHC(O)fenilo	H	H
	187	ciclohexilo	C(O)NHCH ₂ C(O)-ciclohexilo	H	H
	188	ciclohexilo	C(O)NHCH ₂ C(O)-fenilo	H	H
20	189	CH ₂ -fenilo	C(O)NHCH ₂ -ciclohexilo	H	H
	191	(4-F)fenilo	C(O)NH-(2S*,3R*)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	CH ₂ CH ₃

	Comp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
	192	(4-F)fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	CH ₂ CH ₃
	193	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-ciclopentilo	H	H
5	194	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
	195	ciclohexilo	C(O)NHCH-(R-CH ₃)-ciclohexilo	H	H
	196	ciclohexilo	C(O)NHCH-(5-CH ₃)-fenilo	H	H
10	197	ciclohexilo	C(O)NHCH-(R-CH ₃)-fenilo	H	H
	198	CH ₂ -fenilo	C(O)NHCH-(R-CH ₃)-ciclohexilo	H	H
	199	CH ₂ -fenilo	C(O)NHCH-(R-CH ₃)-fenilo	H	H
	200	CH ₂ -fenilo	C(O)NHCH-(S-CH ₃)-fenilo	H	H
15	201	CH ₂ -fenilo	C(O)NHCH-(S-CH ₃)-ciclohexilo	H	H
	202	(4-F)fenilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
	203	ciclohexilo	C(O)N[(CH ₂ CH ₃)[CH(R- CH ₃)ciclohexilo]]	H	H
20	204	ciclohexilo	C(O)NHCH-(R-CH ₂ CH ₃)-fenilo	H	H
	205	ciclohexilo	NHC(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H

	Comp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
5	206	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-(2R*,3S*)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ilo	H	H
	207	ciclohexilo	C(O)NH-(2S*)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
	208	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5S*-CO ₂ -CH ₂ CH ₃	H
	209	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5R*-CO ₂ -CH ₂ CH ₃	H
	210	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5S*-CO ₂ -CH ₂ CH ₃	H
10	211	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5S*-CO ₂ -CH ₂ CH ₃	H
	212	ciclohexilo	C(O)NHCH-(R*-CH ₃)-adamantan-1-ilo	H	H
	213	ciclohexilo	C(O)NHCH-(S*-CH ₃)-adamantan-1-ilo	H	H
15	214	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	5R*-CO ₂ -CH ₂ CH ₃	H
	215	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	5S*-CO ₂ -CH ₂ CH ₃	H
	216	ciclohexilo	C(O)NH-(2S*,3S*)-2-CH ₃ -6,6-(CH ₃) ₂ -biciclo[3.1.1]hept-3-ilo	H	H
20	217	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-(2R*)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
	218	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5S*-CO ₂ -CH ₃	H
	219	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5R*-CO ₂ -CH ₃	H

	Comp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
	220	fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	5R*-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
	222	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
5	223	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-CO ₂ H	H
	224	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1- ilo	5-C(O)NH ₂	H
	225	ciclohexilo	C(O)NH-1-aza-biciclo[2.2.2]oct- 3-ilo	H	H
10	226	CH ₂ -fenil	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
	218	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-C(O)NH- C(CH ₃) ₂ - CH ₂ - C(CH ₃) ₃	H
	229	ciclohexilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	5-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
15	230	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	6-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
	231	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-CO ₂ CH ₃	H
	232	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-CO ₂ - CH(CH ₃) ₂	H
20	233	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-CO ₂ - CH(CH ₃) ₃	H
	234	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₂ CH ₃)-ciclohexilo	H	H

	Comp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
	235	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	5-C(O)- N(CH ₃) ₂	H
	236	ciclohexilo	C(O)NH(CH ₂) ₂ -(2-OCH ₃)fenilo	H	H
5	237	CH ₂ -fenilo	C(O)NH(CH ₂) ₂ -(2-OCH ₃)fenilo	H	H
	238	fenilo	C(O)NH(CH ₂) ₂ -(2-OCH ₃)fenilo	H	H
	239	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-CO ₂ H	H
10	240	ciclohexilo	C(O)NHCH ₂ CH(OH)-(4-Br)fenilo	H	H
	241	ciclohexilo	C(O)NHCH ₂ CH(OH)-(4- OCH ₃)fenilo	H	H
	242	CH(CH ₃)- fenilo	C(O)NHCH ₂ -ciclohexilo	H	H
	243	CH(CH ₃)- fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	H	H
15	244	CH(CH ₃)- fenilo	C(O)NH-adamantan-1-ilo	H	H
	245	ciclohexilo	C(O)NH-2-CH ₃ -ciclohexilo	H	H
	246	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-cicloheptilo	H	H
20	247	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-ciclobutilo	H	H
	248	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)-(1R,4R)-4- CH ₃ -ciclohexilo	H	H

	Comp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
5	249	CH(CH ₃)- fenilo	C(O)NHCH(CH ₃)-ciclohexilo	H	H
	250	CH(CH ₃)- fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H
	251	ciclohexilo	C(O)NH-(R*-CH)(CH ₃)- ciclohexilo	5-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
	252	ciclohexilo	C(O)NH-(2R*,3R*)-2-CH ₃ -6,6- (CH ₃) ₂ -biciclo[3.1.1]hept-3-ilo	H	H
	253	CH ₂ -fenilo	C(O)NHCH(CH ₃)-fenilo	H	fenilo
10	254	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-3-CH ₂ OCH ₃ -pirrolidin-1- ilo	H	fenilo
	255	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-fenilo	H	fenilo
15	256	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-fenilo	5-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
	257	ciclohexilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-fenilo	5-CO ₂ - CH ₂ CH ₃	H
	258	(4-F)fenilo	(CH) ₂ -SO ₂ NH-CH(CH ₃)-fenilo	H	(CH ₂) ₂ - fenilo
	259	(4-F)fenilo	(CH) ₂ -SO ₂ NH-CH(CH ₃)- ciclohexilo	H	(CH ₂) ₂ - fenilo
	260	CH ₂ -fenilo	(CH) ₂ -SO ₂ NH-CH(R-CH ₃)-fenilo	H	H
20	261	CH ₂ -fenilo	(CH) ₂ -SO ₂ NH-CH(S-CH ₃)-fenilo	H	H
	262	CH ₂ -fenilo	(CH) ₂ -SO ₂ NH-CH(R-CH ₃)- ciclohexilo	H	H

	Comp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
	263	CH ₂ -fenilo	(CH) ₂ -SO ₂ NH-CH(S-CH ₃)- ciclohexilo	H	H
	264	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-1-CO ₂ C(CH ₃) ₃ - piperidin-4-ilo	H	H
5	265	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	fenilo
	266	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	H	fenilo
	267	CH ₂ -fenilo	C(O)NHCH(CH ₃)-ciclohexilo	H	fenilo
10	268	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-azepan-1-ilo	H	fenilo
	269	ciclohexilo	C(O)NH-(1R,2R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - ciclohexilo	H	H
	272	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-(2R-CO ₂ CH ₂ CH ₃)-(R)- ciclohexilo	H	H
15	274	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-(2R*, 3S*)-2- CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-3- ilo		
	276	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ilo	H	H
	278	ciclohexilo	C(O)NH-(2R,3S)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	H
	279	ciclohexilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ilo	H	H
20	280	ciclohexilo	C(O)NH-(2R,3S)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ilo	H	H

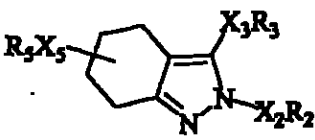
	C mp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
5	281	ciclohexilo	CH ₂ C(CH ₃) ₂ C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	H
	282	ciclohexilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	OCH ₃
	283	(2,4-Cl ₂)-fenilo	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	H	H
	284	ciclohexilo	C(O)NH-(R*-CH)(CH ₃)-ciclohexilo	6-CO ₂ -CH ₂ CH ₃	H
	285	ciclohexilo	C(O)NH-(R*-CH)(CH ₃)-ciclohexilo	4-CO ₂ -CH ₂ CH ₃	H
10	286	ciclohexilo	C(O)NH-(R*-CH)(CH ₃)-ciclohexilo	5-NHCO ₂ -C(CH ₃) ₃	H
	287	(2,4-Cl ₂)-fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	H	H
	288	ciclohexilo	C(O)NHCH-(R-CH ₃)-fenilo	5-CO ₂ -CH ₂ CH ₃	H
	289	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(CH ₃)-ciclohexilo	5-CO ₂ -CH ₂ CH ₃	H
15	299	(4-F)fenilo	C(O)NHNH(ciclooctilo)	H	H
	300	ciclohexilo	C(O)NHNH(ciclooctilo)	H	H
	301	ciclohexilo	C(O)NH-6-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -ciclohex-3-en-1-ilo	H	H
20	302	ciclohexilo	C(O)NH-(2S*,3R*)-2-CH ₂ OH-biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	H	H

	Comp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
	303	ciclohexilo	C(O)NHCH ₂ -piridin-4-ilo	H	H
	304	ciclohexilo	C(O)NHCH ₂ -ciclohexilo	H	H
5	305	CH ₂ -fenilo	(CH) ₂ -C(O)NH-CH(5-CH ₃)-fenilo	H	H
	306	CH ₂ -fenilo	(CH) ₂ -C(O)NH-CH(R-CH ₃)-fenilo	H	H
	312	(2,4-Cl ₂)-fenilo	C(O)NHCH(R-CH ₃)-fenilo	H	(3-OCH ₃)-fenilo
10	313	(2,4-Cl ₂)-fenilo	C(O)NHCH(S-CH ₂ OH)-fenilo	H	(3-OCH ₃)-fenilo
	314	(2,4-Cl ₂)-fenilo	C(O)NHCH(R-CH ₂ OH)-fenilo	H	(3-OCH ₃)-fenilo
	315	(2,4-Cl ₂)-fenilo	C(O)NHCH(R-CH ₂ Cl)-fenilo	H	(3-OCH ₃)-fenilo
	316	(2,4-Cl ₂)-fenilo	C(O)NHCH(S-CH ₂ Cl)-fenilo	H	(3-OCH ₃)-fenilo
15	317	(2,4-F ₂)-fenilo	C(O)NHCH(R-CH ₃)-fenilo	H	(3-OCH ₃)-fenilo
	318	(2,4-F ₂)-fenilo	C(O)NHCH(R-CH ₂ OH)-fenilo	H	(3-OCH ₃)-fenilo
	326	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-C(O)-N(CH ₂ -fenilo) ₂	H
20	327	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-C(O)NH-(CH ₂) ₂ CH ₃	H

	Comp.	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	X ₄ R ₄
	328	ciclohexilo	C(O)N(CH ₃)CH(R- CH ₃)ciclohexilo	H	H
	329	ciclohexilo	C(O)N[CH(CH ₃) ₂]CH(R-CH ₃)- ciclohexilo	H	H
5	330	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH ₃)CH ₂ -ciclohexilo	H	H
	331	ciclohexilo	C(O)NHCH(fenilo)-ciclohexilo	H	H
	332	ciclohexilo	CH ₂ CH(CO ₂ CH ₂ CH ₃)(2-OCH ₃)- fenilo	H	H
10	333	ciclohexilo	CH ₂ CH(2-OCH ₃ -fenilo)-C(O)NH- 1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2- ilo	H	H
	334	ciclohexilo	NHC(O)NH-CH(CH ₃)-ciclohexilo	H	H
	335	CH ₂ -fenilo	C(O)N(CH ₃)(fenilo)	H	fenilo
15	336	ciclohexilo	NHSO ₂ -(4-CH ₃)fenilo	H	H
	337	CH ₂ -fenilo	NHC(O)NH-adamantan-1-ilo	H	H
	338	CH ₂ -fenilo	NHC(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H

20 y formas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ib)



5 en donde X_2R_2 , X_3R_3 y X_5R_5 son independientemente seleccionados de

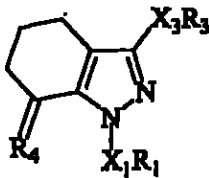
Comp.	X_2R_2	X_5R_5	X_3R_3
4	(4-OCH ₃)- fenilo	H	C(O)NHCH(CO ₂ CH ₃)CH ₂ -(4-OCH ₂ -fenilo)fenilo
6	(4-OCH ₃)- fenilo	H	C(O)NHCH(CO ₂ CH ₃)CH ₂ -(4-OH)fenilo
10 8	(4-OCH ₃)- fenilo	H	C(O)NH(CH ₂) ₂ -(4-NH ₂)fenilo
42	CH ₂ -fenilo	H	C(O)NH-(2-CO ₂ CH ₂ CH ₃)biclíclo[2.2.1]hept-3-ilo
84	ciclohexilo	5-NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	C(O)NH-adamantan-2-ilo
15 91	fenilo	5-CO ₂ CH ₂ CH ₃	C(O)NH-adamantan-1-ilo
121	(4-OCH ₃)- fenilo	H	C(O)N-(CH ₂ CH ₃)-(2-OCH ₃)fenilo
140	(2,4-Cl ₂)- fenilo	H	C(O)NH-adamantan-1-ilo
20 142	(2,4-Cl ₂)- fenilo	H	C(O)NHCH ₂ -adamantan-1-ilo
190	ciclohexilo	5-CO ₂ CH ₂ CH ₃	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1-ilo

	Comp.	X ₂ R ₂	X ₅ R ₅	X ₃ R ₃
	221	ciclohexilo	5-CO ₂ CH ₂ CH ₃	C(O)NH-adamantan-2-ilo
	227	CH ₂ -fenilo	5-CO ₂ CH ₂ CH ₃	C(O)NH-octahidro-2,5-metano-pentalen-3a-ilo
5	270	CH ₂ -fenilo	H	C(O)NH-(1S*,2R*)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -ciclohexilo
	271	CH ₂ -fenilo	H	C(O)NH-(15,25)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -ciclohexilo
	273	CH ₂ -fenilo	H	C(O)NH-(2R,3S)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-3-ilo
10	275	CH ₂ -fenilo	H	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ilo
	277	CH ₂ -fenilo	H	C(O)NH-(2R,3S)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ilo
	322	fenilo	5-CO ₂ CH ₂ CH ₃	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo
	323	fenilo	5-CO ₂ CH ₂ CH ₃	C(O)NHCH ₂ -adamantan-1-ilo
15	324	fenilo	S-CO ₂ CH ₂ CH ₃	C(O)NH-adamantan-2-ilo
	325	fenilo	5-CO ₂ CH ₂ CH ₃	C(O)NHCH(CH ₃)-adamantan-1-ilo

y formas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ic)

5



Fórmula (Ic)

en donde X_1R_1 , X_3R_3 y R_4 son independientemente seleccionados de

10

15

20

Comp.	X_1R_1	R_1	X_3R_3
290	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo
291	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo
292	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	C(O)NH-(1S,2R,4R)-1-CH ₃ -3,3- (CH ₃) ₂ -bíciclo[2.2.1]hept-2-ilo
293	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	C(O)NH-(R-CH)(CH ₃)-ciclohexilo
294	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	C(O)NH-(S-CH)(CH ₃)-fenilo
295	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-F)fenilo	C(O)NH-(R-CH)(CH ₃)-ciclohexilo
296	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-F)fenilo	C(O)NH-(R-CH)(CH ₃)-fenilo
297	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-F)fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo
298	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-F)fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo

	Comp.	X ₁ R ₁	R ₁	X ₃ R ₃
	307	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	C(O)NH-(R-CH)(CH ₃)-fenilo
	308	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-F)fenilo	C(O)NH-(S-CH)(CH ₃)-fenilo
5	309	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-F)fenilo	C(O)NH-(S-CH)(CH ₃)-ciclohexilo
	310	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	C(O)NHNH-(4-SO ₂ NH ₂)fenilo
	311	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-F)fenilo	C(O)NHNH-piridin-4-ilo
10	319	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	C(O)NHCH ₂ -piridin-2-ilo
	320	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	C(O)NHCH(CH ₃)-piridin-2-ilo
	321	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	C(O)NH-(S-CH)(CH ₃)-ciclohexilo
	339	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-F)fenilo	C(O)NH-azepan-1-ilo
15	340	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-tien-2-ilo	C(O)NH-CH(R-CH ₃)-fenilo
	341	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-tien-2-ilo	C(O)NH-CH(R-CH ₃)-ciclohexilo
	342	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-tien-2-ilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo
20	343	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-tien-2-ilo	C(O)NH-azepan-1-ilo
	344	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-tien-2-ilo	C(O)NH-2,6-(CH ₃) ₂ -piperidin-1-ilo

	Comp.	X ₁ R ₁	R ₁	X ₃ R ₃
	345	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-tien-2-ilo	C(O)NH-pirrolidin-1-ilo
	346	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-tien-2-ilo	C(O)NH-hexahidro- ciclopenta[c]pirrol-2-ilo
5	347	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo
	348	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-azepan-1-ilo
	349	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-2,6-(CH ₃) ₂ -piperidin-1-ilo
10	350	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-hexahidro- ciclopenta[c]pirrol-2-ilo
	351	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-CH(R-CH ₃)-ciclohexilo
	352	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-CH(S-CH ₃)-ciclohexilo
	353	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-CH(R-CH ₃)-fenilo
15	354	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-CH(S-CH ₃)-fenilo
	355	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-(R-CH)(CH ₂ OH)-fenilo
	356	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-(S-CH)(CH ₂ OH)fenilo
20	357	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-pirrolidin-1-ilo
	358	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-CH(R-CH ₃)-fenilo

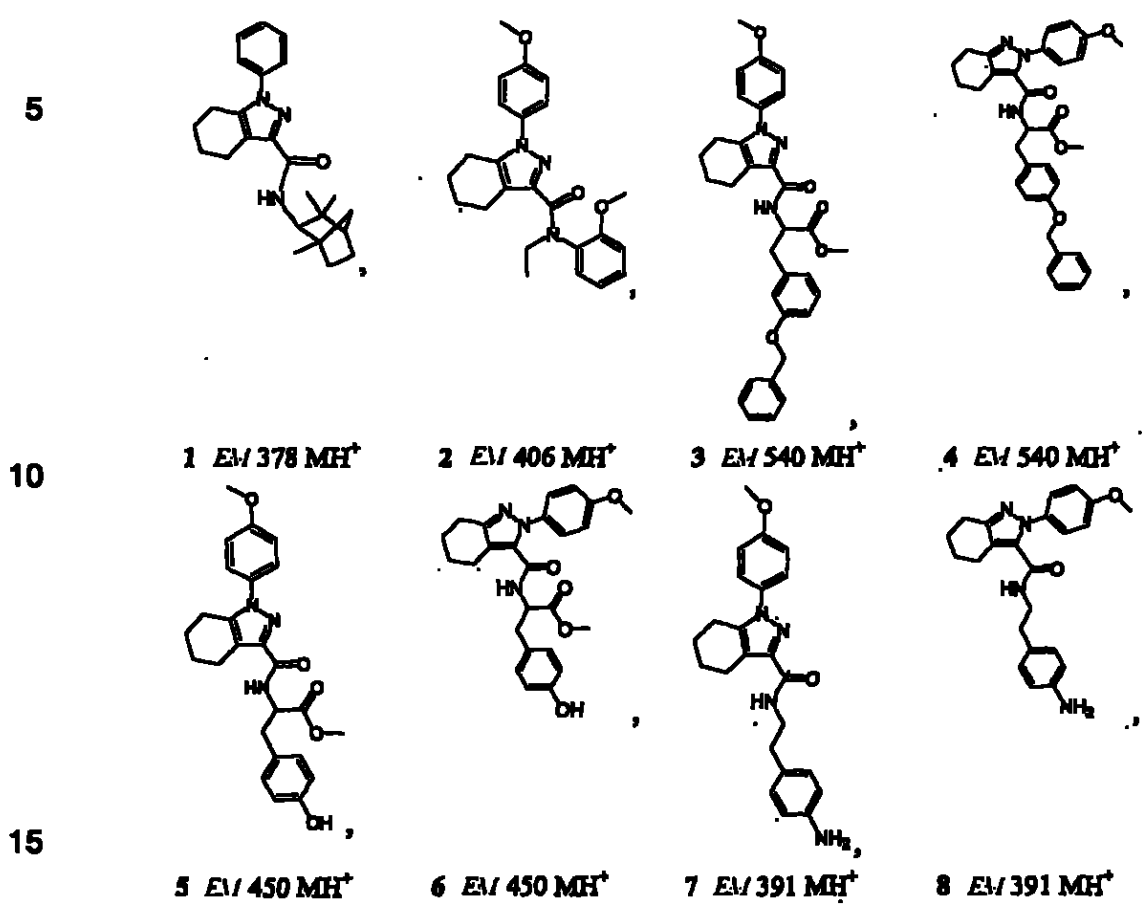
	Comp.	X ₁ R ₁	R ₁	X ₃ R ₃
	359	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-CH(R-CH ₃)-fenilo
	360	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-CH(R-CH ₃)-ciclohexilo
5	361	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-CH(S-CH ₃)-ciclohexilo
	362	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-2,6-(CH ₃) ₂ -piperidin-1-ilo
	363	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-azepan-1-ilo
10	364	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo
	365	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-hexahidro- ciclopenta[c]pirrol-2-ilo
	366	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-(R-CH)(CH ₂ OH)-fenilo
	367	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-(S-CH)(CH ₂ OH)-fenilo
15	368	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-pirrolidin-1-ilo
	369	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-CH(R-CH ₃)-ciclohexilo
	370	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-CH(S-CH ₃)-ciclohexilo
20	371	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-CH(R-CH ₃)-fenilo
	372	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-CH(S-CH ₃)-fenilo

	Comp.	X ₁ R ₁	R ₁	X ₃ R ₃
	373	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-azepan-1-ilo
	374	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo
5	375	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-2,6-(CH ₃) ₂ -piperidin-1-ilo
	376	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-hexahidro- ciclopenta[c]pirrol-2-ilo
	377	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-pirrolidin-1-ilo
10	378	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-(R-CH)(CH ₂ OH)-fenilo
	379	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-(S-CH)(CH ₂ OH)-fenilo
	380	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-Br)fenilo	C(O)NH-hexahidro- ciclopenta[c]pirrol-2-ilo
	381	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-Br)fenilo	C(O)NH-(R-CH)(CH ₃)-piridin-2-ilo
15	382	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-Br)fenilo	C(O)NH-(R-CH)(CH ₃)-ciclohexilo
	383	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-Br)fenilo	C(O)NH-(R-CH)(CH ₃)-fenilo
	384	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-Br)fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo
20	385	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(5-Cl)tien-2-ilo	C(O)NH-CH(R-CH ₃)-ciclohexilo
	386	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(5-Cl)tien-2-ilo	C(O)NH-CH(R-CH ₃)-fenilo

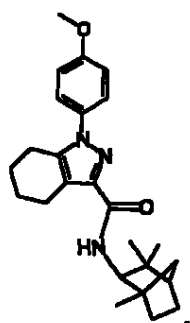
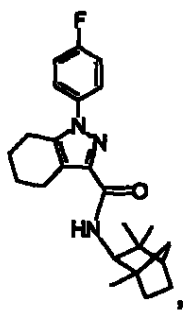
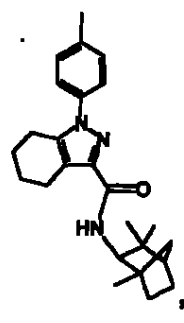
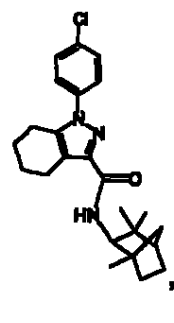
	Comp.	X ₁ R ₁	R ₁	X ₃ R ₃
	387	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(5-Cl)tien-2-ilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo
	388	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(5-Cl)tien-2-ilo	C(O)NH-azepan-1-ilo
5	389	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(5-Cl)tien-2-ilo	C(O)NH-2,6-(CH ₃) ₂ -piperidin-1-ilo
	390	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(5-Cl)tien-2-ilo	C(O)NH-hexahidro- ciclopenta[c]pirrol-2-ilo
	391	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(5-Cl)tien-2-ilo	C(O)NH-CH(S-CH ₃)-ciclohexilo
10	392	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(5-Cl)tien-2-ilo	C(O)NH-CH(S-CH ₃)-fenilo
	393	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(5-Cl)tien-2-ilo	C(O)NH-pirrolidin-1-ilo
	394	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(5-Br)tien-2-ilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo
	395	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(5-Br)tien-2-ilo	C(O)NH-azepan-1-ilo
15	396	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(5-Br)fur-2-ilo	C(O)NH-hexahidro- ciclopenta[c]pirrol-2-ilo
	397	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(5-Br)fur-2-ilo	C(O)NH-CH(R-CH ₃)-fenilo
	398	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(5-Br)fur-2-ilo	C(O)NH-CH(R-CH ₃)-ciclohexilo
20	399	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(3-Br)tien-2-ilo	C(O)NH-2,6-(CH ₃) ₂ -piperidin-1-ilo
	400	(2,4- Cl ₂)fenilo	CH-(4-Br)tien-3-ilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo

y formas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

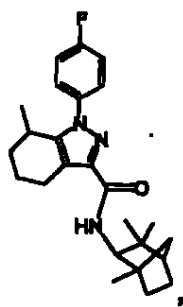
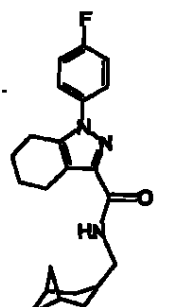
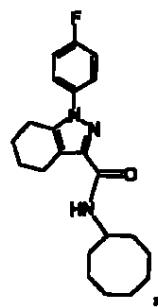
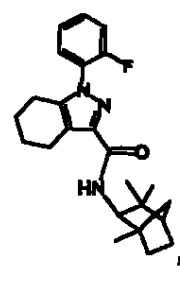
Un ejemplo de la presente invención es un compuesto
seleccionado de:



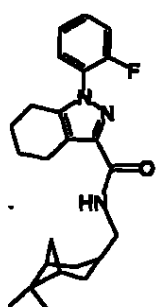
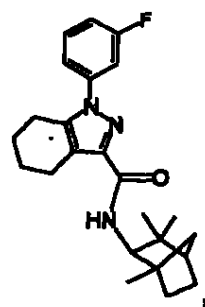
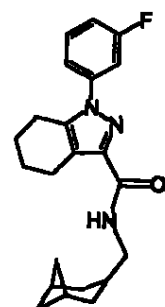
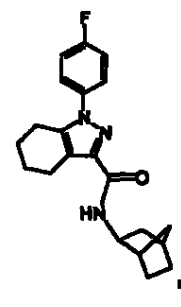
5

**9** *EM*/ 408.1 MH^+ **10** *EM*/ 396.1 MH^+ **11** *EM*/ 392 MH^+ **12** *EM*/ 412 MH^+

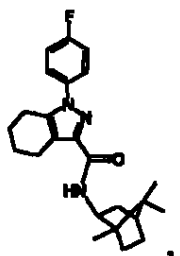
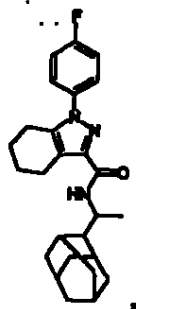
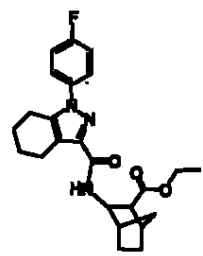
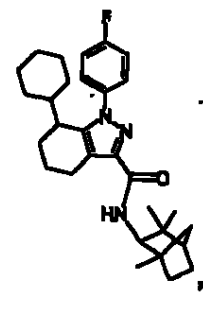
10

**13** *EM*/ 410 MH^+ **14** *EM*/ 396 MH^+ **15** *EM*/ 370 MH^+ **16** *EM*/ 396 MH^+

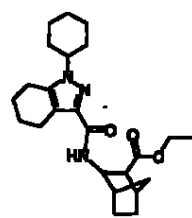
15

**17** *EM*/ 396 MH^+ **18** *EM*/ 396 MH^+ **19** *EM*/ 396 MH^+ **20** *EM*/ 354 MH^+

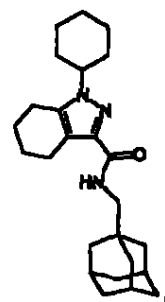
20

**21** *EM*/ 396 MH^+ **22** *EM*/ 422 MH^+ **23** *EM*/ 426.2 MH^+ **24** *EM*/ 478 MH^+

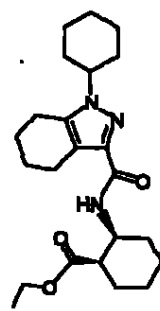
20



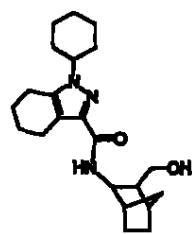
28 EA/ 414.1 MH⁺



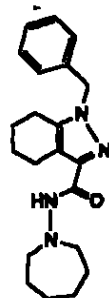
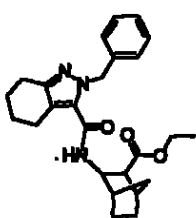
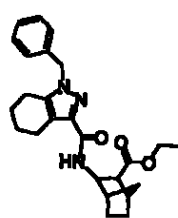
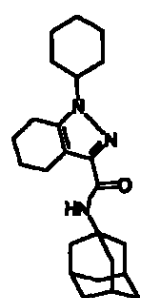
32 EL 396.1 MH⁺



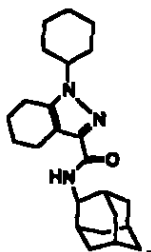
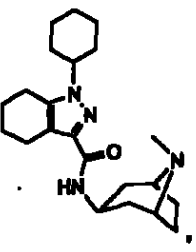
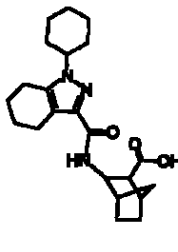
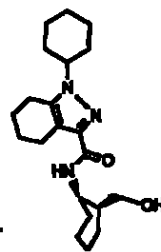
36 EM 402.1 MH⁺

40 EM 372.1 MH⁺

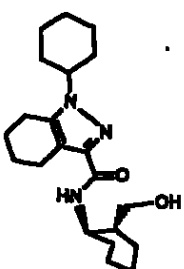
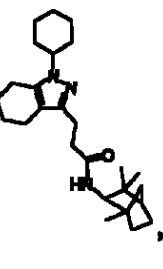
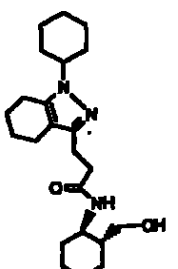
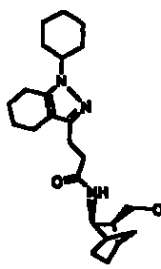
5

**41** *EM* 353 MH^+ **42** *EM* 422 MH^+ **43** *EM* 422 MH^+ **44** *EM* 382.1 MH^+

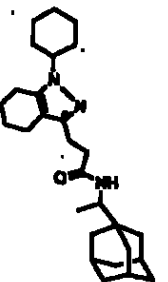
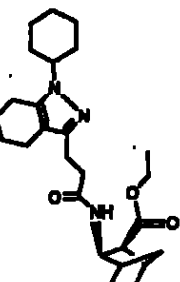
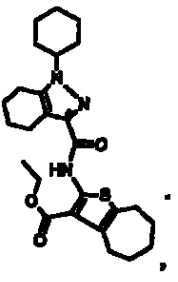
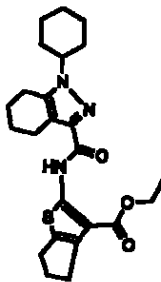
10

**45** *EM* 382.1 MH^+ **46** *EM* 371 MH^+ **47** *EM* 386 MH^+ **48** *EM* 360.1 MH^+

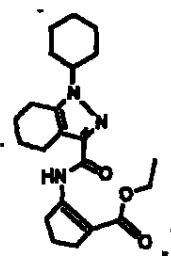
15

**49** *EM* 360.1 MH^+ **50** Ejemplo 15**51** *EM* 388.1 MH^+ **52** *EM* 400 MH^+

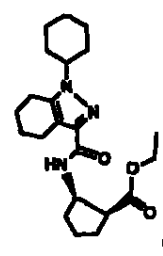
20

**53** *EM* 442.1 MH^+ **54** *EM* 442 MH^+ **55** *EM* 470 MH^+ **56** *EM* 442 MH^+

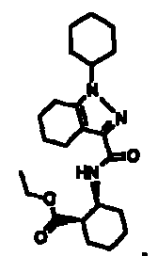
5



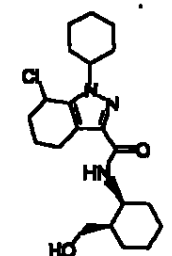
57 EM 386 MH⁺



58 EM 388 MH⁺

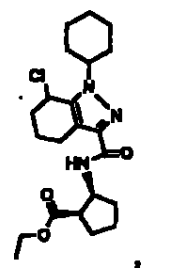


59 EM 402.1 MH⁺

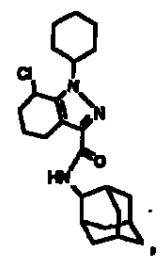


60 Ejemplo 23

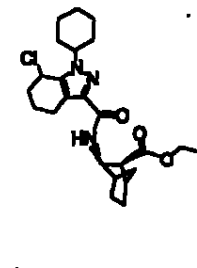
10



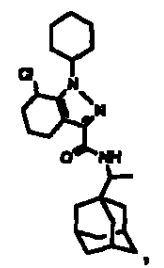
61 EM 422 MH⁺



62 EM 416 MH⁺

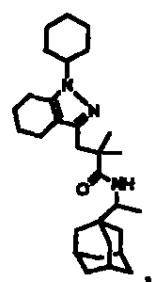


63 EM 448 MH⁺

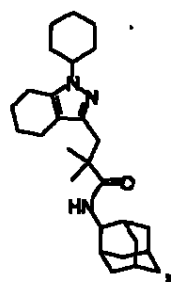


64 EM 444.1 MH⁺

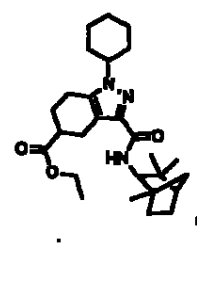
15



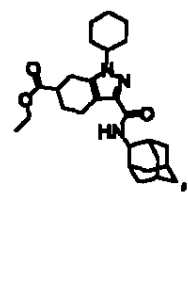
65 EM 466.1 MH⁺



66 Example 16

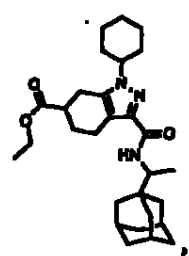


67 EM 456 MH⁺

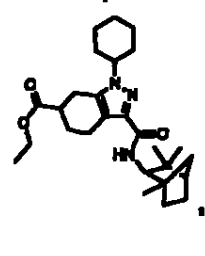


68 EM 454 MH⁺

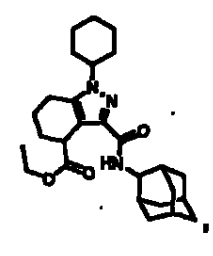
20



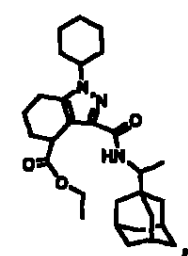
69 EM 482 MH⁺



70 EM 456 MH⁺

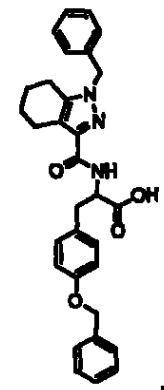
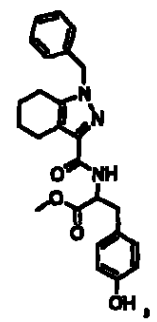
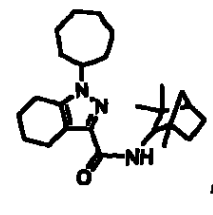
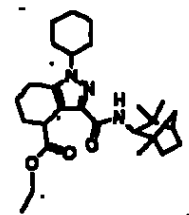


71 EM 454 MH⁺



72 EM 482 MH⁺

5



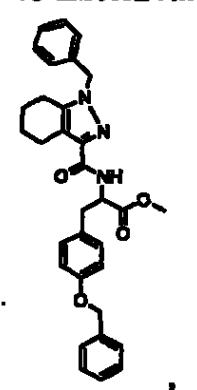
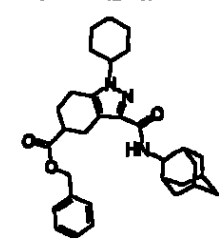
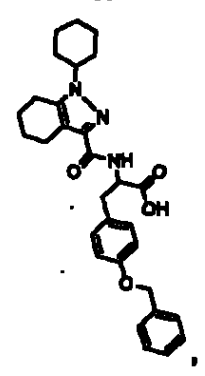
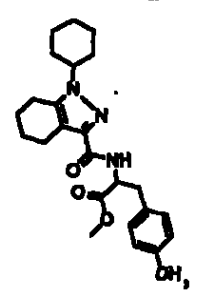
73 EM 456 MH⁺

74 EM 398 MH⁺

75 EM 434.2 MH⁺

76 EM 510.2 MH⁺

10



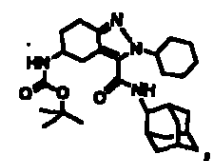
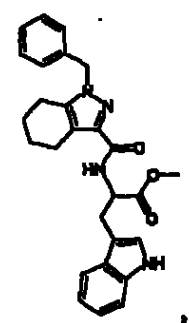
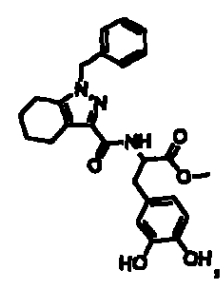
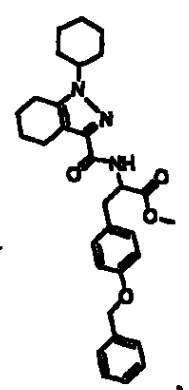
77 EM 426.2 MH⁺

78 EM 502.3 MH⁺

79 EM 516 MH⁺

80 EM 524.2 MH⁺

15



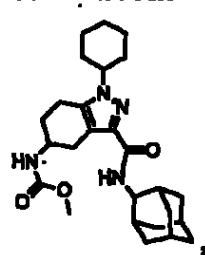
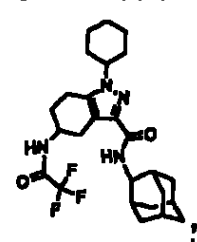
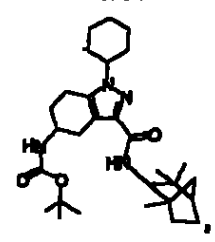
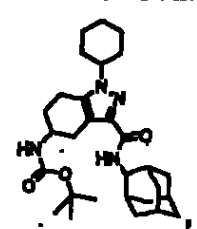
81 EM 516.3 MH⁺

82 EM 450 MH⁺

83 EM 457 MH⁺

84 EM 497 MH⁺

20

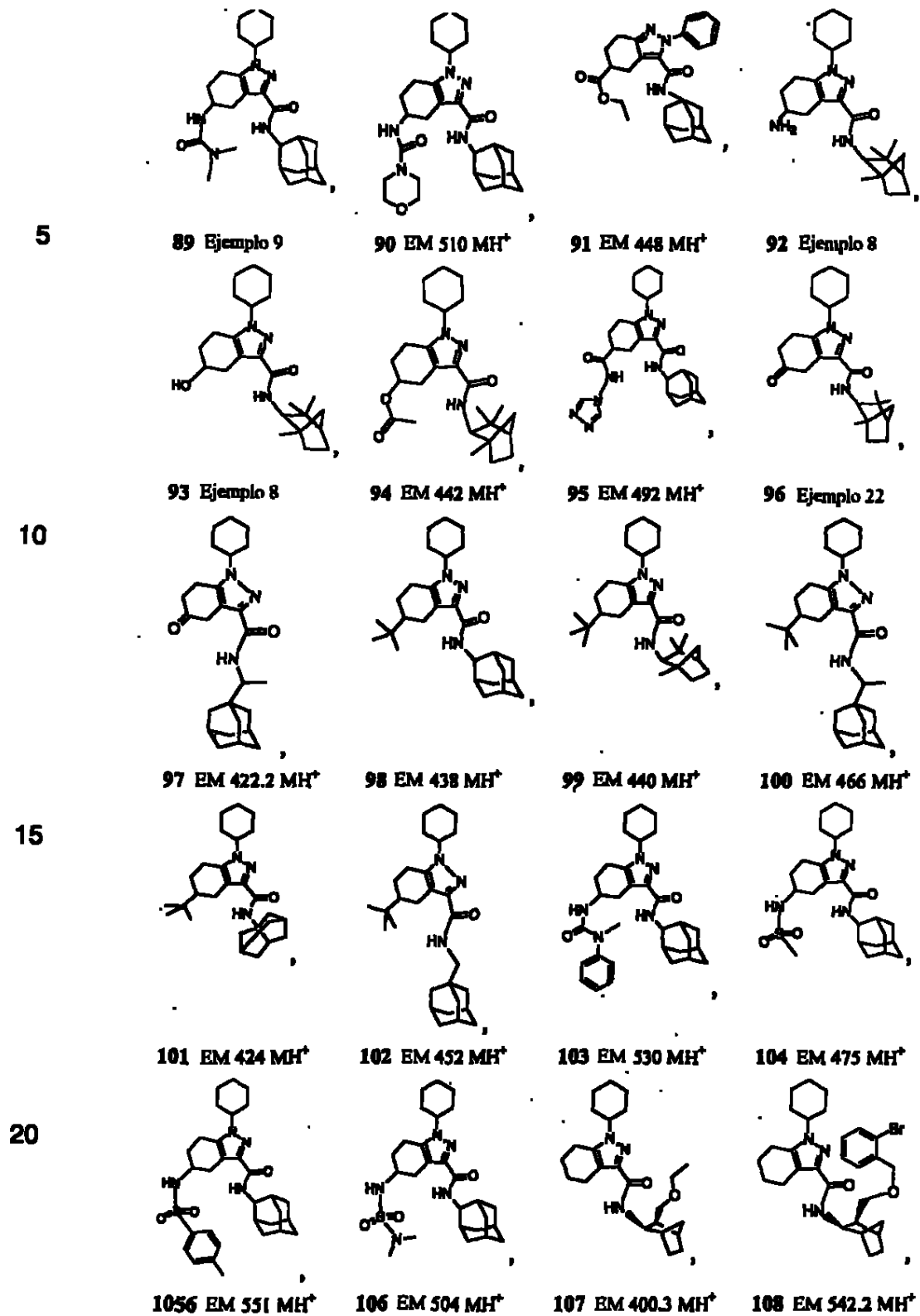


85 EM 497 MH⁺

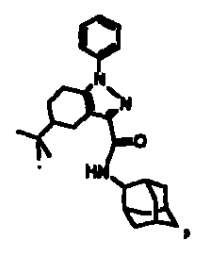
86 Ejemplo 8

87 EM 493 MH⁺

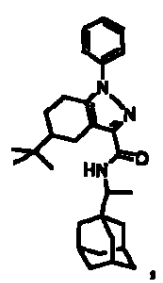
88 EM 455 MH⁺



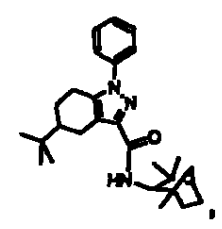
5



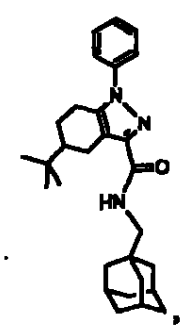
109 EM 432 MH⁺



110 EM 460 MH⁺

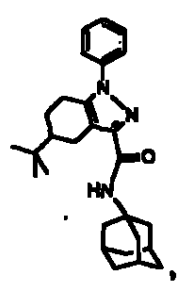


111 EM 434 MH⁺

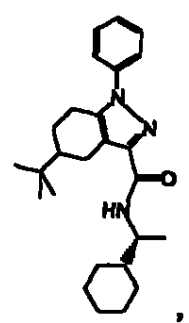


112 EM 446 MH⁺

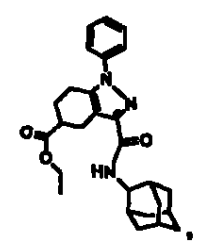
10



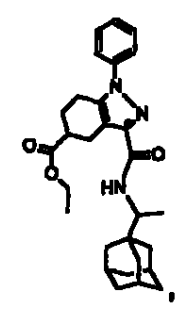
113 EM 432 MH⁺



114 EM 408 MH⁺

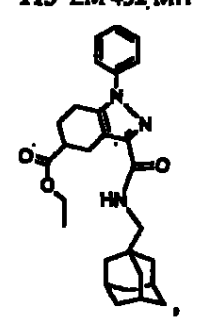


115 EM 448 MH⁺

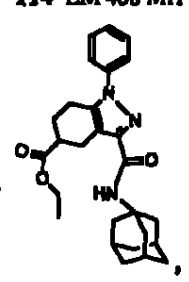


116 EM 476 MH⁺

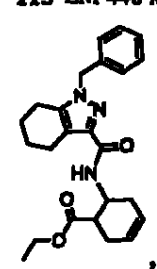
15



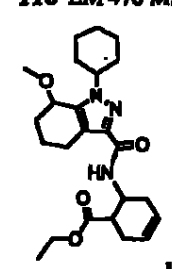
117 EM 462 MH⁺



118 EM 448 MH⁺

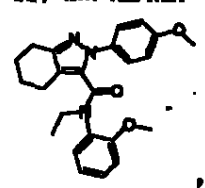


119 EM 408.1 MH⁺

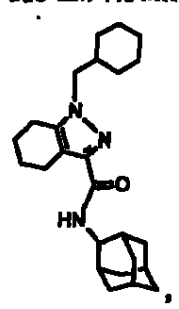


120 EM 430.1 MH⁺

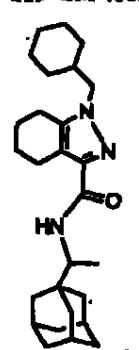
20



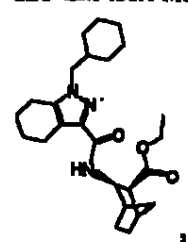
121 EM 406 MH⁺



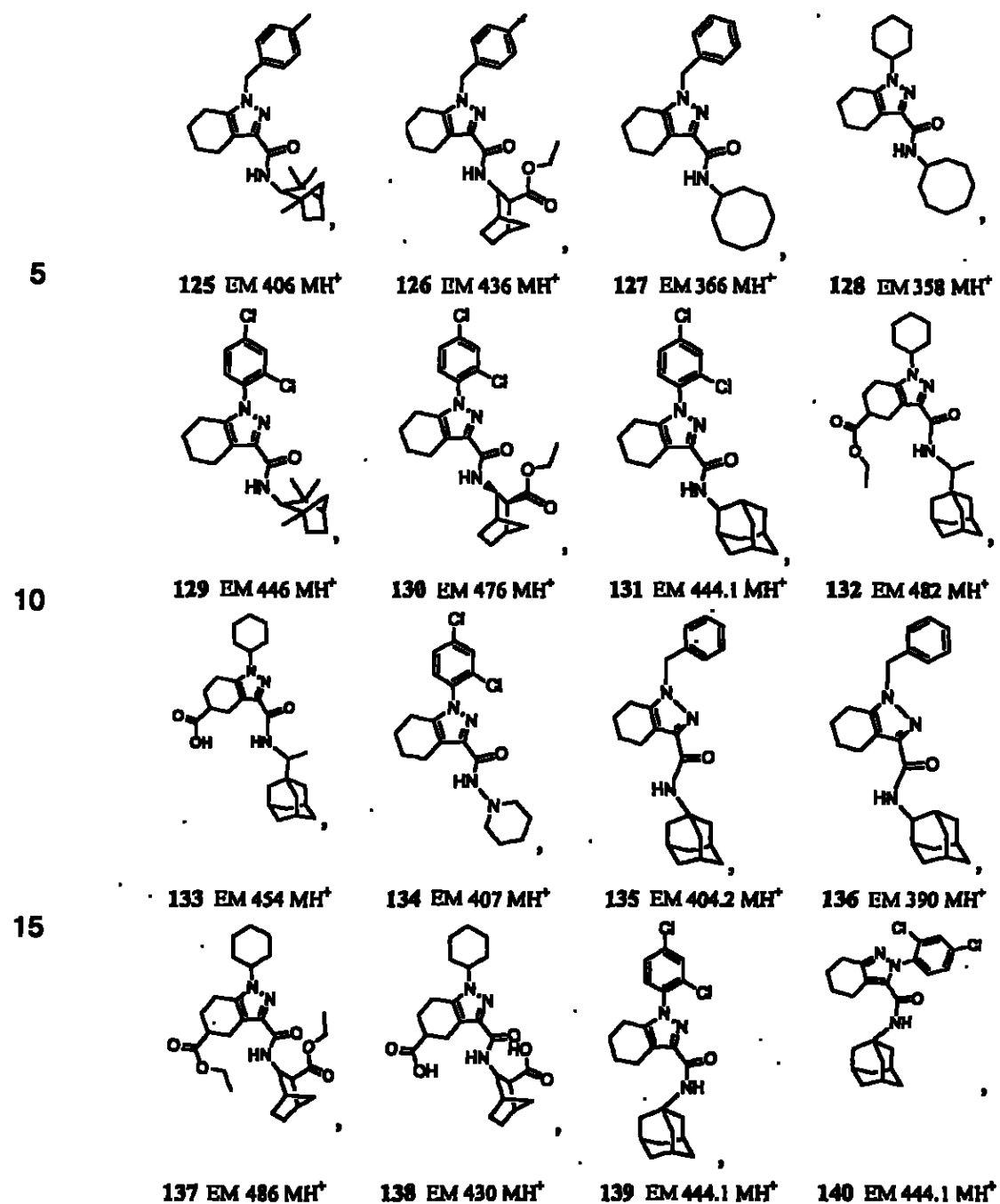
122 EM 396 MH⁺

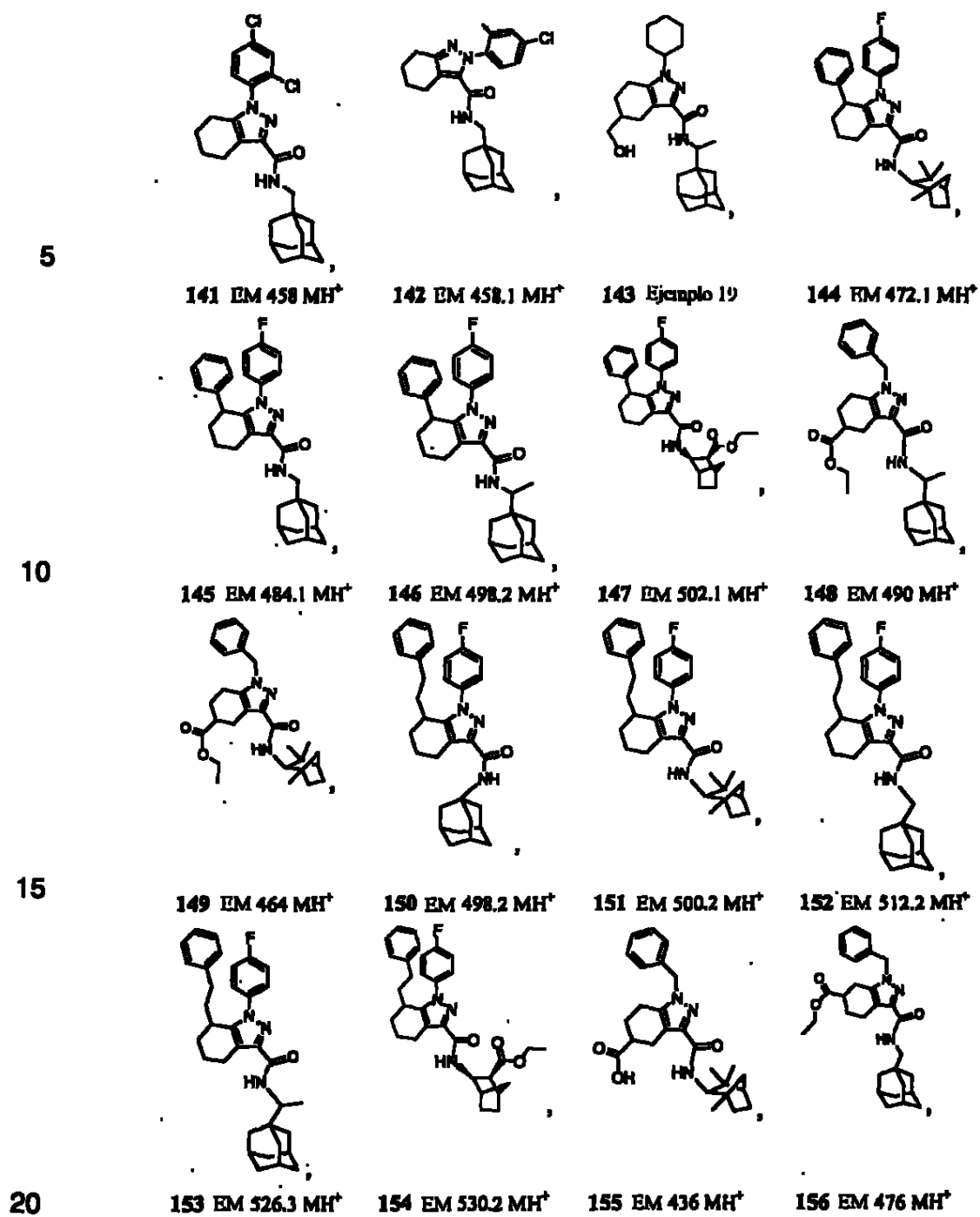


123 EM 424 MH⁺

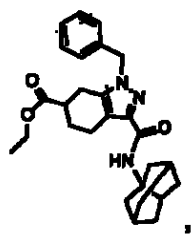


124 EM 428 MH⁺

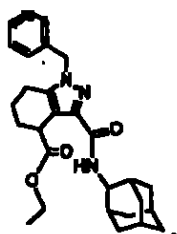




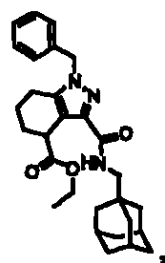
5



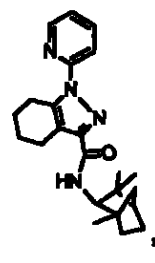
157 EM 448 MH⁺



158 EM 462.3 MH⁺

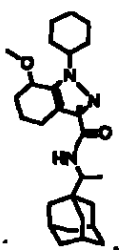


159 EM 476 MH⁺

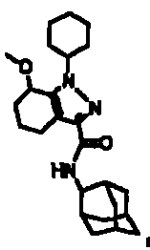


160 EM 379 MH⁺

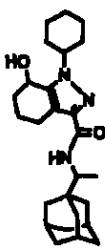
10



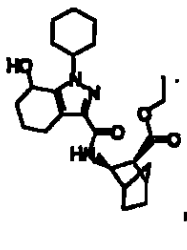
161 EM 440 MH⁺



162 EM 412 MH⁺

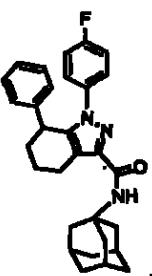


163 EM 425.8 MH⁺

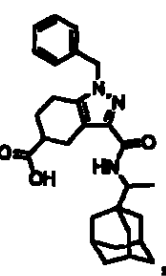


164 Ejemplo 24

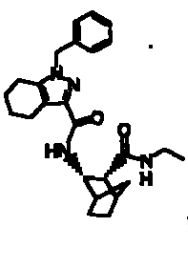
15



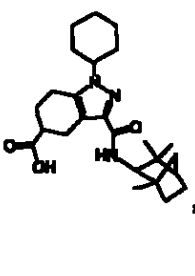
165 EM 470.2 MH⁺



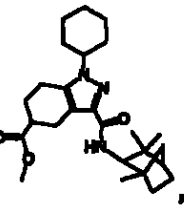
166 EM 462 MH⁺



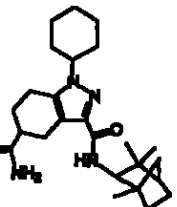
167 EM 421 MH⁺



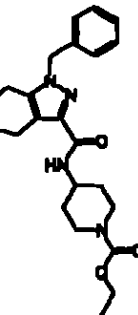
168 EM 428 MH⁺



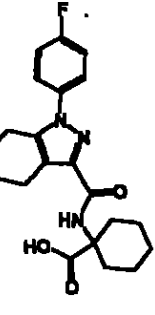
169 EM 442 MH⁺



170 EM 427 MH⁺



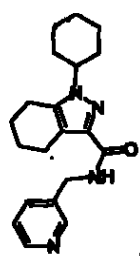
171 EM 411 MH⁺



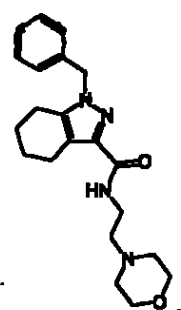
172 EM 386.2 MH⁺

20

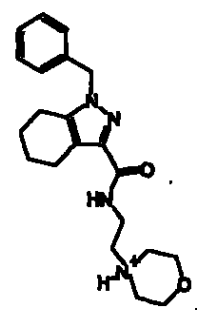
5



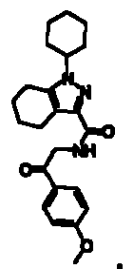
173 EM 339 MH⁺



174 EM 369 MH⁺

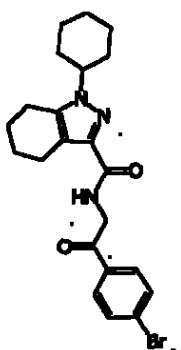


175 EM 370 MH⁺

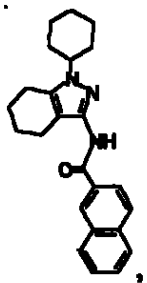


176 Ejemplo 4

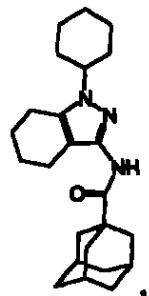
10



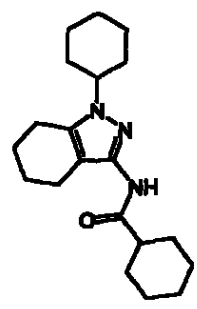
177 EM 445 MH⁺



178 Ejemplo 6

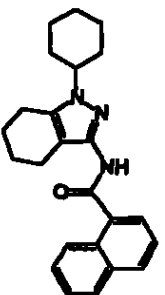


179 EM 382 MH⁺

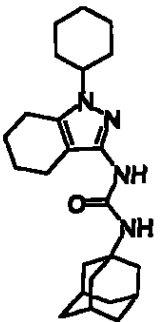


180 EM 330 MH⁺

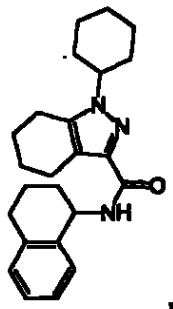
15



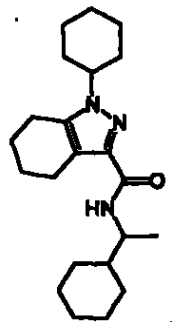
181 EM 374 MH⁺



182 Ejemplo 27

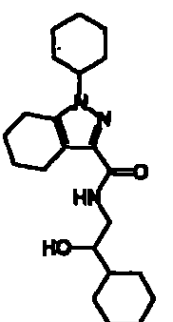


183 EM 378 MH⁺

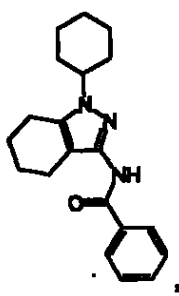


184 MS 358 MH⁺

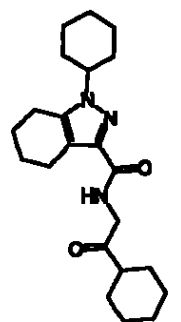
20



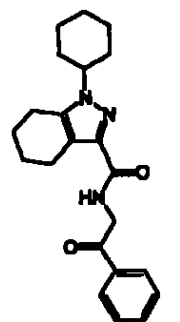
185 EM 374 MH⁺



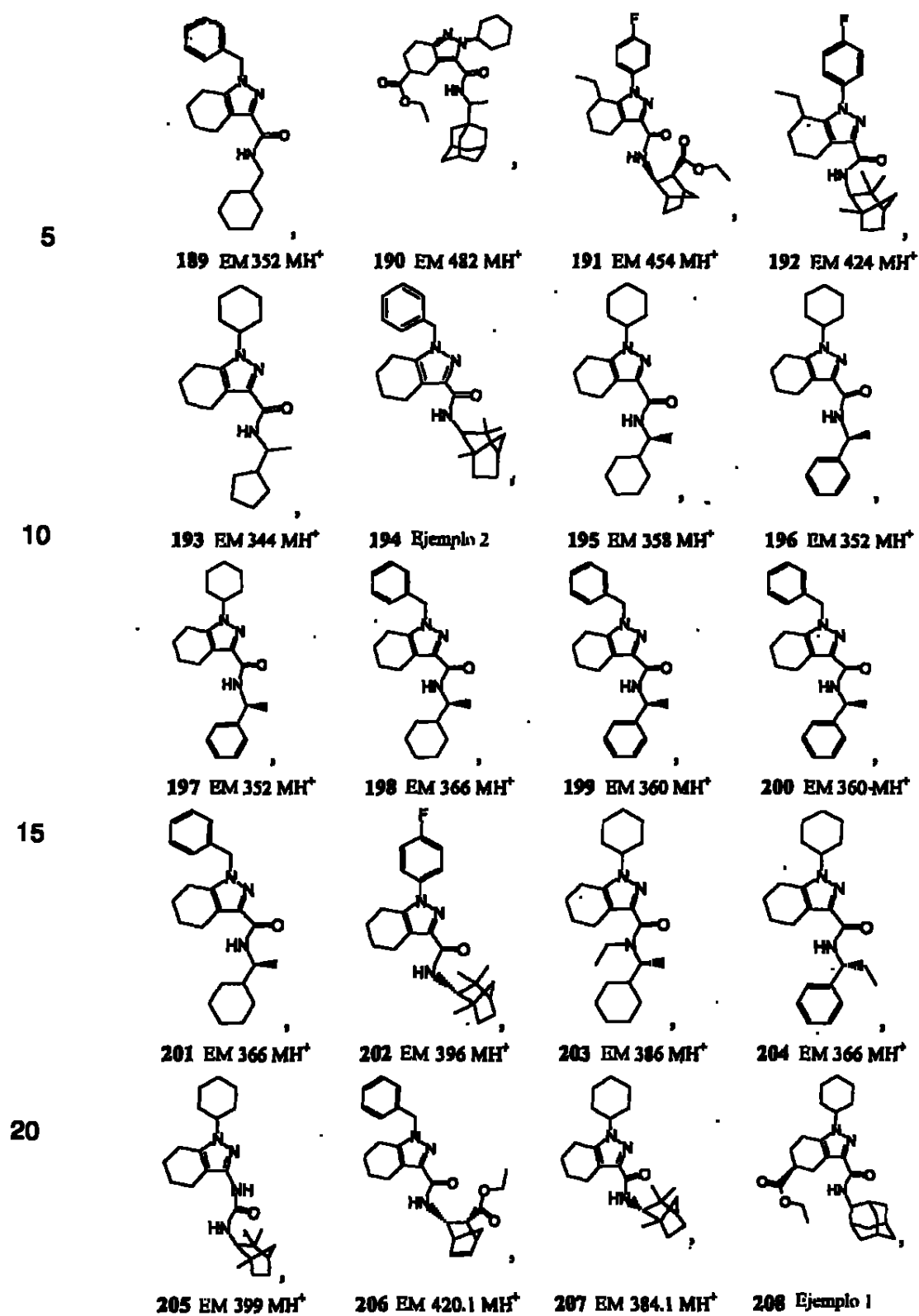
186 EM 324 MH⁺

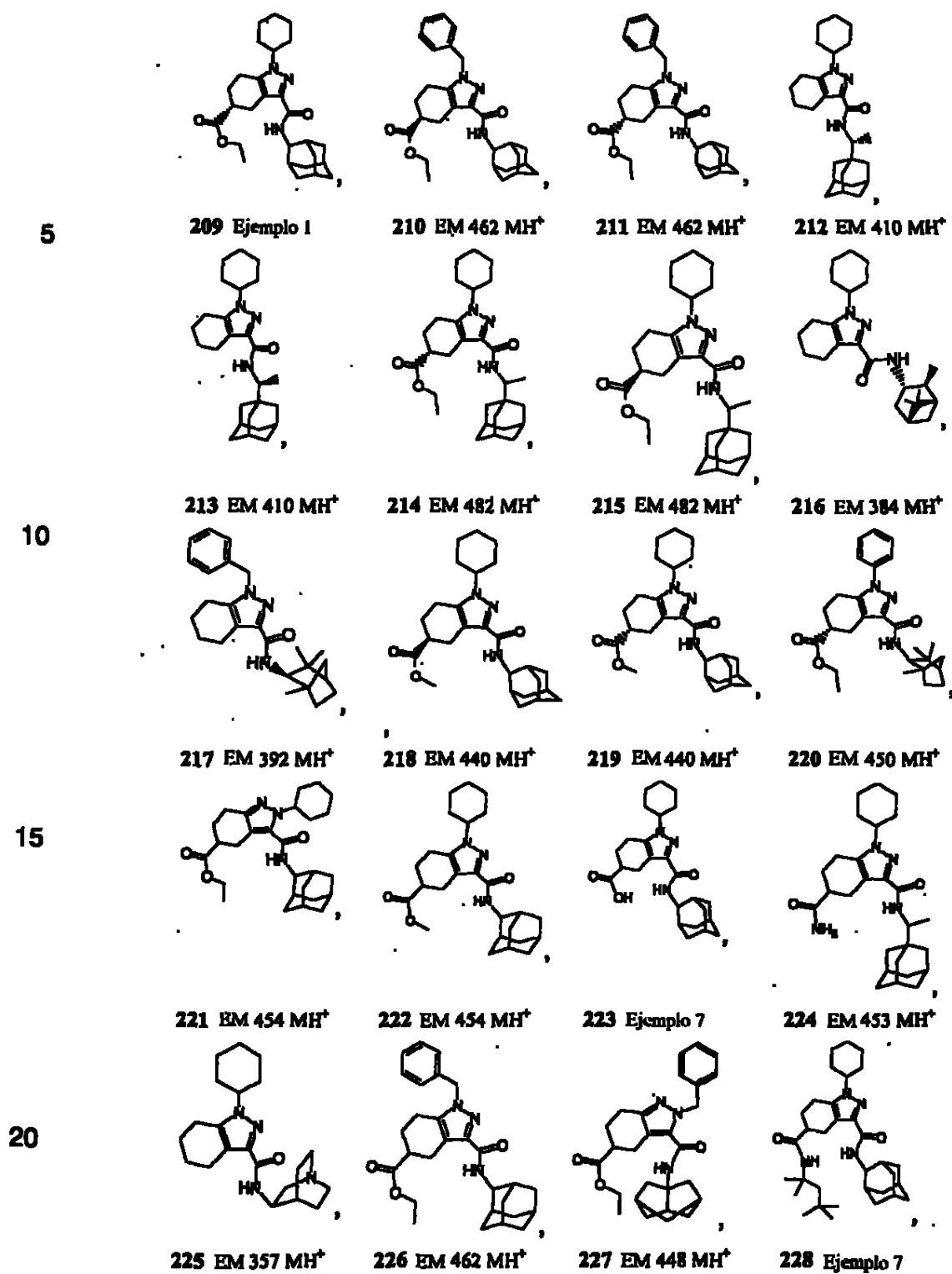


187 EM 372 MH⁺



188 EM 366 MH⁺

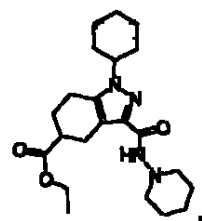




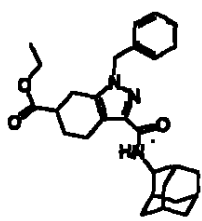
10

15

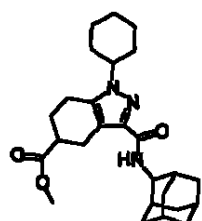
20



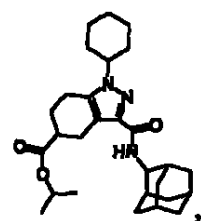
229 EM 403 MH⁺



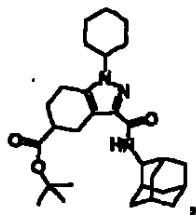
230 EM 462 MH⁺



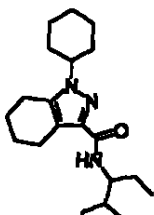
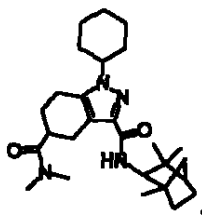
231 EM 440 MH⁺



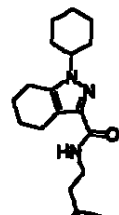
232 EM 468 MH⁺



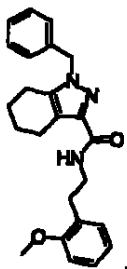
233 EM 482 MH⁺

234 EM 372 MH⁺

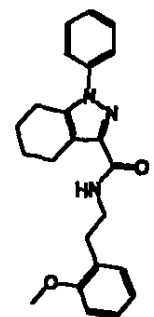
235 EM 455 MH⁺



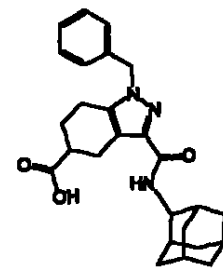
236 EM 382 MH⁺



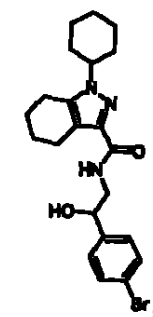
237 EM 390 MH⁺



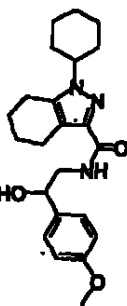
238 EM 376 MH⁺



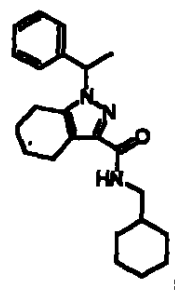
239 EM 434 MH⁺



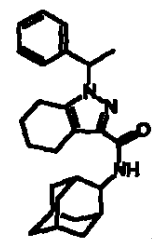
240 EM 447 MH⁺



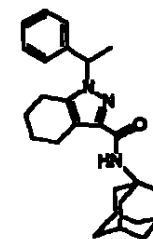
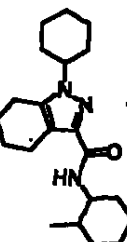
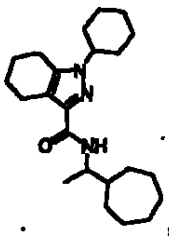
241 Ejemplo 4



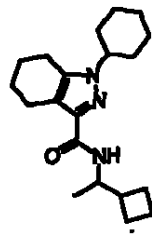
242 EM 366 MH⁺



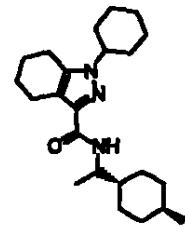
243 EM 404 MH⁺

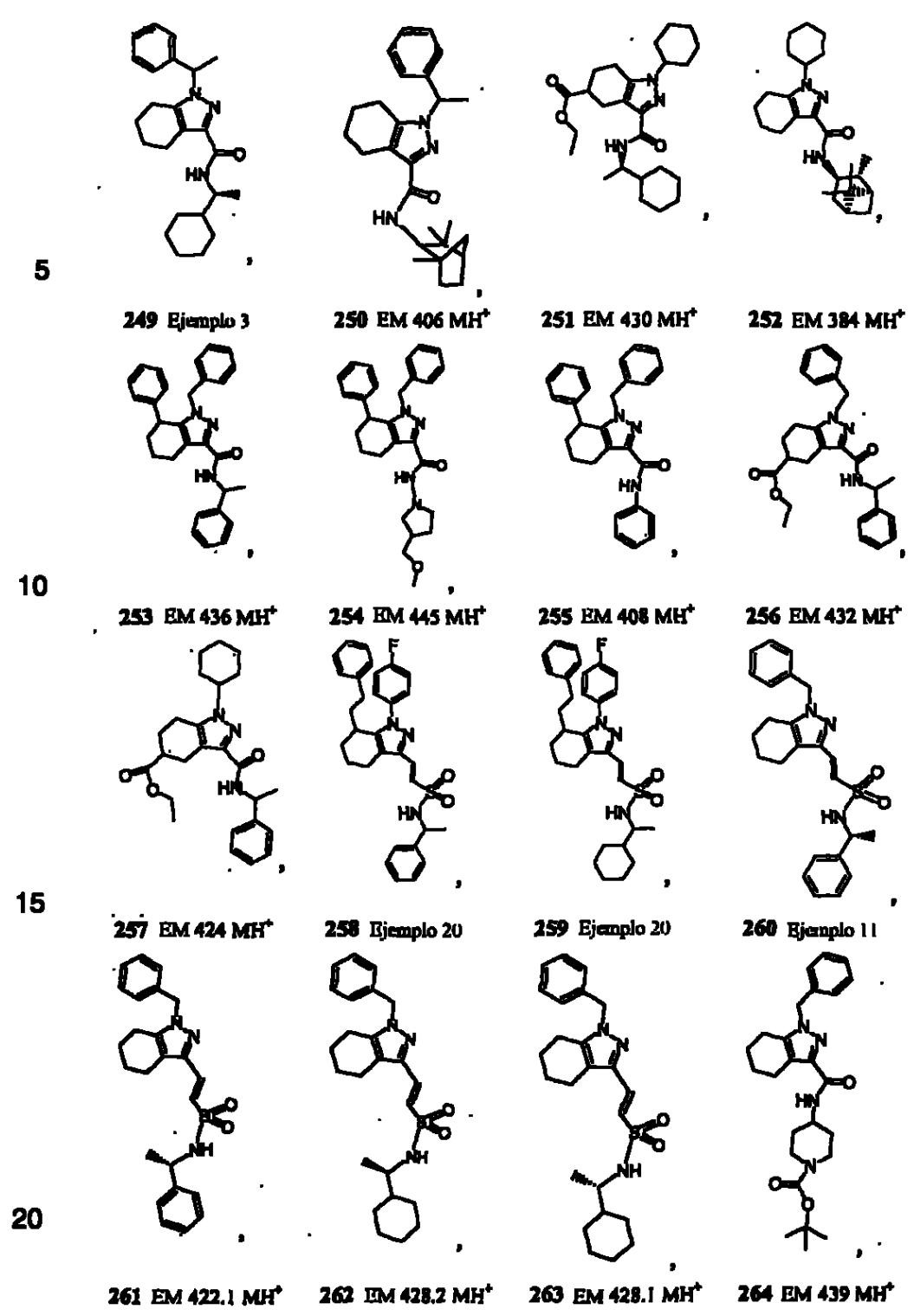
244 EM 404 MH⁺245 EM 344 MH⁺

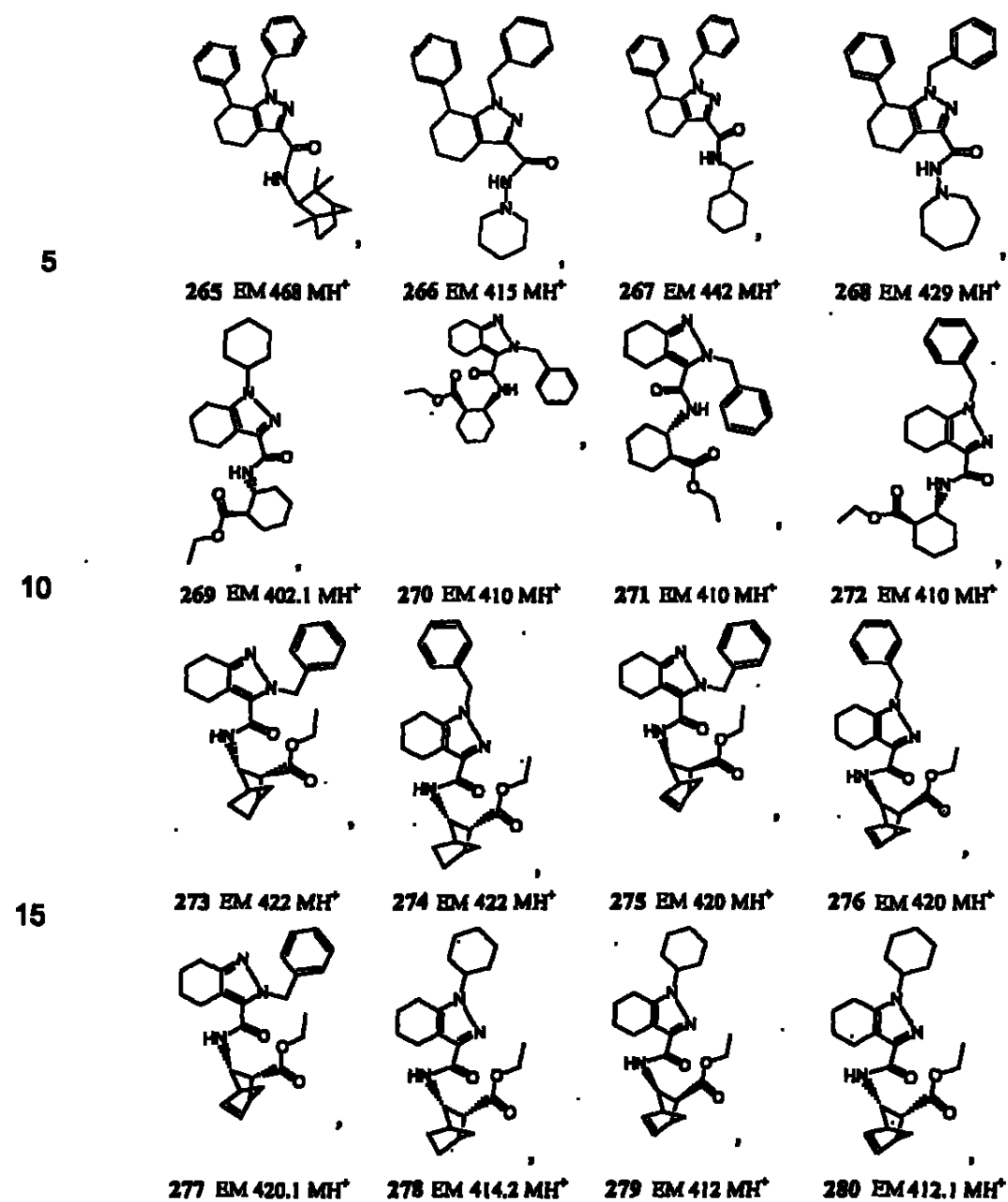
246 EM 372 MH⁺



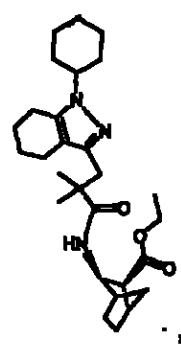
247 EM 330 MH⁺

248 EM 372 MH⁺

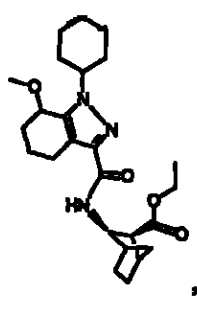




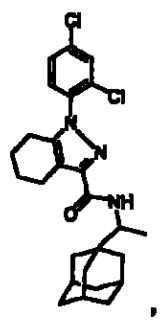
5



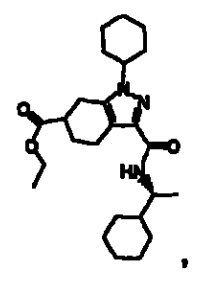
281 EM 470.1 MH⁺



282 EM 444 MH⁺

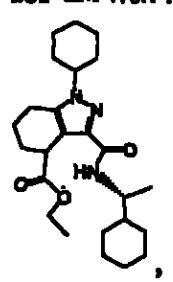


283 EM 472.1 MH⁺

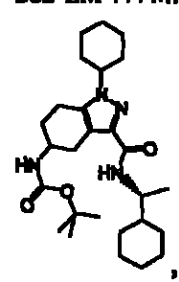


284 EM 430 MH⁺

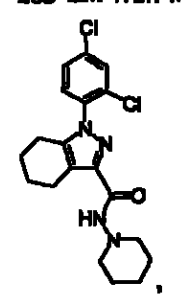
10



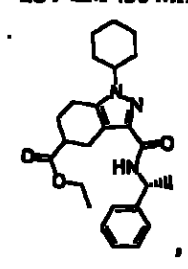
285 EM 430 MH⁺



286 EM 473 MH⁺

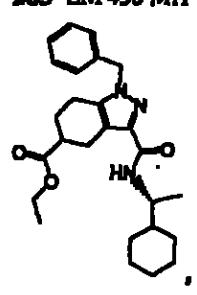


287 EM 393.1 MH⁺

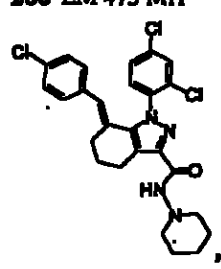


288 EM 424 MH⁺

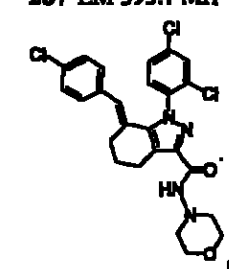
15



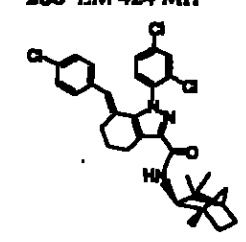
289 EM 438 MH⁺



290 EM 515 MH⁺

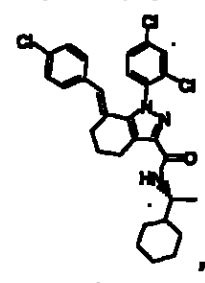


291 EM 517 MH⁺

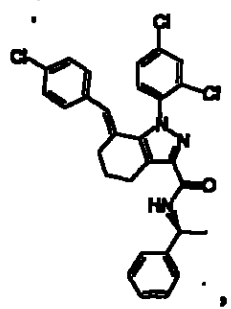


292 EM 568 MH⁺

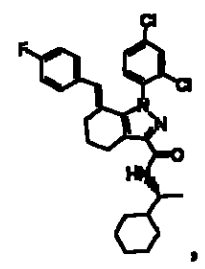
20



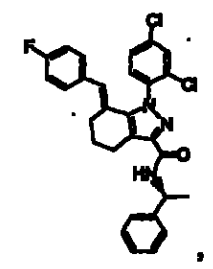
293 EM 542 MH⁺



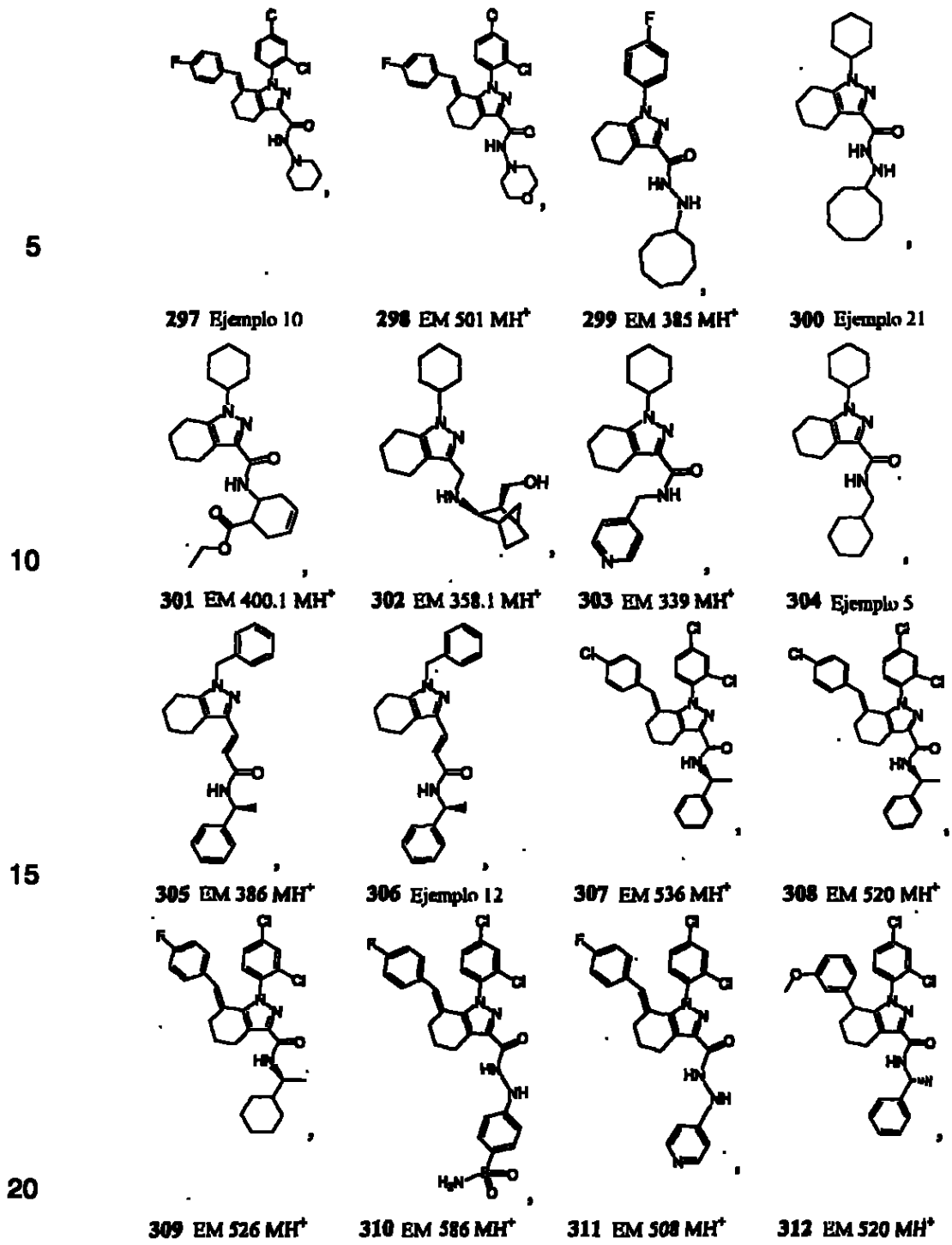
294 EM 536 MH⁺



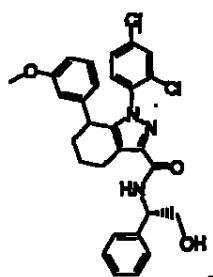
295 EM 526 MH⁺



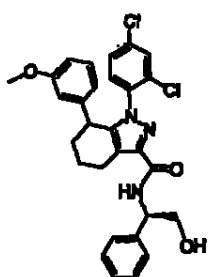
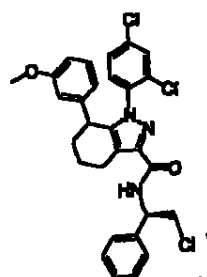
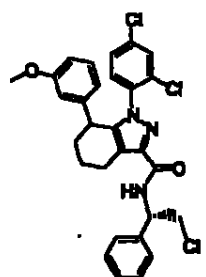
296 EM 520 MH⁺



5

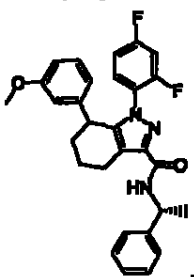
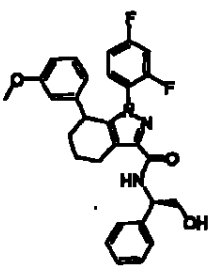
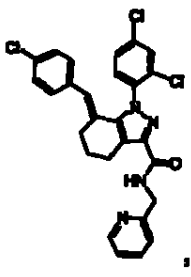
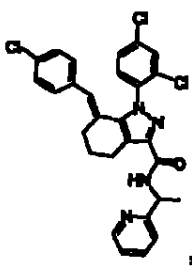


313 Ejemplo 25

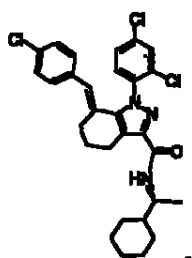
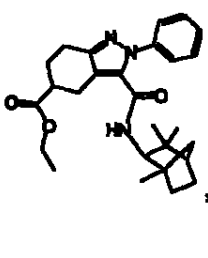
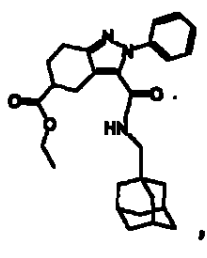
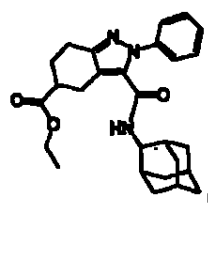
314 EM 536 MH⁺315 EM 556 MH⁺

316 Ejemplo 26

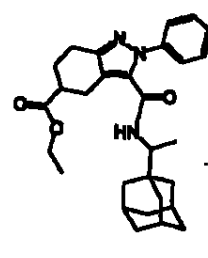
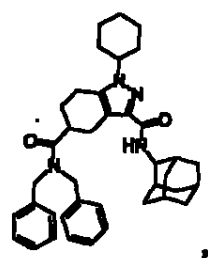
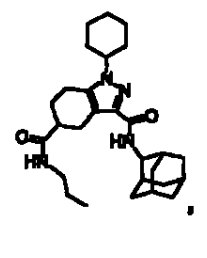
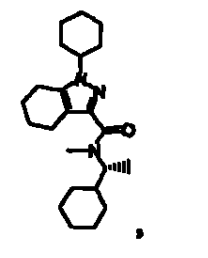
10

317 EM 488.2 MH⁺318 EM 504.1 MH⁺319 EM 523 MH⁺320 EM 537 MH⁺

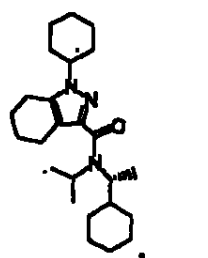
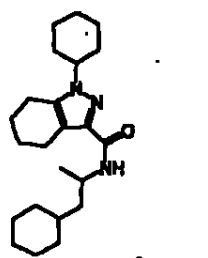
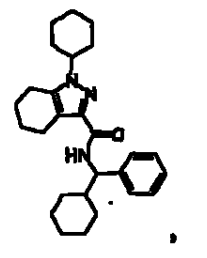
15

321 EM 542 MH⁺322 EM 450 MH⁺323 EM 462 MH⁺324 EM 448 MH⁺

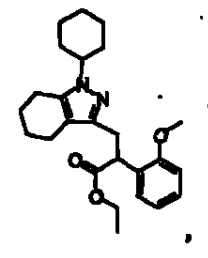
20

325 EM 476 MH⁺326 EM 505 MH⁺327 EM 467 MH⁺

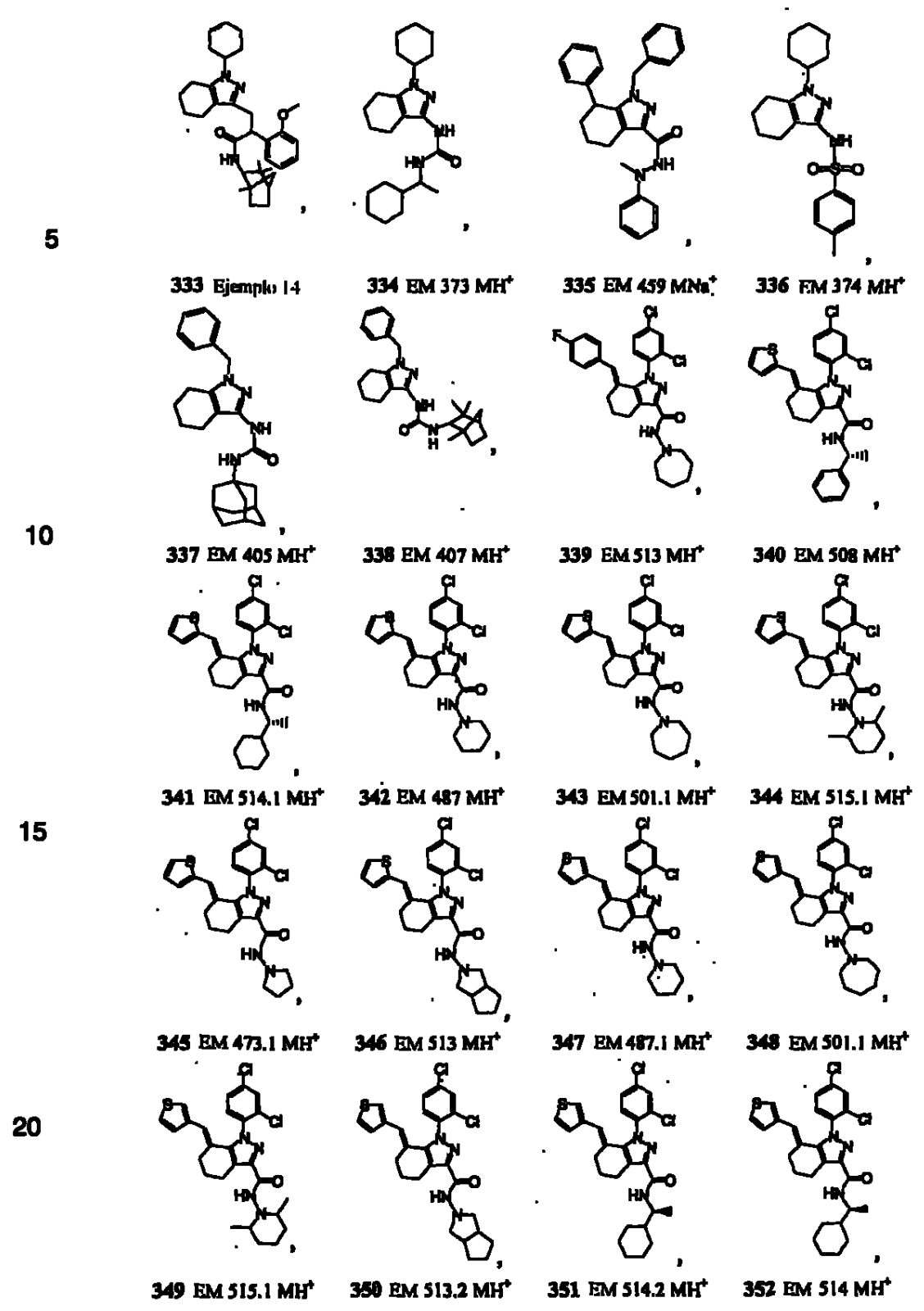
328 Ejemplo 17

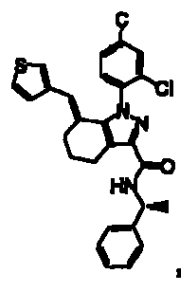
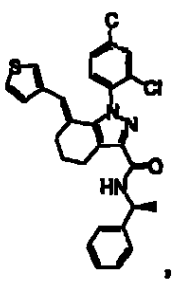
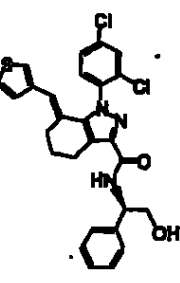
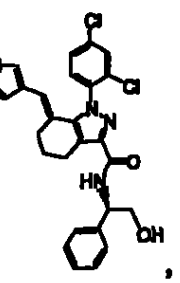
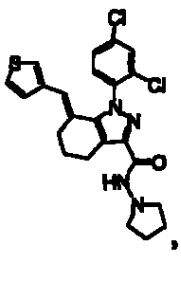
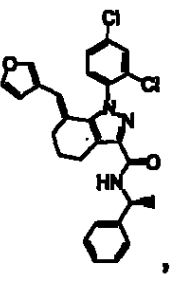
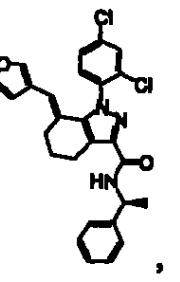
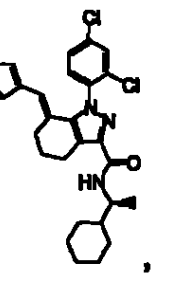
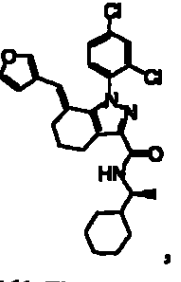
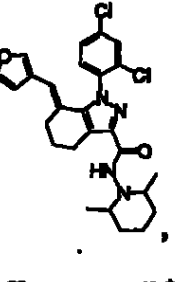
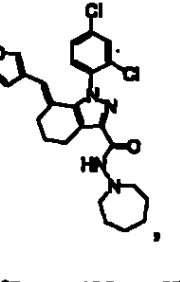
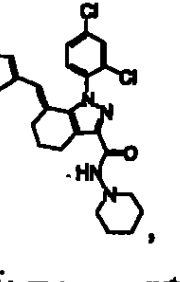
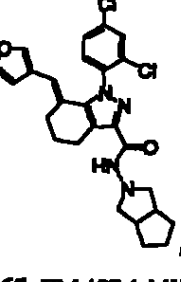
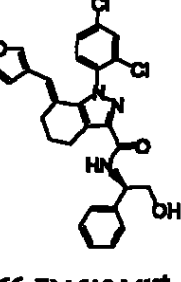
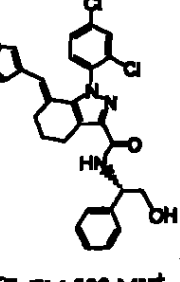
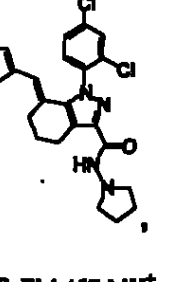
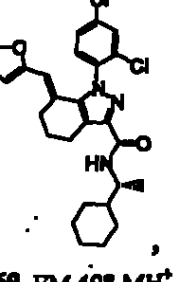
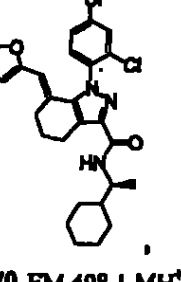
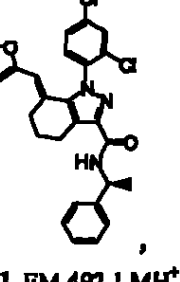
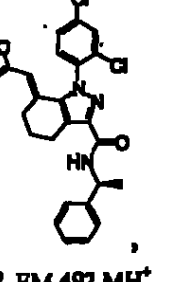
329 EM 400 MH⁺330 EM 372 MH⁺

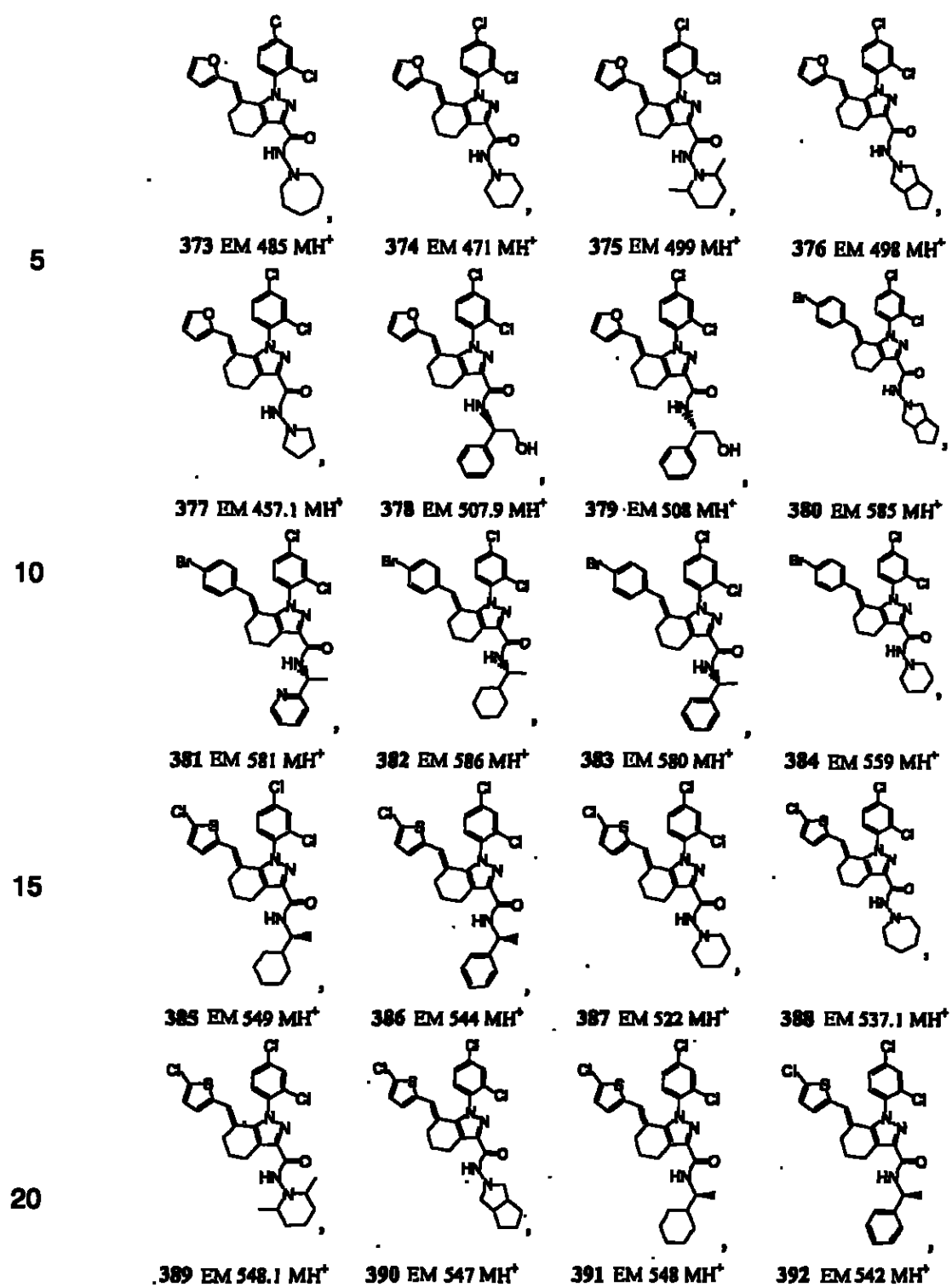
331 Ejemplo 18



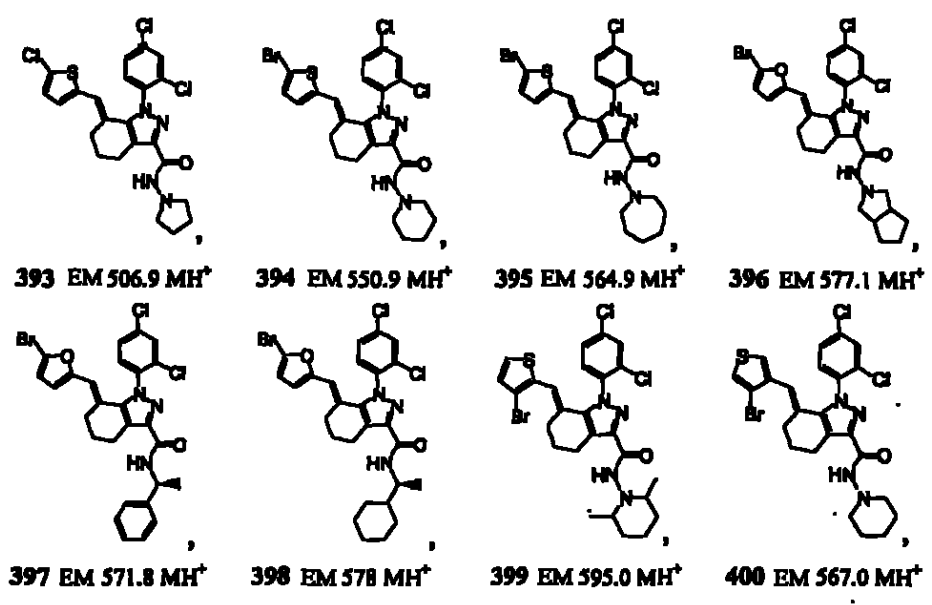
332 Ejemplo 13



5				
	353 EM 507.9 MH ⁺	354 EM 507.9 MH ⁺	355 EM 524.1 MH ⁺	356 EM 524.1 MH ⁺
10				
	357 EM 473.1 MH ⁺	358 EM 492.1 MH ⁺	359 EM 492.1 MH ⁺	360 EM 498 MH ⁺
15				
	361 EM 498.1 MH ⁺	362 EM 499 MH ⁺	363 EM 485.1 MH ⁺	364 EM 472.1 MH ⁺
20				
	365 EM 497.1 MH ⁺	366 EM 510 MH ⁺	367 EM 509 MH ⁺	368 EM 457 MH ⁺
				
	369 EM 498 MH ⁺	370 EM 498.1 MH ⁺	371 EM 492.1 MH ⁺	372 EM 492 MH ⁺



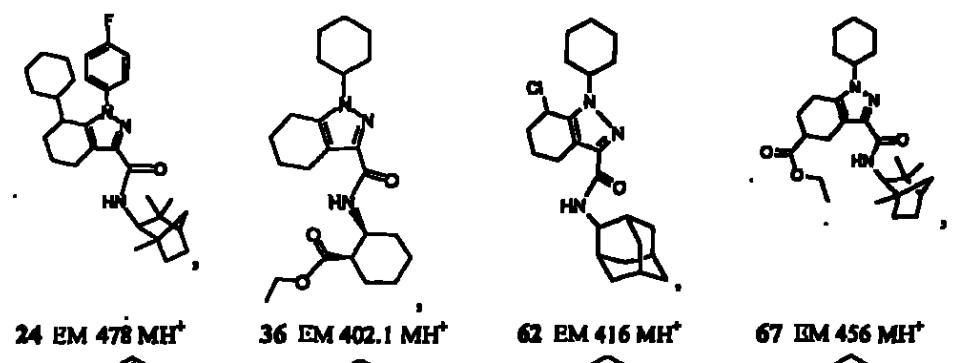
5



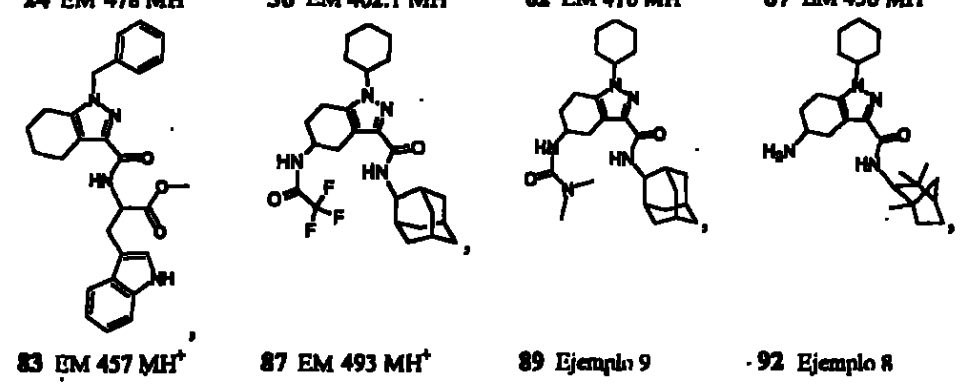
10 y formas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

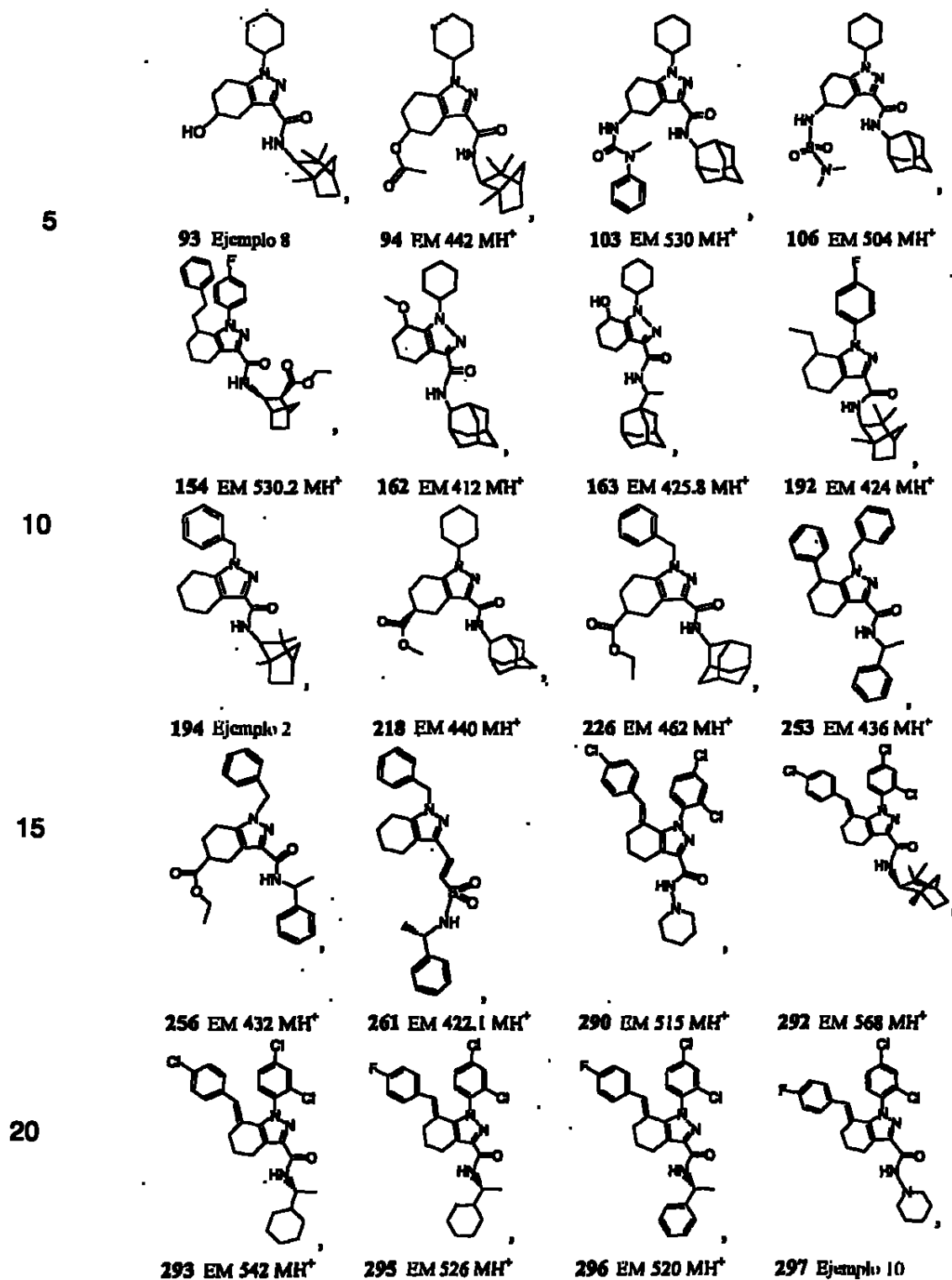
Otro ejemplo de la presente invención es un compuesto seleccionado de:

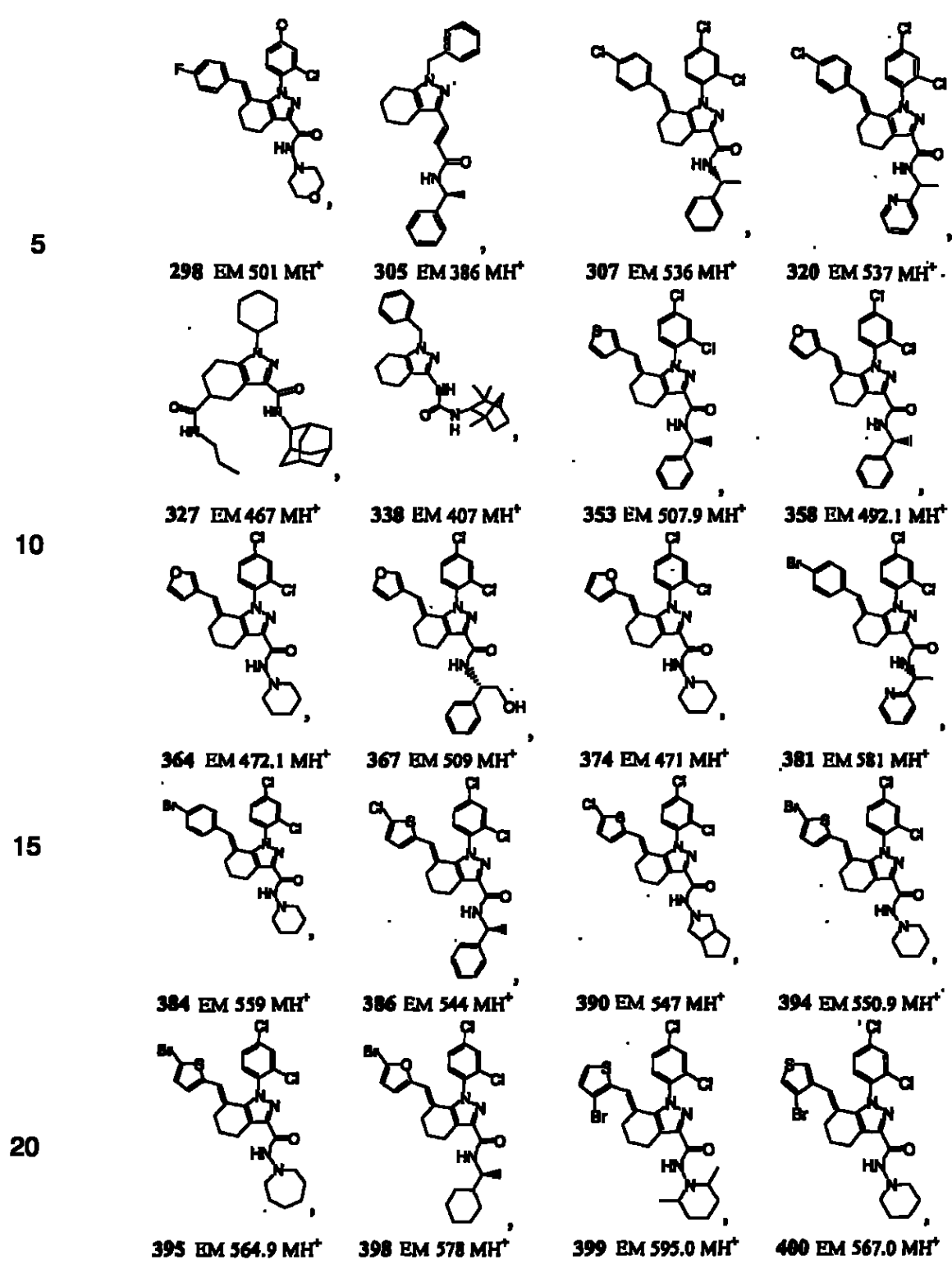
15



20

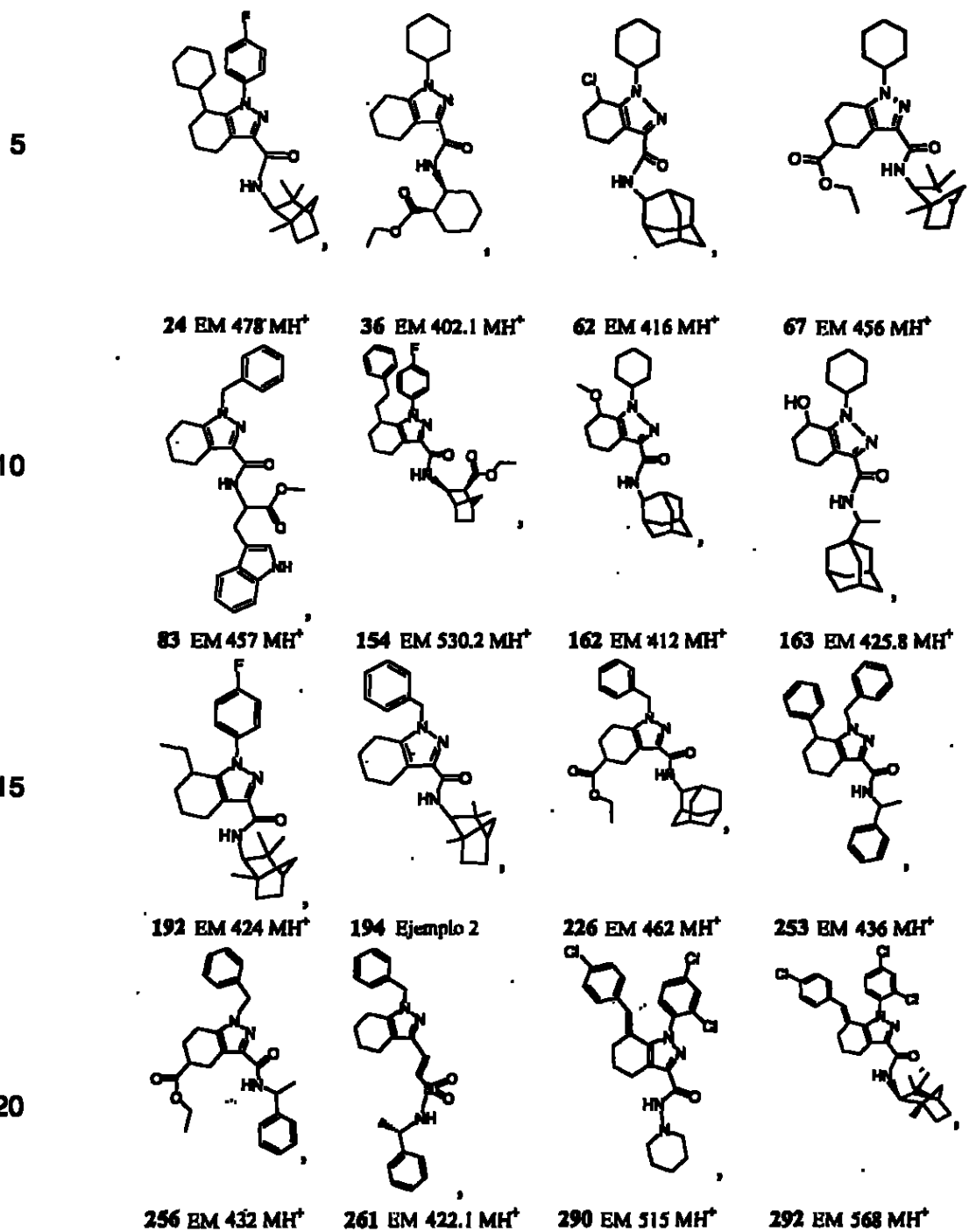


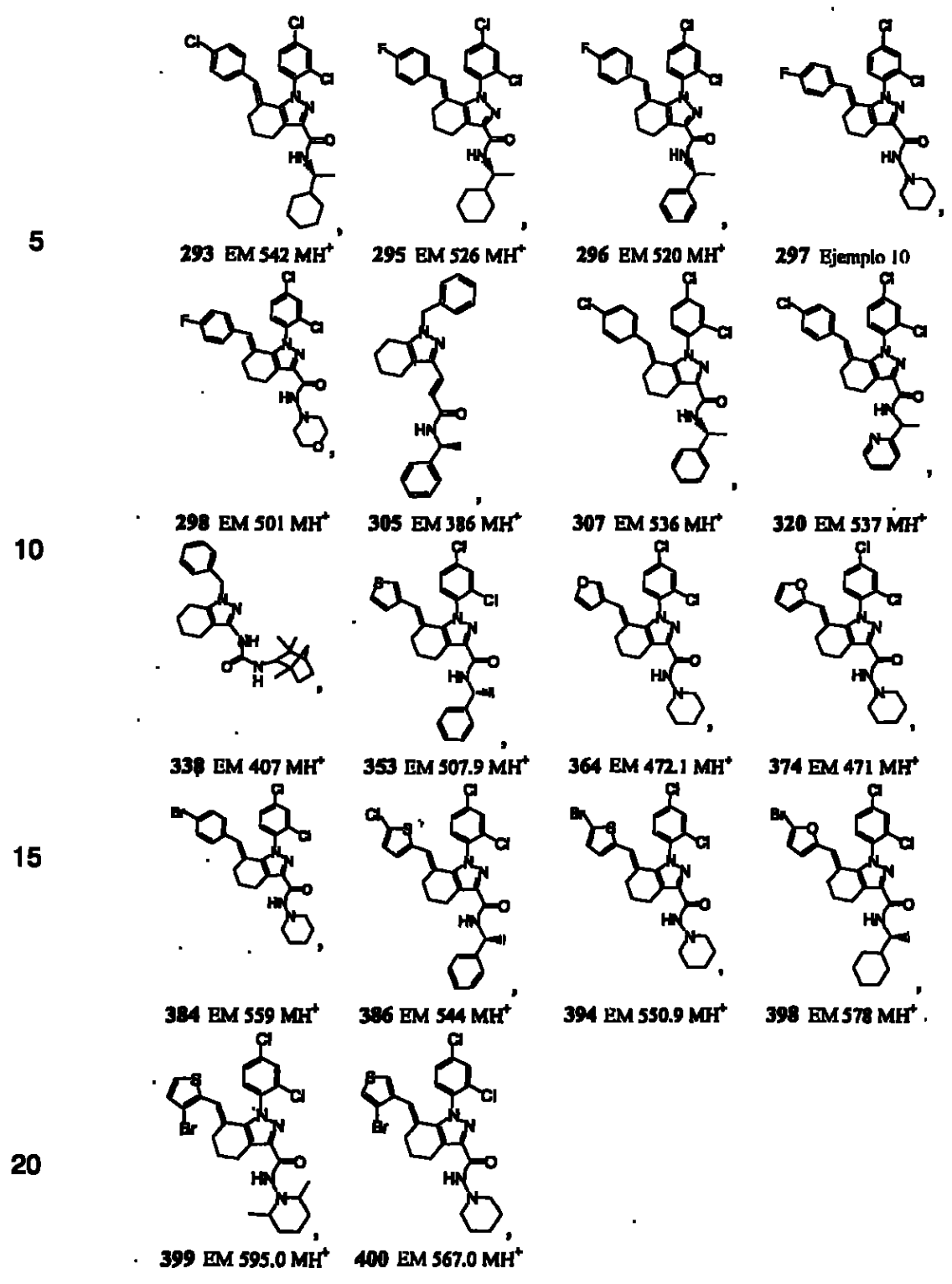




y formas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

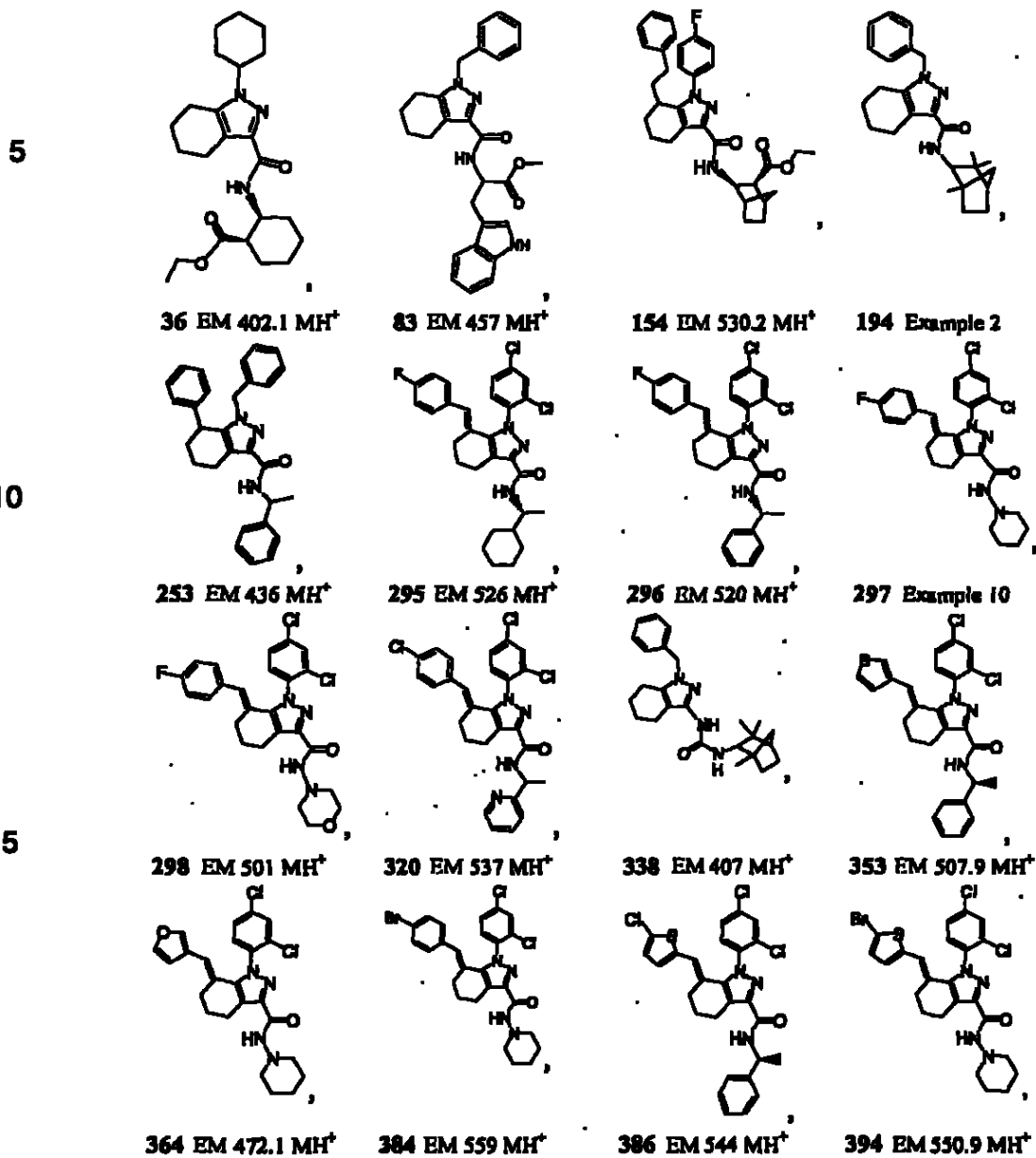
Otro ejemplo de la presente invención es un compuesto
seleccionado de:



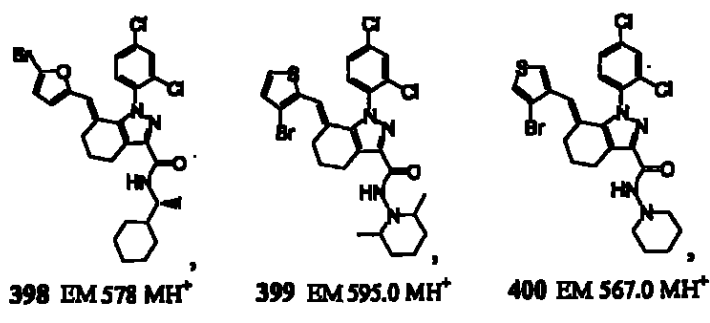


y formas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Otro ejemplo de la presente invención es un compuesto
seleccionado de:



5



y formas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Definiciones

10 Como se usa en este documento, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

El término "alquilo" significa radicales de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturada de hasta 10 átomos de carbono. Alquilo típicamente incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares.

15 El término "alquilo inferior" significa un radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono. El punto de unión puede ser cualquier átomo de carbono alquilo o alquilo inferior y, cuando se sustituye adicionalmente, las variables sustituyentes se pueden colocar en cualquier átomo de carbono.

20 El término "alquileno" significa un grupo enlazante de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturada de hasta 10 átomos de carbono, con ello el grupo enlazante se deriva por la remoción de un átomo de hidrógeno cada uno de dos átomos de carbono. Alquileno típicamente incluye, pero no se limita a, metileno, etileno, propileno,

isopropileno, n-butileno, t-butileno, pentileno, hexileno, heptileno y similares.

El término "alquileno inferior" significa un grupo enlazante alquileno de hasta 4 átomos de carbono. El punto de unión puede ser cualquier átomo de carbono de alquileno o alquileno inferior y, cuando se sustituye adicionalmente, las variables sustituyentes se pueden colocar en cualquier átomo de carbono.

El término "alquileno" significa un grupo enlazante alquileno de 1 a 10 átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace formado entre dos átomos de carbono adyacentes, en donde el doble enlace se deriva por la remoción de un átomo de hidrógeno cada uno de los dos átomos de carbono.

Los átomos se pueden orientar alrededor del doble enlace en ya sea la conformación cis(E) o trans(Z). Alquilideno típicamente incluye, pero no se limita a, metilideno, vinilideno, propilideno, iso-propilideno, metalileno, (2-propenilideno) de alilideno, (2-butenileno) de crotileno, (3-metil-2-butenileno) de prenileno y similares. El término "alquilideno inferior" significa un grupo radical o enlazante de 1 a 4 átomos de carbono. El punto de unión puede ser cualquier átomo de carbono alquilideno o alquilideno inferior y, cuando se sustituye adicionalmente, las variables sustituyentes se puede colocar en cualquier átomo de carbono.

El término "alcoxi" significa un radical alquilo, alquileno o alquilideno de hasta 10 átomos de carbono unidos vía un átomo de oxígeno, con ello el punto de unión se forma por la remoción del átomo de hidrógeno de un sustituyentes de hidróxido en un radical original. El término "alcoxi inferior" significa un radical alquilo, alquileno o alquilideno de hasta 4 átomos de

carbono. Alcoxi inferior incluye, pero no se limita a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares. Cuando se sustituye adicionalmente, las variables sustituyentes se pueden colocar en cualquier átomo de carbono alcoxi.

El término "cicloalquilo" significa un grupo enlazante o radical de sistema de anillo de hidrocarburo, parcialmente insaturado monocíclico, polícíclico o puenteado. Un anillo de 3 a 20 átomos de carbono se puede designar para cicloalquilo de C_{3-20} ; un anillo de 3 a 12 átomos de carbono se puede designar para cicloalquilo C_{3-12} , un anillo de 3 a 8 átomos de carbono se puede designar para cicloalquilo C_{3-8} y similares.

Cicloalquilo típicamente incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, indanilo, indenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalenilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidro-benzociclooctenilo, fluorenilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octenilo, biciclo[3.2.1]octenilo, adamantilo, octahidro-4,7-metano-1H-indenilo, octahidro-2,5-metano-pentalenilo y similares. Cuando se sustituyen adicionalmente, las variables sustituyentes se pueden colocar en cualquier átomo de carbono del anillo.

El término "heterocíclico" significa un grupo enlazante o radicar de sistema de anillo de hidrocarburo, parcialmente insaturado o insaturado, monocíclico, polícíclico o puenteado, en donde al menos un átomo de carbono del anillo se ha reemplazado con uno o más heteroátomos

independientemente seleccionados de N, O u S. Un sistema de anillo heterocíclico además incluye un sistema de anillo que tiene hasta 4 elementos en el anillo del átomo de nitrógeno o un sistema de anillo que tiene de 0 a 3 elementos del anillo del átomo de nitrógeno y 1 elemento del anillo del átomo de oxígeno o azufre. Cuando se permite por valencias disponibles, hasta dos elementos del anillo adyacente pueden ser un heteroátomo, en donde un heteroátomo es nitrógeno y el otro se selecciona de N, O u S. Un radical heterocíclico se deriva por la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo de nitrógeno o carbono único. Un grupo enlazante heterocíclico se deriva por la remoción de dos átomos de hidrógeno cada uno de ya sea átomos del anillo de carbono o nitrógeno.

Heterocíclico típicamente incluye, pero no se limita a, furilo, tienilo, 2H-pirrol, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2-imidazolinilo (también referido como 4,5-dihidro-1H-imidazolilo), imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, 2H-pirano, 4H-pirano, piridinilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditlanilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, azepanilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, falzinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, quinucidinilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, 1,3-benzodioxolilo (también se conoce as 1,3-metiloendioxifenilo), 2,3-dihidro-1,4-

benzodioxinilo (también se conoce como 1,4-etiloendioxifenilo), benzo-dihidro-furilo, benzo-tetrahidro-piranilo, benzo-dihidro-tienilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta(6)tienilo, 5,6,7-trihidro-4H-ciclohexa(b)tienilo, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta(b)tienilo, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 7-oxa-biciclo[2.2.1]heptilo y similares.

El término "arilo" significa un grupo enlazante o radical del sistema del anillo de hidrocarburo insaturado, electrón π conjugado monocíclico o policíclico de 6, 9, 10 ó 14 átomos de carbono. Un radical arilo se deriva por la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo de carbono único. Un grupo enlazante arileno se deriva por la remoción de dos átomos de hidrógeno cada uno de dos átomos del anillo de carbono. Arilo típicamente incluye, pero no se limita a, fenilo, naftalenilo, azulenilo, antracenilo y similares.

El término "carboxi" significa un grupo enlazante de la fórmula -C(O)- o -C(=O)-.

El término "alcoxicarbonilo" significa un radical de la fórmula -C(O)O-alquilo.

El término "carboxi" significa un radical de la fórmula -COOH o -CO₂H.

El término "ariloxi" significa un radical de la fórmula -O-arilo.

El término "ariloxicarbonilo" significa un radical de la fórmula -C(O)O-arilo.

El término "arialcoxicarbonilo" significa un radical de la fórmula -

C(O)O-alkil-ario.

El término "halo" o "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término "sustituido" significa uno o más átomos de hidrógeno en una molécula central que ha sido reemplazada con uno o más radicales o grupos enlazantes, en donde el grupo enlazante, por la definición es también sustituido adicionalmente.

El término "seleccionado independientemente" significa una o más variables sustituyentes que están presentes en una combinación específica (por ejemplo, grupos de sustituyentes comúnmente que aparecen en una lista tabular).

La nomenclatura sustituyente usada en la descripción de la presente invención se deriva usando reglas de nomenclatura bien conocidas por aquellos expertos en la técnica (por ejemplo, IUPAC).

15 Preparaciones farmacéuticas y métodos de uso

Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Formas de sales farmacéuticamente aceptables aprobadas por FDA (Ref. International J. Pharm. 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1997, Enero 66(1), p1) Incluyen sales acídicas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

Las sales acídicas/aniónicas farmacéuticamente aceptables

Incluyen, y no se limitan a acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato y trietyoduro. Ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no se limitan a, ácido yodhídrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metansulfónico, hidroxietansulfónico, oxálico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexansulfámico, saccarínico o trifluoroacético.

Sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen y no se limitan a aluminio, 2-amino-2-hidroximetil-propan-1,3-diol (también conocido como tris(hidroximetil)aminometano, trimetano o "TRIS"), amoníaco, benzatino, t-butilamina, calcio, gluconato de calcio, hidróxido de calcio, cloroprocaína, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LIOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH₃, NH₄OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, potasio-t-butoxido, hidróxido de potasio (acuoso), procaína, quinina, sodio, carbonato de sodio, sodio-2-etilhexanoato (SEH), hidróxido de sodio, trietanolamina (TEA) o zinc.

La presente invención incluye dentro de su alcance, profármacos

y metabolitos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos y metabolitos será derivatizados funcionales de los compuestos que son ya convertibles *in vivo* en un compuesto activo.

Así, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el
5 término "administración" debe abarcar los significados para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descrita en este documento con un compuesto específicamente descrito o un compuesto, o profármaco o metabolito del mismo, el cual será obviamente incluido dentro del alcance de la invención aunque no específicamente descrito para ciertos compuestos actuales.

10 El término "profármaco" significa una forma farmacéuticamente aceptable de un derivado funcional de un compuesto de la invención (o una sal del mismo), en donde el profármaco puede ser: 1) un precursor relativamente activo el cual se convierte *in vivo* a un componente de profármaco activo; 2) un precursor relativamente inactivo el cual se convierte
15 *in vivo* a un componente de profármaco activo; o 3) un componente relativamente menos activo del compuesto que contribuye a actividad terapéuticamente biológica después llegar a estar disponible *in vivo* (es decir, como un metabolito). Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen en, por
20 ejemplo, "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

El término "metabolito" significa una forma farmacéuticamente aceptable de un derivado de metabolito de un compuesto de la invención (o sal del mismo), en donde el derivado es un componente relativamente menos

activo del compuesto que contribuye a actividad biológica terapéutica después de llegar a estar disponible *in vivo*.

La presente invención contempla compuestos de varios isómeros y mezclas de los mismos. El término "isómero" se refiere a compuestos que
5 tienen la misma posición y peso molecular pero difieren en propiedades físicas y/o química. Tales sustancias tienen el mismo número de y clase de átomos pero difieren en estructura. La diferencia estructural puede estar en la constitución (isómeros geométricos) o en la capacidad para rotar la luz plana o polarizada (estereoisómeros).

10 El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de idéntica constitución que difieren en el arreglo de sus átomos en espacios. Los enantiómeros y diastereómeros son estereoisómeros en donde un átomo de carbono asimétricamente sustituidos actúa como un centro quiral. El término "quiral" se refiere a una molécula que no es superpuesta en su imagen reflejada,
15 que implica la ausencia de un eje y un plano o centro de asimetría. El término "enantiómero" se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes reflejadas entre sí y no son superpuestas. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no se relacionan como imágenes reflejadas. Los símbolos "R" y "S" representa la configuración de sustituyentes al rededor de
20 átomos de carbono quirales. Los símbolos "R" y "S" denotan la configuración relativa de sustituyentes al rededor de átomos de carbono quirales.

El término "racemato" o "mezcla racémica", se refiere a un compuesto de cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en

donde el compuesto está desprovisto de actividad óptica. El término "actividad óptica" se refiere al grado al cual una molécula quiral o mezcla no racémica de moléculas quirales, rotan el plano de luz polarizada.

El término "isómero geométrico", se refiere a isómeros que
5 difieren en la orientación de átomos sustituyentes en relación a un enlace doble carbono-carbono, a un anillo cicloalquilo o en un sistema bicíclico puenteado. Los átomos sustituyentes (distintos de H), en cada lado de un enlace doble de carbono-carbono, pueden estar en una configuración E o Z. En la configuración "E" (lado opuesto) o "silla", los sustituyentes están en
10 lados opuestos en relación al enlace doble carbono-carbono; en la configuración "Z" (mismos lados) o "bote", los sustituyentes están orientados en el mismo lado en relación al enlace doble carbono-carbono. Los átomos sustituyentes (distintos de H), unidos a un anillo carbocíclico, pueden estar en una configuración cis o trans. En la configuración "cis", los sustituyentes están
15 en el mismo lado en relación al plano del anillo; en la configuración "trans", los sustituyentes están en lados opuestos en relación al plano del anillo. Los compuestos que tienen una mezcla de especies "cis" y "trans", son designados "cis/trans". Los átomos sustituyentes (distintos de H), unidos a un sistema bicíclico puenteado, pueden estar en una configuración "endo" o
20 "exo". En la configuración "endo", los sustituyentes se unen en un punto de puente (no una cabeza de puente), hacia el más largo de los dos puentes restantes; en la configuración "exo", los sustituyentes se unen en un punto de puente hacia el más pequeño de los dos puentes restantes.

Se entiende que los varios estereoisómeros sustituyentes, isómeros geométricos y mezclas de los mismos, usados para preparar compuestos de la presente invención, están ya sea comercialmente disponibles, pueden ser preparados sintéticamente de materiales de partida
 5 comercialmente disponibles, o pueden ser preparados como mezclas isoméricas y después obtenerse como isómeros resueltos usando técnicas bien conocidas por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica.

Las descripciones isoméricas "R", "S", "S*", "R*", "E", "Z", "cis", "trans", "exo" y "endo", son usadas como se describe en este documento, para
 10 indicar configuración(es) de átomo(s) con relación a un núcleo de molécula y están propuestos para ser usados como se define en la literatura (IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Sección E), *Pure App. Chem.*, 1976, 45: 13-30).

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados
 15 como isómeros individuales por ya sea síntesis específica del isómero o resueltos de una mezcla isomérica. Las técnicas convencionales de resolución incluyen, formar la base libre de cada isómero de un par isomérico usando una sal ópticamente activa (seguida, por cristalización fraccional y regeneración de la base libre), formando un éster o amida de cada uno de los
 20 isómeros de un par isomérico (seguido por separación cromatográfica y remoción del auxiliar quiral) o resolución de una mezcla isomérica de ya sea un material de partida o un producto final usando TLC preparativa (cromatografía de capa delgada) o una columna HPCL quiral.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y como tales, están propuestas para ser incluidas en el alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos); o
5 solventes orgánicos comunes, y tales también están propuestos para ser abarcados dentro del alcance de esta invención.

Durante cualquiera de los procedimientos para preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos reactivos o sensibles o cualquiera de las moléculas
10 relacionadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden ser removidos en una etapa
15 subsecuente conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Uso Terapéutico

Los receptores canabinoides CB1 y CB2, pertenecen a la familia del receptor acoplado a la proteína G (GPCR), una super-familia del receptor,
20 con un patrón distintivo de siete dominios de la transmembrana, los cuales inhiben los canales de calcio tipo N y/o adenilato ciclasa para inhibir los canales de calcio tipo Q. Los receptores CB1 están presentes en el SNC, predominantemente expresados en regiones del cerebro asociadas con la

memoria y movimiento, tal como el hipocampo (almacenamiento de memoria), cerebelo (coordinación de función motora, postura y balance), ganglio basal (control de movimiento), hipotálamo (regulación térmica, liberación neuroendócrina, apetito), médula espinal (nocicepción), corteza cerebral (émesis), y regiones periféricas tales como órganos linfoides (inmunidad innata y mediada celular), células del músculo suave vascular (presión sanguínea), tracto gastrointestinal (duodeno, íleo, y plexus mientéricos para control de émesis), células del músculo suave del pulmón (broncodilatación), cuerpos ciliares de los ojos (presión intraocular). Los receptores CB2 parecen ser principalmente expresados periféricamente en el tejido linfóide (inmunidad innata y mediada celular), terminales nerviosas periféricas (sistema nervioso periférico), células inmunes de los bazo (modulación del sistema inmune) y retina (presión intraocular) y en el CNS en ARNm de células del gránulo cerebelar (coordinación de la función motora). La evidencia farmacológica y fisiológica, también sugiere que pueden existir otros subtipos del receptor canabinoide que aún han sido clonados y caracterizados.

En donde la activación o inhibición de un receptor CB parece mediar varios síndromes, trastornos o enfermedades, las áreas potenciales de aplicación clínica incluyen, pero no se limitan a, control del apetito, regulación del metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con reducción del glaucoma, tratamiento de trastornos del humor y sociales tratamiento de trastornos relacionados con ataques apopléjicos, tratamiento para trastornos de abuso de sustancia, mejoramiento del aprendizaje, cognición y memoria,

control de contracción de órgano y espasmos musculares, tratamiento de trastornos respiratorios, tratamiento de actividad locomotora o trastornos de movimiento, tratamiento de trastornos inmunes y de inflamación, regulación del crecimiento celular, uso en manejo de dolor, uso como un agente neuroprotector y similares.

De este modo, los moduladores del receptor canabinoide, que incluyen los compuestos de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) de la presente invención, son útiles para tratar, aliviar o prevenir el síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor canabinoide, que incluye pero no se limita a, control del apetito, regulación del metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con el glaucoma, dolor, trastornos de humor y sociales, trastornos relacionados con ataques apopléjicos, trastornos por abuso de sustancia, trastornos de aprendizaje, cognición y/o memoria, trastornos respiratorios, trastornos de actividad locomotora, trastornos de movimiento, trastornos inmunes o trastornos de inflamación, control de contracción de órgano y espasmos musculares, mejoramiento del aprendizaje, cognición y/o memoria, regulación del crecimiento celular, proporcionando neuroprotección y similares.

La presente invención se dirige a un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor canabinoide, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

La presente invención se dirige a un método para tratar, aliviar o

prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor canabinoide en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (Ia), (Ib) o (Ic) o profármaco, metabolito o composición del mismo.

5 La presente invención se dirige a un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor canabinoide en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, un producto y/o terapia de combinación que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico.

10 La presente invención se dirige a un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor canabinoide en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, un producto y/o terapia de combinación que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (Ia), (Ib) ó (Ic) y un agente
15 terapéutico.

Los agentes terapéuticos contemplados para uso en un producto y/o terapia de combinación de la presente invención, incluyen un agente anticonvulsionante o un agente anticonceptivo. Los agentes anticonvulsionantes incluyen y no se limitan a, topiramato, análogos de
20 topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína y similares y mezclas o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables. Los agentes anticonceptivos incluyen, y no se limitan a, tales como anticonceptivos solamente de progestina y anticonceptivos que incluyen

tanto un componente de progestina como un componente de estrógeno. La invención además incluye una composición farmacéutica en donde el anticonceptivo es un anticonceptivo oral, y en donde el anticonceptivo adicionalmente incluye un componente de ácido fólico.

5 La invención también incluye un método de anticoncepción en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto una composición, en donde la composición comprende un anticonceptivo y un compuesto antagonista o agonista inverso del receptor CB1 de fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic), en donde la composición reduce la urgencia de fumar en el sujeto y/o
10 ayuda al sujeto en la pérdida de peso.

 La presente invención incluye moduladores del receptor canabinoide útiles para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor CB. La utilidad de un compuesto de la presente invención o composiciones del mismo como un modulador CB, se
15 puede determinar de conformidad con los métodos descritos en este documento. El alcance de tal uso incluye tratar, aliviar o prevenir una pluralidad de síndromes, trastornos o enfermedades mediadas por el receptor CB.

 La presente invención también se dirige a un método para tratar,
20 aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor CB en un sujeto en necesidad del mismo, en donde el síndrome, trastorno o enfermedad, está relacionada con el apetito, metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma, trastornos sociales y de

humor, ataques de apoplejía, abuso de sustancia, aprendizaje, cognición o memoria, contracción de órgano o espasmos musculares, trastornos respiratorios, actividad locomotora o trastornos de movimiento, trastornos de inflamación e inmunes, crecimiento celular no regulado, manejo de dolor,
5 neuroprotección y similares.

Un compuesto de fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic), para uso como un modulador del receptor CB incluye un compuesto que tiene una constante de inhibición media (IC₅₀) para la actividad de enlace al receptor CB, de entre aproximadamente 5 μM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
10 aproximadamente 1 μM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 800 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 200 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 100 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 80 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
15 aproximadamente 20 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 nM hasta aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic), para uso como un modulador del receptor CB de la invención incluye un compuesto que tiene
20 una un IC₅₀ agonista CB1 para la actividad de enlace agonista de entre aproximadamente 5 μM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 1 μM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 800 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre

aproximadamente 200 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 100 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 80 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 20 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
5 aproximadamente 10 nM hasta aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente
1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic), para uso como un
modulador del receptor CB de la invención, incluye un compuesto que tiene un
IC₅₀ antagonista CB1 para actividad de enlace antagonista CB1 de entre
10 aproximadamente 5 μ M hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 1 μ M hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 800 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 200 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 100 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
15 aproximadamente 80 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 20 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 10 nM hasta aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente
1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic) para uso como un
20 modulador del receptor CB de la invención, incluye un compuesto que tiene un
IC₅₀ agonista inverso CB1 para la actividad de enlace del agonista inverso
CB1 de entre aproximadamente 5 μ M hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 1 μ M hasta aproximadamente 0.01 nM; entre

aproximadamente 800 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 200 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 100 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 80 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
5 aproximadamente 20 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 10 nM hasta aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente
1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic) para uso como un
modulador del receptor CB de la invención, incluye un compuesto que tiene un
10 IC₅₀ agonista CB2 para la actividad de enlace agonista CB2 de entre
aproximadamente 5 μM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 1 μM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 800 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 200 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
15 aproximadamente 100 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 80 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 20 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 10 nM hasta aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente
1 nM.

20 Un compuesto de fórmulas (I); (Ia), (Ib) o (Ic) para uso como un
modulador del receptor CB de la invención, incluye un compuesto que tiene un
IC₅₀ antagonista CB2 para la actividad de enlace antagonista de entre
aproximadamente 5 μM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre

aproximadamente 1 μ M hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 800 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 200 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 100 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
5 aproximadamente 80 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 20 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 10 nM hasta aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente
1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic) para uso como un
10 modulador del receptor CB de la invención, incluye un compuesto que tiene un
IC₅₀ agonista inverso CB2 para la actividad de enlace agonista inverso CB2 de
entre aproximadamente 5 μ M hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 1 μ M hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 800 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
15 aproximadamente 200 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 100 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 80 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 20 nM hasta aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 10 nM hasta aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente
20 1 nM.

El término “receptor canabinoide” se refiere a cualquiera de los
conocidos o hasta ahora subtipos desconocidos de las clases de receptores
canabinoides que se pueden unir por un compuesto modulador canabinoide

de la presente invención; en particular, un receptor canabinoide seleccionado del grupo que consiste de un receptor CB1 y un receptor CB2. El término "modulador", además se refiere al uso de un compuesto de la invención como un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor CB.

5 La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor CB en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención o composición del mismo, en donde el receptor canabinoide es un receptor CB1
10 ó CB2; y, el compuesto es un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

 La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor CB en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al
15 sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con un agente terapéutico, tal como un anticonvulsionante o agente anticonceptivo o composición del mismo, en donde el receptor canabinoide es un receptor CB1 o CB2; y, el compuesto es un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

20 Se debe entender que los agentes anticonceptivos adecuados para uso en el producto y/o terapia de combinación, no están limitados a anticonceptivos orales, sino también incluyen otros anticonceptivos comúnmente disponibles, tales como aquellos que son administrados

trasdérmicamente, por inyección o vía implante.

Excepto como se especifica adicionalmente, "un producto y/o terapia de combinación", significa una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic) en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Las dosificaciones del compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos se ajustan cuando se combinan para lograr una cantidad efectiva.

El término "sujeto" como se usa en este documento, se refiere a un paciente, el cual puede ser animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, el cual ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimentación y está en riesgo de (o susceptible a) desarrollar un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor CB.

El término "administrar" es par ser interpretado de conformidad con los métodos de la presente invención. Tales métodos incluyen administrar terapéuticamente o profilácticamente, una cantidad efectiva de una composición o medicamento de la presente invención, a diferentes tiempos durante el curso de una terapia o concurrentemente como un producto en una forma de combinación.

Preferiblemente, puede ocurrir administración antes de la manifestación de síntomas característicos de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor CB, de manera tal que el síndrome, trastorno o enfermedad, se trata, alivia o previene o de otro modo retarda en su progreso. Los métodos de la presente invención son además entendidos

por abarcar todos los regimenes de tratamiento terapéutico o profiláctico usados por aquellos expertos en la técnica.

El término "cantidad efectiva", se refiere a tal cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en el sistema del tejido, animal o humano, que está siendo buscado por un investigador, veterinario, doctor médico u otro clínico, el cual incluye alivio de los síntomas del síndrome, trastorno o enfermedad a ser tratada. La cantidad efectiva de un compuesto de la invención es desde aproximadamente 0.001 mg/kg hasta aproximadamente 300 mg/kg/ día.

En donde la presente invención se dirige a la administración de una combinación de un compuesto de fórmula (I) y un anticonvulsionante o agente anticonceptivo, el término "cantidad efectiva", significa que la cantidad de la combinación de agentes se toma en conjunto, ya que el efecto combinado provoca la respuesta biológica o médica deseada.

Como aquellos expertos en la técnica apreciarán, las cantidades efectivas de los componentes que comprenden el producto de combinación, pueden ser independientemente optimizadas y combinadas para lograr un resultado sinérgico con ello, la patología se reduce más de lo que podría ser si los componentes del producto de combinación se usan solos.

Por ejemplo, la cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) y topiramato, podría ser la cantidad del compuesto de fórmula (I) y la cantidad de topiramato que cuando se toma en conjunto o secuencialmente, tiene un

efecto combinado que es efectivo. Además se reconocerá por un experto en la técnica, que en el caso de un producto y/o terapia de combinación con una cantidad efectiva, como en el ejemplo anterior, la cantidad del compuesto de fórmula (I) y/o la cantidad del anticonvulsionante (por ejemplo, topiramato),
5 individualmente puede o no puede ser efectiva.

En donde la presente invención se dirige a la administración de un producto y/o terapia de combinación, el presente método y el anticonvulsionante o agente anticonceptivo pueden ser co-administrados por cualquiera de los medios adecuados, simultáneamente, secuencialmente o en
10 composición farmacéutica única. En donde el(los) compuesto(s) presente(s) y los componentes del anticonvulsionante o agente anticonceptivo son administrados separadamente, el número de dosificaciones de cada compuesto(s) dadas por día, puede no ser necesariamente la misma, por ejemplo, en donde un compuesto puede tener una duración mayor de
15 actividad y por lo tanto, se administrará menos frecuentemente.

El(los) compuesto(s) de fórmula (I) y el(los) anticonvulsionante(s) o agente(s) anticonceptivos, se pueden administrar vía la misma o diferentes rutas de administración. El(los) compuesto(s) de fórmula (I) y el(los) anticonvulsionante(s) o agente(s) anticonceptivo(s) se pueden administrar vía
20 la misma o diferentes rutas de administración.

Ejemplos adecuados de métodos de administración son oralmente, intravenosa (iv), intramuscular (im), y subcutánea (sc). Los compuestos pueden también ser administrados directamente al sistema

nervioso incluyendo, pero no limitado a intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, Intratecal, intracisternal, intraespinal y/o rutas periespinales de administración por suministro vía agujas y/o catéteres Intracraneales o intravertebrales con o sin dispositivos de bombas.

- 5 El(los) compuesto(s) de fórmula (I) y el anticonvulsivante(s) o agente(s) anticonceptivo(s), se pueden administrar de conformidad con regímenes simultáneos o alternos, y al mismo o diferentes tiempos durante el curso de la terapia, concurrentemente en formas divididas o únicas.

- Las dosificaciones óptimas a ser administradas, pueden ser
10 fácilmente determinadas por aquellos expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la intensidad de la preparación y el avance de la condición de enfermedad. Además, factores asociados con el paciente particular a ser tratado, incluyen el sexo, edad, peso, dieta, tiempo de administración y enfermedades concomitantes del
15 paciente, resultarán en la necesidad de ajustar las dosificaciones.

El término "síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor CB", se refiere a síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con una respuesta biológica mediada por un receptor CB, de manera tal que existe una incomodidad o expectación de vida incrementada al organismo.

- 20 Los síndromes, trastornos o enfermedades mediados por el receptor CB1, pueden ocurrir en tanto animales como humanos e incluyen, síndromes, trastornos o enfermedades del apetito, metabolismo, diabetes, obesidad, presión intraocular asociada con glaucoma, social, humor, ataque

de apoplejía, abuso de sustancia, aprendizaje, cognición, memoria, contracción de órgano, espasmo muscular, respiratorio, actividad locomotora, movimiento, inmune, inflamación, crecimiento celular, dolor o neurodegenerativos.

- 5 Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el apetito incluyen, obesidad, condición de sobrepeso, anorexia, bulimia, caquexia, apetito desregulado y similares.

- Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con la obesidad incluyen, obesidad como un resultado de genética, dieta, volumen
10 de absorción de alimento, síndrome metabólico, trastorno o enfermedad, trastorno o enfermedad hipotálmica, edad, actividad reducida, distribución anormal de masa adiposa, distribución anormal de compartimiento adiposo y similares.

- Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el
15 metabolismo, incluyen síndrome metabólico, dislipidemia, presión sanguínea elevada, diabetes, sensibilidad o resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemias, hipertrigliceridemias, aterosclerosis, hepatomegalia, esteatosis, niveles anormales de aminotransferencia de alanina, inflamación, aterosclerosis y similares.

- 20 Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con la diabetes, incluyen disregulación de glucosa, resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensión, obesidad y similares.

La diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no dependiente de la insulina), es un trastorno metabólico (es decir, síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el metabolismo), en el cual, la disregulación de la glucosa y la resistencia a la insulina resultan en complicaciones médicas a largo plazo, crónicas, para tanto adolescentes como adultos, afectando los ojos, riñones, nervios y bazo sanguíneos y puede conducir a ceguera, enfermedad renal de etapa terminal, infarto al miocardio o amputación de extremidades y similares. La disregulación de glucosa incluye la capacidad para elaborar insulina suficiente (secreción anormal de insulina) y la incapacidad para efectivamente usar insulina (resistencia a la acción de la insulina en órganos y tejidos objetivos). Los individuos que sufren de diabetes mellitus tipo II, tienen una deficiencia de insulina relativa. Esto es, en tales individuos, los niveles de insulina del plasma son normales a altos en términos absolutos, aunque son inferiores que los predichos para el nivel de glucosa en el plasma que esta presente.

La diabetes mellitus tipo II, se caracteriza por los siguientes signos o síntomas clínicos: concentración de glucosa en el plasma persistentemente elevado o hiperglicemia; poliuria; polidipsia y/o polifagia; complicaciones microvasculares crónicas tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares tales como hiperlipidemia e hipertensión. Estas complicaciones micro y macro-vasculares, pueden conducir a ceguera, enfermedades renales de etapa termina, amputación de extremidades e infarto al miocardio.

Síndrome de Resistencia a la Insulina (IRS) (también referido como Síndrome X, Síndrome Metabólico o Síndrome Metabólico X), es un trastorno que presenta factores de riesgo para el desarrollo de diabetes Tipo II y enfermedades cardiovasculares que incluyen, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, dislipidemia (por ejemplo, triglicéridos elevados, colesterol HDL bajo y similares), hipertensión y obesidad.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el humor o sociales, incluyen depresión, ansiedad, psicosis, trastornos afectivos sociales o trastornos cognitivos y similares.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el abuso de sustancia, incluyen abuso de fármaco, abstinencia de fármaco, abuso de alcohol, abstinencia de alcohol, abstinencia de nicotina, abuso de cocaína, abstinencia de cocaína, abuso de heroína, abstinencia de heroína y similares.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el aprendizaje, cognición o memoria, incluyen pérdida o deterioro de memoria como un resultado de la edad, enfermedad, efectos colaterales de medicaciones (eventos adversos) y similares.

Síndromes, trastornos o enfermedades de espasmos musculares incluyen, esclerosis múltiple, parálisis cerebral y similares.

Síndromes, trastornos o enfermedades de la actividad y movimiento locomotor incluyen, apoplejía, enfermedad de Parkinson,

esclerosis múltiple, epilepsia y similares.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados, respiratorios incluyen, trastorno obstructivo pulmonar crónico, enfisema, asma, bronquitis y similares.

- 5 Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con la inflamación o inmunes incluyen, alergia, artritis reumatoide, dermatitis, enfermedad autoinmune, inmunodeficiencia, dolor neuropático crónico y similares.**

- 10 Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el crecimiento celular incluyen, proliferación de células de mamífero disreguladas, proliferación de células de cáncer de mama, proliferación de células de cáncer de próstata y similares.**

- 15 Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el dolor incluyen, dolor mediado por la trayectoria periférica y central, dolor de hueso y articulación, dolor asociado con los dolores de cabeza por migraña, dolor por cáncer, contracturas menstruales, dolor de parto y similares.**

- 20 Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados neurodegenerativos incluyen, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, epilepsia, daño bioquímico secundario o isquemia, colateral a lesión cerebral o craneal traumática, inflamación cerebral, lesión de ojos o apoplejía y similares.**

La presente invención también incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista del receptor canabinoide en un sujeto en necesidad del mismo, que

comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto del agonista canabinoide de la presente invención o una composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o
5 prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad, mediado por el agonista del receptor canabinoide en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto del agonista canabinoide de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsionante o composición del mismo.

10 La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista inverso del receptor canabinoide, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto del agonista inverso canabinoide de la presente invención o
15 composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista inverso del receptor canabinoide, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un
20 compuesto del agonista inverso canabinoide de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsionante o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o

prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista inverso del receptor canabinoide, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto del agonista inverso canabinoide de la presente invención, en un
5 producto y/o terapia de combinación con uno o más anticonceptivos o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el antagonista del receptor canabinoide, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende
10 la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto del antagonista canabinoide de la presente invención o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el antagonista del receptor canabinoide, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende
15 la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto del antagonista canabinoide de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsionante o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el antagonista del
20 receptor canabinoide, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto del antagonista canabinoide de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con uno o más

anticonceptivos o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista del receptor CB1, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa
5 de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto agonista CB1 de la presente invención o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista del receptor CB1, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa
10 de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto agonista CB1 de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsionante o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista inverso del receptor CB1, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la
15 etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto del agonista inverso CB1 de la presente invención o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista inverso del receptor CB1, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la
20 etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto del agonista inverso CB1 de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsionante o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista inverso del receptor CB1, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto del agonista inverso CB1 de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación, con uno o más anticonceptivos o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo o relacionado con la obesidad relacionado con el apetito, mediado por el agonista inverso del receptor CB1, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto del agonista inverso CB1 de la presente invención o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo o relacionado con la obesidad relacionado con el apetito, mediado por el agonista inverso del receptor CB1, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto del agonista inverso CB1 de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsionante o combinación del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo

o relacionado con la obesidad relacionado con el apetito, mediado por el agonista inverso del receptor CB1, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto del agonista inverso CB1 de la presente invención en un producto
5 y/o terapia de combinación con uno o más anticonceptivos o composición del mismo.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el apetito que incluyen, obesidad, condición de sobrepeso, anorexia, bulimia, caquexia, apetito desregulado y similares.

10 Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con la obesidad que incluyen, obesidad como un resultado de genética, dieta, volumen de absorción de alimento, síndrome metabólico, trastorno o enfermedad, trastorno o enfermedad hipotálmica, edad, actividad reducida, distribución anormal de masa adiposa, distribución anormal del
15 compartimiento adiposo y similares.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el metabolismo que incluyen, síndrome metabólico, dislipidemia, presión sanguínea elevada, diabetes, sensibilidad o resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemias, hipertrigliceridemias,
20 aterosclerosis, hepatomegalia, esteatosis, niveles anormales de aminotransferasa de alanina, inflamación, aterosclerosis y similares.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el antagonista del

receptor CB1 en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto antagonista CB1 de la presente invención o composición del mismo.

5 La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el antagonista del receptor CB1 en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto del antagonista CB1 de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsionante o composición del mismo.

10 La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el antagonista del receptor CB1 en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto del antagonista CB1 de la presente invención en un producto y/o terapia de
15 combinación con uno o más anticonceptivos o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir el síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el agonista del receptor CB2, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto agonista CB2
20 de la presente invención o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista del receptor CB2 en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa

de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto del agonista CB2 de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsionante o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o
5 prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el agonista inverso del receptor CB2 en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso CB2 de la presente invención o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o
10 prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista inverso del receptor CB2 en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto del agonista inverso CB2 de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsionante o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o
15 prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el antagonista del receptor CB2 en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto del antagonista CB2 de la presente invención o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o
20 prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el antagonista del receptor CB2 en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto del

antagonista CB2 de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsionante o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con diabetes, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con obesidad, o un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con aprendizaje, cognición o memoria, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con diabetes, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con obesidad, o un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con aprendizaje, cognición o memoria, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsionante o composición del mismo.

La presente invención incluye una composición farmacéutica o medicamento que comprende, una mezcla de un compuesto de la presente

invención y un portador farmacéuticamente aceptable opcional.

La presente invención incluye una composición o medicamento farmacéutico que comprende, una mezcla de dos o más compuestos de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable opcional.

5 La presente invención también incluye una composición o medicamento farmacéutico que comprende, una mezcla de un compuesto de fórmula (I), un anticonvulsionante y un portador farmacéuticamente aceptable.

Tales composiciones farmacéuticas son particularmente útiles para tratar un sujeto que sufre de un síndrome, trastorno o enfermedad
10 relacionada con el metabolismo, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el apetito, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con diabetes, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con obesidad, o síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con aprendizaje, cognición o memoria.

15 Los anticonvulsionantes útiles en los métodos y composiciones de la presente invención en combinación con un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), incluyen pero no se limitan a, topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína y similares y mezclas o sales de los mismos farmacéuticamente
20 aceptables.

El topiramato, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)- β -D-fructopiranososa, es actualmente comercializado para el tratamiento de ataques de apoplejía en pacientes con epilepsia parcial y ataques de apoplejía simples

y complejos, en pacientes con ataques de apoplejía primarios o secundarios generalizados en los Estados Unidos, Europa y la mayoría de otros mercados alrededor del mundo. El topiramato es actualmente disponible para la administración oral en tabletas redondas que contienen 25 mg, 100 mg ó 200 mg de agente activo, y tanto 15 mg como 25 mg de cápsulas para espolvorear para administración oral como capsulas completas o abiertas y espolvoreadas sobre alimentos blandos. La Patente Estadounidense No. 4,513,006, incorporada en este documento por referencia, describe topiramato y análogos de topiramato, su manufactura y uso para tratar epilepsia. Adicionalmente, el topiramato puede también ser elaborado por los procedimientos descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 5,242,942 y 5,384,327, las cuales se incorporan en este documento por referencia. El término "análogos de topiramato", como se usa en este documento, se refiere a los compuestos de sulfamato de fórmula (I), los cuales se describen en la Patente Estadounidense No. 4,513,006 (véase por ejemplo, columna 1, líneas 35-65 del documento U.S. 4,513,006).

Para uso en los métodos de la presente invención en combinación con un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), se puede administrar topiramato (o un análogo de topiramato), en la escala de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 1000 mg diariamente, preferiblemente en la escala de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 650 mg diariamente, más preferiblemente, en la escala de aproximadamente 15 hasta aproximadamente 325 mg una vez o dos veces diariamente.

La carbamazepina, 5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida, es un anticonvulsionante y analgésico específico para neuralgia trigeminal, disponible para administración oral como tabletas masticables de 100 mg, tabletas de 200 mg, tabletas XR (de liberación extendida) de 100, 200 y 400 mg, y como una suspensión de 100 mg/5 ml (cucharadita); Patente Estadounidense No. 2,948,718, en este documento incorporada por referencia en su totalidad, describe carbamazepina y sus métodos de uso.

Para uso en los métodos de la presente invención en combinación con un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), la carbamazepina se puede administrar en la escala de aproximadamente 200 hasta aproximadamente 1200 mg/día; preferiblemente, aproximadamente 400 mg/día.

El ácido valproico, ácido 2-propilpentanoico o ácido dipropilacético, son un agente antiepiléptico comercialmente disponible como cápsulas elásticas suaves que contienen 250 mg de ácido valproico, y como jarabe, contienen el equivalente de 250 mg de ácido valproico por 5 ml como la sal sódica. El ácido valproico y varias sales farmacéuticamente aceptables, se describen en la Patente Estadounidense No. 4,699,927, la cual se incorpora por referencia en este documento en su totalidad.

Para uso en los métodos de la presente invención en combinación con un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), el ácido valproico se puede administrar en la escala de aproximadamente 250 hasta aproximadamente 2500 mg/día; preferiblemente, aproximadamente 1000

mg/día.

La lamotrigina, 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, es un fármaco antiepléptico comercialmente disponible para administración oral como tabletas que contienen 25 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg de lamotrigina, y como tabletas dispersables masticables que contienen 2 mg, 5 mg ó 25 mg de lamotrigina. La lamotrigina y sus usos son descritas en la Patente Estadounidense No. 4,486,354, incorporada en este documento por referencia en su totalidad.

Para uso en los métodos de la presente invención en combinación con un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), la lamotrigina se puede administrar en la escala de aproximadamente 50 hasta aproximadamente 600 mg/día en una o dos dosis; preferiblemente, aproximadamente 200 hasta aproximadamente 400 mg/día; más preferiblemente, aproximadamente 200 mg/día.

La gabapentina ácido 1-(aminometil)ciclohexanacético, es comercialmente disponible para el tratamiento adyuntivo de epilepsia y para neuralgia postherpética en adultos, como cápsulas que contienen 100 mg, 300 mg, y 400 de gabapentina, tabletas revestidas de película que contienen 600 mg y 800 mg de gabapentina y una solución oral que contiene 250 mg/5 ml de gabapentina. La gabapentina y sus métodos de uso se describen en la Patente Estadounidense No. 4,024,175 y 4,087,544, en este documento incorporada por referencia en su totalidad.

Para uso en los métodos de la presente invención en

combinación con un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), la gabapentina se puede administrar en la escala de aproximadamente 300 hasta aproximadamente 3600 mg/día en dos a tres dosis divididas; preferiblemente, aproximadamente 300 hasta aproximadamente 1800 mg/día; más preferiblemente, aproximadamente 900 mg/día.

La Fenitoína sódica, sal sódica de 5,5-difenilhidantoína, es un anticonvulsionante, la cual es comercialmente disponible para administración oral como cápsulas que contienen 100 mg, 200 mg ó 300 mg de fenitoína sódica.

10 Para uso en los métodos de la presente invención en combinación con un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib) ó (Ic), la fenitoína sódica se puede administrar en la escala de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 500 mg/día; preferiblemente, aproximadamente 300 hasta aproximadamente 400 mg/día; más preferiblemente, aproximadamente 300
15 mg/día.

La presente invención también incluye una composición o medicamento farmacéutico que comprende, una mezcla de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), uno o más anticonceptivos y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 Los anticonceptivos adecuados para uso en un producto y/o terapia de combinación incluyen, por ejemplo, ORTHO CYCLEN®, ORTHO TRI-CYCLEN®, ORTHO TRI-CYCLEN LO®, y ORTHO EVRA®, todos disponibles de Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, NJ. Se debe

entender que los anticonceptivos adecuados para uso en la invención, abarcan aquellos anticonceptivos que incluyen un componente de ácido fólico.

El tabaquismo y/o obesidad, se han identificado como factores de riesgo en mujeres que toman anticonceptivos orales. Los antagonistas del receptor CB1 y agonistas inversos, se han encontrado ser agentes terapéuticos útiles para reducir la urgencia para fumar y para asistir pacientes con trastornos alimenticios para perder peso.

Por consiguiente, la invención además incluye un método para reducir los factores de riesgo asociados con el tabaquismo y/o obesidad para mujeres que toman anticonceptivos por co-administración con un anticonceptivo al menos uno de un compuesto antagonista del receptor CB1 y/agonista inverso del receptor CB1 de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic).

El uso de tales compuestos o una composición o medicamento farmacéutico del mismo, es para reducir el deseo a fumar y/o asistir en la pérdida de peso para pacientes que toman anticonceptivos.

El término "composición", se refiere a un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulta, directamente o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. La invención además comprende mezclar uno o más compuestos de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable; e, incluye aquellas composiciones que resultan de tal procedimiento. Los procedimientos contemplados incluyen técnicas farmacéuticas tanto

tradicionales como modernas.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden, alternativamente o en adición a un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), comprender una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de
5 fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) o un profármaco o metabolito farmacéuticamente activo de tal compuesto o sal, en una mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable.

El término "medicamento", se refiere a un producto para uso en el tratamiento, alivio o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad
10 mediada por el receptor canabinoide.

"Portador farmacéuticamente aceptable", significa entidades moleculares y composiciones que son de suficiente pureza y calidad para uso en la formulación de una composición de la invención y que, cuando se administra apropiadamente a un animal o un humano, no producen una
15 reacción adversa, alérgica u otra inconveniente.

Puesto que usos tanto clínicos como veterinarios son igualmente incluidos dentro del alcance de la presente invención, una formulación farmacéuticamente aceptable podría incluir una formulación de composición o medicamento para uso ya sea clínico o veterinario.

20 La presente invención incluye un procedimiento para elaborar la composición o medicamento que comprende mezclar cualquiera de los compuestos presentes y un portador farmacéuticamente aceptable e incluye aquellas composiciones o medicamentos que resultan de tal procedimiento.

Los procedimientos contemplados incluyen técnicas farmacéuticas tanto convencionales como no convencionales. Otros ejemplos incluyen una composición o medicamento que comprende una mezcla de al menos dos de los compuestos presentes en asociación con un portador farmacéuticamente
5 aceptable.

Las composiciones o medicamentos se pueden administrar en una amplia variedad de formas de unidad de dosificación dependiendo del método de administración; en donde tales métodos incluyen (sin limitación), oral, sublingual, nasal (inhalada o Insuflada), transdérmica, rectal, vaginal,
10 tópica (con o sin oclusión), intravenosa (bolo o infusión) o para inyección (intraperitonealmente, subcutáneamente, intramuscularmente, intratumoralmente o parenteralmente), usando una forma de dosificación adecuada bien conocida por aquellos de habilidad ordinaria en el área de administración farmacéutica. Por consiguiente, el término "unidad de
15 dosificación" o "forma de dosificación", se usan alternativamente para referirse a (sin limitación), una tableta, píldora, cápsula, solución, jarabe, elixir, emulsión, suspensión, supositorio, polvo, gránulo o solución estéril, emulsión o suspensión (para inyección de una ampolla o usando un dispositivo tal como un auto-inyector o para uso como un aerosol, rocío o gotas). Además,
20 la composición se puede proporcionar en una forma adecuada para administración semanalmente o mensualmente (por ejemplo, como una sal insoluble del compuesto activo (tal como la sal de decanoato), adaptada para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular).

En la preparación de una forma de dosificación, el ingrediente activo principal (tal como un compuesto de la presente invención o una sal, racemato, enantiómero o diastereómero del mismo farmacéuticamente aceptable), se mezcla opcionalmente con uno o más portadores farmacéuticos (tales como un almidón, azúcar, diluyente, agente de granulación, lubricante, deslizante, aglutinante, agente desintegrante y similares), uno o más excipientes farmacéuticos inertes (tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes, saborizantes, preservativos, agentes colorantes, jarabes y similares), uno o más ingredientes de tableteo convencional (tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, cualquiera de una variedad de gomas y similares) y un diluyente (tal como agua y similares), para formar una composición homogénea (con ello, el ingrediente activo es dispersado o suspendido uniformemente a través de la mezcla), el cual puede ser fácilmente subdividido en unidades de dosificación que contienen cantidades iguales de un compuesto de la presente invención.

Aglutinantes incluyen sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales (tales como glucosa, beta-lactosa y similares), endulzantes de maíz y gomas sintéticas y naturales (tales como acacia, tragacanto, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares). Los agentes desintegrantes incluyen sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Debido a la facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan una forma unitaria de dosificación oral ventajosa, en donde se emplean los portadores sólidos farmacéuticos. Si se desea, las tabletas pueden ser revestidas entéricas o revestidas con película o azúcar por técnicas estándares. Las tabletas también se pueden revestir o de otro modo, formar en compuestos para proporcionar un efecto terapéutico prolongado. Por ejemplo, la forma de dosificación puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, con ello, el componente externo está en la forma de una envoltura sobre el componente inerte. Los dos componentes pueden además, ser separados por una capa, la cual resiste la desintegración en el estómago (tal como una capa entérica) y permite al componente interno, pasar intacto en el duodeno o una capa, la cual retarda o sostiene la liberación. Se pueden usar una variedad de materiales de revestimiento o capas entéricas y no entéricas (tales como ácidos poliméricos, goma laca, alcohol cetílico, acetato de celulosa y similares) o combinaciones de los mismos.

Las formas líquidas en las cuales un compuesto de la presente invención se puede incorporar para administración oral incluyen (sin limitación), soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas o aceitosas (usando un agente de suspensión o dispersión de goma natural o sintético adecuado, tal como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina y similares), emulsiones saborizadas (usando un aceite

comestible adecuado tal como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní y similares), elixires y otras formas líquidas similares con una variedad de vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 5 Como también se conoce en la técnica, los compuestos pueden ser alternativamente administrados parenteralmente vía inyección. Para administración parenteral, soluciones estériles o suspensiones inyectables pueden ser vehículos parenterales, en donde los portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares, se pueden emplear. Las
- 10 soluciones estériles son un vehículo parenteral preferido. Las preparaciones isotónicas que contienen de manera general preservativos adecuados, se emplean cuando se desea la administración intravenosa. Una formulación parenteral puede consistir del ingrediente activo disuelto en o mezclado con un portador líquido inerte apropiado. Portadores líquidos aceptables
- 15 comprenden solventes acuosos y similares y otros ingredientes opcionales para ayudar en la solubilidad o preservación. Tales solventes acuosos incluyen agua estéril, solución ringer o una solución salina acuosa isotónica. Alternativamente, se puede emplear un aceite no volátil estéril como un agente solvente. Otros ingredientes opcionales incluyen aceites vegetales
- 20 (tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo y similares), solventes orgánicos (tales como solketal, glicerol, formilo y similares), preservativos, isotonizadores, solubilizadores, estabilizadores, agentes calmantes del dolor y similares. Se prepara una formulación

parenteral disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en el portador líquido, con ello, la unidad de dosificación final contiene desde 0.005 hasta 10% en peso del ingrediente activo.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar intranasalmente usando un vehículo intranasal adecuado. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar tópicamente usando un vehículo transdérmico tópico adecuado o parche transdérmico. La administración vía un sistema de suministro transdérmico requiere un régimen de dosificación continuo en lugar de intermitente.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar vía una composición de liberación lenta o disolución rápida, en donde la composición incluye un portador de liberación lenta o disolución rápida biodegradable (tal como un portador polímero y similares) y un compuesto de la invención. Los portadores de liberación lenta o disolución rápida son bien conocidos en la técnica y se usan para formar complejos que capturan en estos, un compuesto(s) y ya sea se degradan/disuelven rápidamente o lentamente en un ambiente adecuado (por ejemplo, acuoso, ácido, básico, etc.). Tales partículas son útiles debido a que se degradan/disuelven en los fluidos corporales y liberan el(los) compuesto(s) activo(s) en estos. El tamaño de partícula de un compuesto de la presente invención, portador o excipiente usado en tal composición, se puede ajustar óptimamente usando técnicas conocidas por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica.

La presente invención incluye una composición de un compuesto presente o profármaco del mismo, presente en una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva, necesaria para el alivio sintomático a un sujeto en necesidad del mismo. Una cantidad efectiva profilácticamente o
5 terapéuticamente de un compuesto o profármaco presente del mismo, puede variar desde aproximadamente 0.01 ng hasta aproximadamente 1 g y puede ser constituido en cualquier forma adecuada para el método de administración y régimen seleccionado para el sujeto.

Dependiendo del sujeto y enfermedad a ser tratada, la cantidad
10 efectiva profilácticamente o terapéuticamente para una persona de peso corporal promedio desde aproximadamente 70 kg por día, puede variar desde aproximadamente 0.01 $\mu\text{g/kg}$ hasta aproximadamente 300 mg/kg; desde aproximadamente 0.1 $\mu\text{g/kg}$ hasta aproximadamente 200 mg/kg; desde aproximadamente 0.5 $\mu\text{g/kg}$ hasta aproximadamente 100 mg/kg; o, desde
15 aproximadamente 1 $\mu\text{g/kg}$ hasta aproximadamente 50 mg/kg.

Una cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva y método y régimen de administración, puede ser fácilmente determinada por aquellos expertos en la técnica, y variará dependiendo de los factores asociados con el paciente particular a ser tratado (edad, peso, dieta y tiempo
20 de administración), la severidad de condición a ser tratada, el compuesto y unidad de dosificación a ser empleada, el modo de administración y la potencia de la preparación.

La(s) unidad(es) de dosificación se pueden administrar para

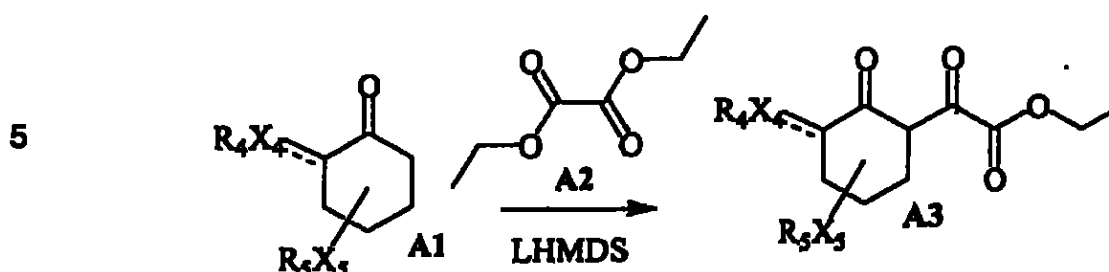
lograr la cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva en un régimen desde aproximadamente una vez por día hasta aproximadamente 5 veces por día. La unidad de dosificación preferida para administración oral es una tableta que contiene 0.01, 0.015, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 5 100, 150, 200, 250 ó 500 mg del ingrediente activo.

Métodos sintéticos

Los compuestos representativos de la presente invención, se pueden sintetizar de conformidad con los esquemas sintéticos generales descritos abajo y se ilustran más particularmente en los ejemplos sintéticos 10 específicos siguientes. Los esquemas generales y ejemplos específicos, se ofrecen por medio de ilustración; la invención no se debe construir para ser limitada por las reacciones químicas y condiciones expresadas. Los métodos para preparar los varios materiales de partida usados en los esquemas y 15 ejemplos, están también dentro de la habilidad de las personas expertas en la técnica. No se han hecho intentos para optimizar los rendimientos obtenidos en cualquiera de las reacciones de ejemplo. Un experto en la técnica podrá saber como incrementar tales rendimientos a través de las variaciones de rutina en tiempos, temperaturas, solventes y/o reactivos de reacción.

20 Los términos usados en la descripción de la invención, son comúnmente usados y conocidos por aquellos expertos en la técnica. Cuando se usa en este documento, las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

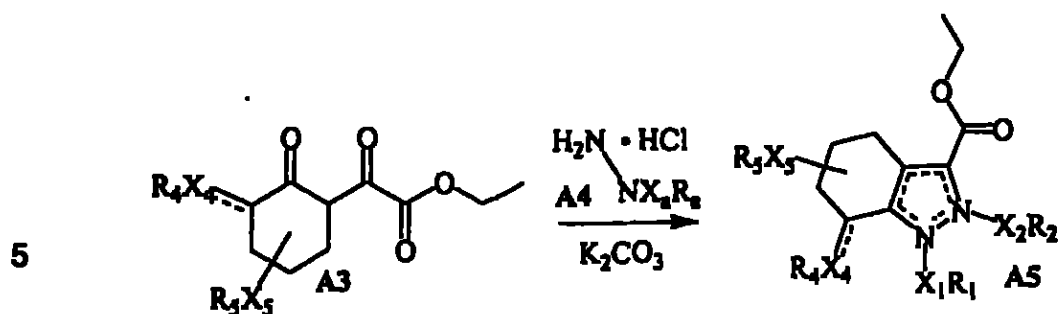
	Boc	terc-butoxicarbonilo
	Comp	compuesto
	DMF	N,N-dimetilformamida
	EtOAc	acetato de etilo
5	Et₂O	éter anhidro
	KOH	hidróxido de potasio
	LHMDS	hexametildisilano de litio
	LiOH	hidróxido de litio
	min/hr(s)/d(s)/pf	minuto/hora(s)/día(s)/punto de fusión
10	N₂	nitrógeno
	TA/ta/t.a.	temperatura ambiente
	TEA o Et₃N	trietilamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
15	Excepto en donde se indica, todos los reactivos, solventes y materiales de partida son comercialmente disponibles y se usan sin purificación adicional. En donde se usa un componente particular o pieza de equipo, los cuales también son comercialmente disponibles.	

ESQUEMA A**Síntesis de Compuestos de Tetrahidro-Indazol**

Una ciclohexanona opcionalmente sustituida Compuesto A1 en solución (con uno o más de Et₂O, THF y similares), es rápidamente agregada a una solución de reactivo (que contiene una mezcla de LHMDS y similares, en uno o más de Et₂O o THF y similares) a una temperatura de aproximadamente -78°C por aproximadamente 40 minutos. Se agregó entonces éster di-etílico del ácido oxálico opcionalmente sustituido, Compuesto A2 en solución (con Et₂O y similares), a la mezcla del Compuesto A1.

La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -78°C por aproximadamente 1 hora, después se dejó calentar a t.a. durante un periodo de tiempo de 12 horas adicionales. La reacción se apagó (usando NH₄Cl saturad, HCl 1N y similares) y la capa orgánica se extrajo (con uno o más de EtOAc, Et₂O y similares) y se lavó (con salmuera y similares), después se separó y secó (con sulfato de sodio anhidro y similares). El extracto se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar un éster alquilo del ácido oxo-(2-oxo-ciclohexil)-acético opcionalmente sustituido, Compuesto A3, como un producto

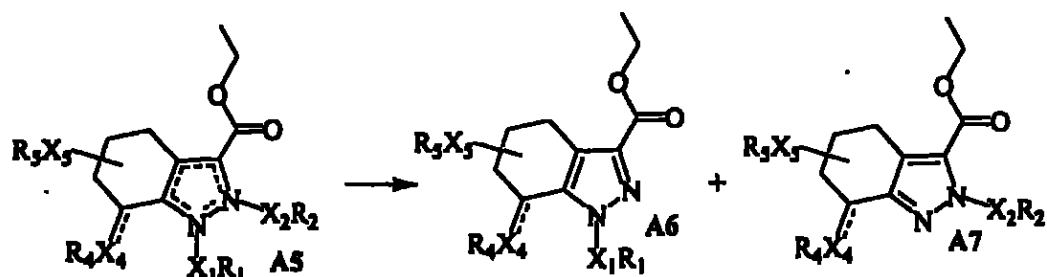
crudo usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.



Se agregó clorhidrato de hidrazina sustituida Compuesto A4 y K_2CO_3 (carbonato de potasio) al Compuesto A3 en solución (con uno o más de MeOH, EtOH, CH_2Cl_2 y similares) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, después se concentró y diluyó (con uno o más de agua, EtOAc (acetato de etilo) y similares). La capa orgánica se lavó, se separó y se secó, después se filtró y concentró *in vacuo* para dar un producto crudo del Compuesto A5 como una mezcla de isómeros, en donde está presente una mezcla de isómeros X_1R_1 y X_2R_2 . La porción sustituyente X_2R_2 en el Compuesto A4, representa la posibilidad que, después de la separación, el grupo amino sustituido se puede encontrar ya sea en la posición N^1 como X_1R_1 o en la posición N^2 como X_2R_2 .

El clorhidrato de hidrazina o diclorhidrato Compuesto A4, se puede convertir a la base libre por métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica. En los ejemplos de la presente invención, la base libre se prepara ya sea *in situ* (como se conoce por propósitos ilustrativos en este Esquema) o separadamente (entonces agregado a la mezcla de reacción), por reacción con K_2CO_3 .

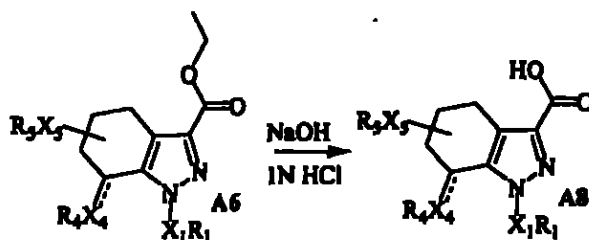
Como se ilustra en este Esquema, el Compuesto A4 se puede además, sustituir con una variedad de sustituyentes X_aR_a (como se define previamente en este documento). En muchos casos, la hidrazina sustituida Compuesto A4, es comercialmente disponible. Cuando no es comercialmente disponible, se puede preparar un compuesto A4 particularmente sustituido por métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica. Más específicamente, una porción X_aR_a sustituyente halogenada, se hace reaccionar con una solución de hidrato de hidrazina a reflujo, y se usa sin purificación adicional como el Compuesto A4 (como se describe más completamente en el Ejemplo 3).



15

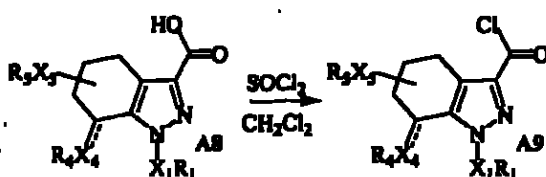
La mezcla isomérica Compuesto A5, se separa vía cromatografía instantánea (eluida con una mezcla de solvente adecuado tal como EtOAc:hexano al 20% ó 30% y similares), para proporcionar un isómero mayor purificado A6 y un isómero menor Compuesto A7. El isómero mayor Compuesto A6, es sustituido en la posición N¹ con X_1R_1 (X_2R_2 es necesariamente ausente). El isómero menor Compuesto A7, es sustituido en la posición N² con X_2R_2 (en donde X_1R_1 está ausente).

20



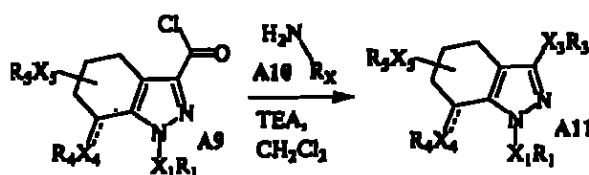
- 5 El isómero mayor separado Compuesto A6, se trata con una solución de reactivo (tal como una mezcla de NaOH en un solvente tal como THF o agua y similares) y se agita durante la noche. La reacción se apaga y extrae con un solvente (tal como CH₂Cl₂, EtOAc, y similares). La capa orgánica se seca, filtra y concentra *in vacuo* para dar el Compuesto A8.

10



- Un reactivo (tal como SOCl₂ (cloruro de tionilo) y similares) en un solvente (tal como CH₂Cl₂ y similares), se agrega al compuesto A8 a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno inerte. La mezcla de reacción se agita a temperatura de reflujo por aproximadamente 15 min, entonces se concentra *in vacuo* para proporcionar el intermediario de cloruro ácido correspondiente Compuesto A9.

20



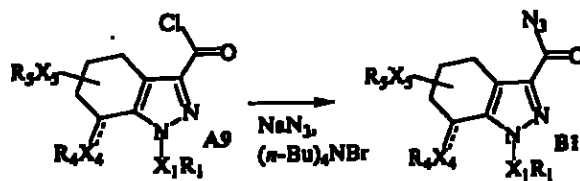
Compuesto A9 (opcionalmente en solución con TEA (triethylamina) y similares, se agrega a una solución de una amina sustituida Compuesto A10 (en un solvente tal como CH_2Cl_2 y similares) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno inerte.

5 En general, el Compuesto A10 es una amina sustituida comercialmente disponible. Cuando no está comercialmente disponible, se puede preparar una amina particularmente sustituida Compuesto A10, por los métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica.

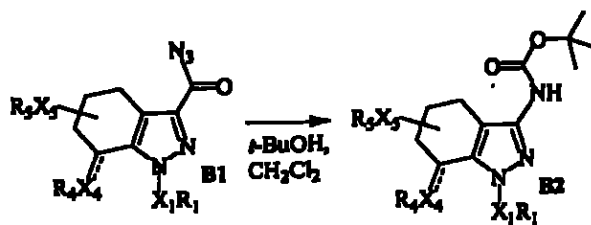
La mezcla del Compuesto A9/A10 se agita a aproximadamente
10 t.a. por un periodo de tiempo, después se diluye (con una mezcla de agua y CH_2Cl_2 y similares). La capa orgánica se separa y seca, después se filtra y concentra *in vacuo* para proporcionar un producto crudo. El producto se purifica vía cromatografía instantánea (eluido con una mezcla de solvente tal como EtOAc en hexanos al 20% ó 30%), para proporcionar un Compuesto
15 A11 objetivo.

Para propósitos de ilustración en este Esquema, la porción
sustituyente X_3R_3 Compuesto A11, incorpora la porción $\text{C}(\text{O})$ del sustituyente
 C^3 del Compuesto A9 y la porción $-\text{NH}-$ del Compuesto A10, en donde X_3 está
ausente y R_3 es ya sea $-(\text{R}_6)\text{C}(\text{O})\text{Z}_1\text{R}_7$ ó $-(\text{R}_6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{9a})\text{Z}_2\text{R}_9$, y en donde R_6
20 está ausente.

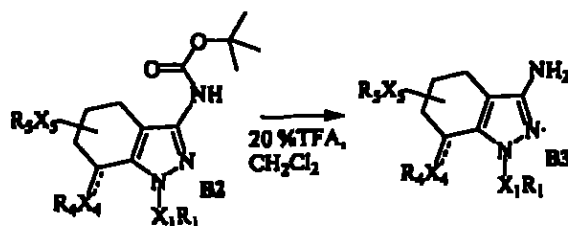
ESQUEMA B



Se agregó una cantidad catalítica de bromuro de tetrabutilamonio ((*n*-Bu)₄NBr) a una solución del Compuesto A9 (en un solvente tal como DCE (dicloroetano) y similares) a 0°C. Se agregó una solución saturada de NaN₃ (azida de sodio) (en agua) por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó por aproximadamente 0.5 horas, después se diluyó (con uno o más de agua fría, CH₂Cl₂ y similares). La capa orgánica se lavó (con uno o más de agua, salmuera y similares) y se secó (usando sulfato de sodio), después se filtró y concentró para dar una azida Compuesto B1.

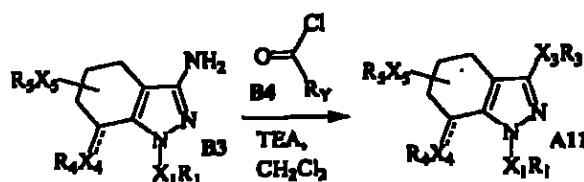


Se agregó *t*-BuOH (*tert*-butanol) a una solución del Compuesto B1 (en un solvente tal como CH₂Cl₂ y similares) y la mezcla se sometió a reflujo por aproximadamente 48 horas. El producto de reacción se concentró y purificó vía columna en gel de sílice (eluido con una mezcla de solvente tal como EtOAc en hexano al 10%) para dar una amina Boc-prottegida Compuesto B2.



Se agregó TFA a una solución del Compuesto B2 (en un solvente tal como CH_2Cl_2 y similares) y la mezcla se agitó durante la noche. El producto de reacción se concentró y el residuo se disolvió (en un solvente tal como CH_2Cl_2 y similares) y se lavó (con uno o más de NaOH 1N, agua y similares) y se secó (usando sulfato de sodio), después se filtró y concentró para dar una amina Compuesto B3.

10



El compuesto B3 (opcionalmente en solución con TEA y similares) se agregó a una solución de una amina sustituida Compuesto B4 (en un solvente tal como CH_2Cl_2 y similares) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno inerte. La mezcla se agitó a t.a. por aproximadamente 4 horas, después se concentró y purificó vía columna de gel de sílice purificada (eluida con una mezcla de solvente tal como EtOAc en hexano al 15%, 20% ó 30%) para proporcionar el Compuesto A11 objetivo.

Para propósitos de ilustración en este Esquema, la porción sustituyente X_3R_3 Compuesto A11, incorpora la porción NH del sustituyente C^3 del Compuesto B3 y la porción $\text{R}_3\text{C}(\text{O})$ del Compuesto B4, en donde X_3 es un $-\text{NH}-$ y R_3 es ya sea $-(\text{R}_6)\text{C}(\text{O})\text{Z}\text{R}_7$, $-\text{SO}_2(\text{NR}_6)\text{R}_{8a}$, ó $-(\text{R}_6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{8a})\text{Z}_2\text{R}_9$, y en donde R_6 está ausente.

Los ejemplos sintéticos que siguen en este documento, describen más completamente la preparación de compuestos particulares incluidos dentro del alcance de la presente invención.

5

EJEMPLO 1

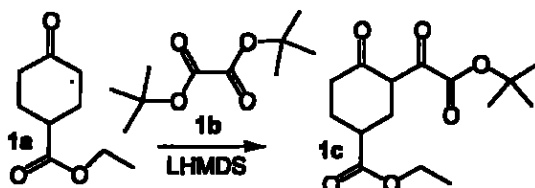
Ester etílico del ácido (5S)-3-(adamantan-2-ilcarbamoyl)-1-ciclohexil-

4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-carboxílico (Comp. 208)

Ester etílico del ácido (5R)-3-(adamantan-2-ilcarbamoyl)-1-ciclohexil-

4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-carboxílico (Comp. 209)

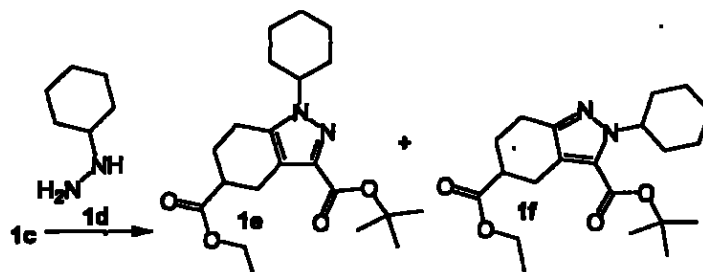
10



Se agregó éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexancarboxílico

15 Compuesto 1a (3.4 g, 0.02 mol), a LHMDS (20 ml, 1M en THF, 0.02 mol) en THF (15 ml) a aproximadamente -78°C bajo N₂ y se agitó a -78°C por 40 minutos. Después, se transfirió éster di-terc-butílico del ácido oxálico Compuesto 1b (4.04 g, 0.02 mol) en THF (15 ml) en la mezcla vía cánula. La mezcla se agitó por 1 hora a -78°C y 2 horas a t.a. La reacción se apagó con

20 NH₄Cl saturado y el producto se concentró *in vacuo*, después se extrajo usando EtOAc (30 ml). Se evaporó EtOAc para proporcionar un éster etílico del ácido 3-terc-butoxioxalil-4-oxo-ciclohexancarboxílico Compuesto 1c (5.0 g), el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



5 El Compuesto 1c crudo (2.98 g), se agitó con clorhidrato de ciclohexil hidrazina Compuesto 1d (1.51 g, 0.01 mol) y K_2CO_3 (0.69 g, 0.005 mol) en CH_2Cl_2 (30 ml) bajo N_2 a t.a. durante la noche y después se lavó con agua. El producto crudo fue cromatográficamente purificado (eluido con EtOAc en hexano al 30%) para proporcionar una mezcla de un isómero mayor

10 Compuesto 1e (2.5 g, 66.5% de rendimiento del Compuesto 1a) y un isómero menor Compuesto 1f (0.3 g, 8.0% rendimiento del Compuesto 1a).

Compuesto 1e: EM m/z 377 ($M+H$)⁺;

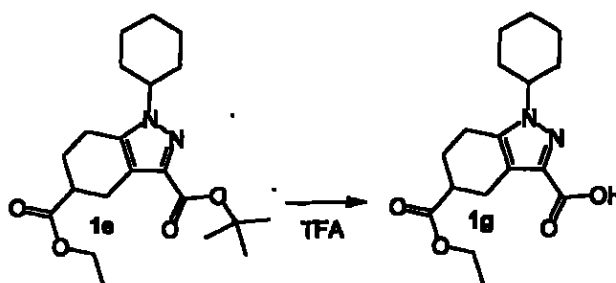
1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 4.18 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.95 (1H, m), 3.14 (1H, m), 2.82 (2H, m), 2.63 (2H, m), 2.21 (1H, m), 1.89 (6H, m), 1.66

15 (1H, m), 1.58 (9H, s), 1.29 (4H, m), 1.28 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

Compuesto 1f: EM m/z 377 ($M+H$)⁺;

1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 5.02 (1H, m), 4.16 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.09 (1H, m), 2.82 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.21 (1H, m), 1.91 (6H, m), 1.69 (1H, m), 1.58 (9H, s), 1.25-1.45 (4H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

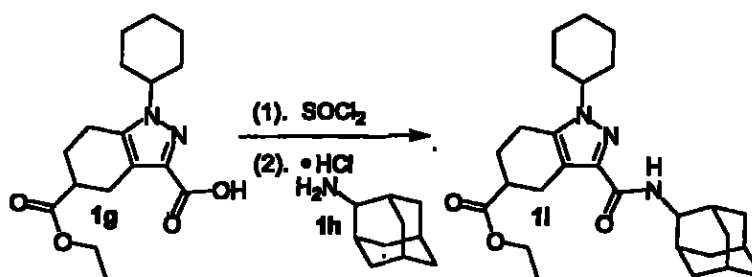
20



El isómero mayor separado Compuesto 1e (4.2 g, 11.16 mMol), se trató con solución de TFA/CH₂Cl₂ al 50% (20 ml) durante aproximadamente un periodo de 8 horas (durante la noche). El solvente se evaporó y el residuo se lavó con CH₂Cl₂ para dar éster 5-etílico del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3,5-dicarboxílico Compuesto 1g (3.6 g, 100% de rendimiento) como un sólido.

Compuesto 1g: EM *m/z* 321 (M+H)⁺; 343 (M+Na)⁺;

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4.23 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.13 (1H, m), 3.19 (1H, m), 2.85 (4H, m), 2.3 (1H, m), 1.92 (6H, m), 1.72 (1H, m), 1.32 (7H, m).



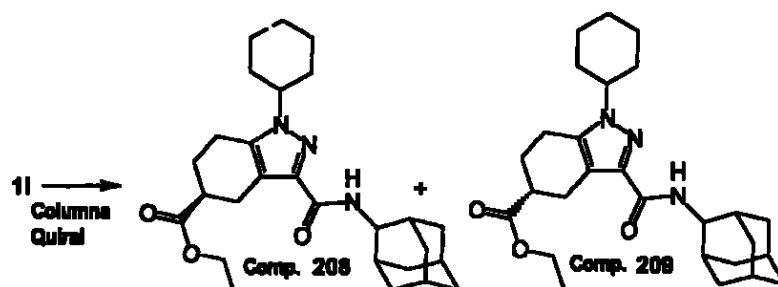
15

El Compuesto 1g (3.6 g, 11.2 mMol), se hizo reaccionar con cloruro de tionilo (14 ml, 190 mMol) y se sometió a reflujo por aproximadamente 15 minutos para formar un intermediario de cloruro ácido. El intermediario además se hizo reaccionar con un clorhidrato de 2-adamantanamina Compuesto 1h (2.09 gms, 11.16 mMol) en CH₂Cl₂. El producto crudo proporcionado fue cromatográficamente purificado (eluido con EtOAc al 30% en hexano) para proporcionar un éster etílico del ácido 3-(adamantan-2-ilcarbamoil)-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-

20

carboxílico Compuesto 1i (3.2 g, 63% de rendimiento) como un racemato sólido.

5



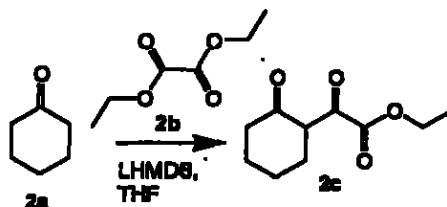
El Compuesto 1i racémico fue enantioméricamente separado vía
10 cromatografía en columna quiral (eluido con hexano al 90% en IPA), para
proporcionar un (S)-enantiómero Compuesto 208 y un (R)-enantiómero
Compuesto 209.

EM m/z 454 ($M+H$)⁺, 476 ($M+Na$)⁺; IR (KBr): 3419, 2908, 1732,
1668 cm^{-1} ;

15 ¹H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.25 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.22 (1H,
m), 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.91 (1H, m), 3.32 (1H, dd, J = 16.4, 5.3 Hz), 2.83
(2H, m), 2.63 (2H, m), 2.20 (1H, m), 1.88 (23H, m), 1.32 (2H, m), 1.25 (3H, t, J
= 7.1 Hz) ; ¹³C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 175.5, 162.8, 141.5, 138.3, 116.6,
60.8, 58.7, 52.9, 40.4, 38.0, 37.6, 33.0, 32.9, 32.54, 32.51, 32.47, 27.7, 27.6,
20 25.9, 25.5, 25.3, 24.9, 21.1, 14.6; Anal. Calcd para $C_{27}H_{39}N_3O_3$: C, 71.49; H,
8.67; N, 9.26. Encontrado: C, 71.32; H, 8.77; N, 9.07.

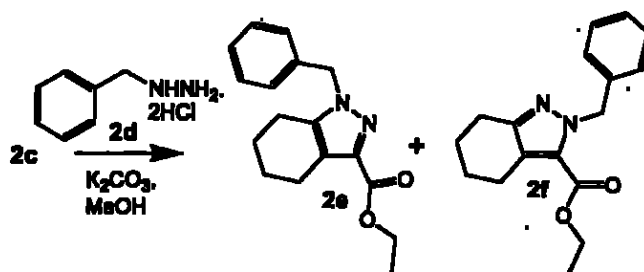
EJEMPLO 2**(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2.11)-amida del ácido 1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. 194)**

5



Se agregó ciclohexanona Compuesto 2a (20.54 g, 0.25 mol) en Et₂O (100 ml) , a una solución de LHMDS (250 ml, 0.25 mol) en Et₂O (400 ml) a -78°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se mantuvo a -78°C y se agitó por 60 minutos. Se agregó dietiloxilato Compuesto 2b (36.53 g, 0.25 mMol) en Et₂O (100 ml) a la mezcla, la cual se agitó a -78°C por 1 hora. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. durante 3 horas y la reacción se apagó con HCl 1N (150 ml). La capa orgánica se extrajo con Et₂O (200 ml), se lavó con salmuera y se separó, después se secó con sulfato de sodio anhidro, filtró y concentró *in vacuo* para dar 48.50 g, 95% de éster etílico del ácido oxo-(2-oxo-ciclohexil)-acético Compuesto 2c, como un sólido amarillo. El compuesto 2c se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

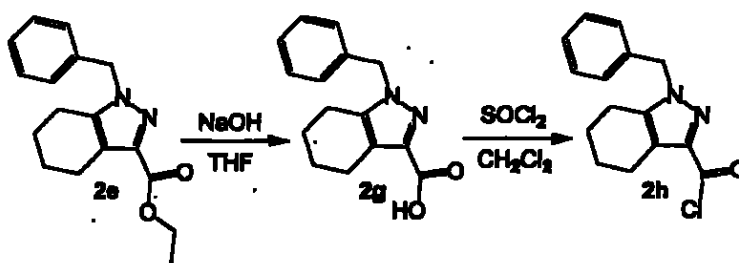


Se agregó diclorhidrato de benzilhidrazina Compuesto 2d (1.75 g, 9.0 mMol) y K_2CO_3 (2.77 g, 19.5 mMol) a una solución del Compuesto 2c (1.88 g, 8.85 mMol) en MeOH (50 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla heterogénea resultante se agitó durante la noche.

5 La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se diluyó con H_2O (100 ml) y EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró *in vacuo* para proporcionar un producto como un aceite crudo. La purificación por cromatografía instantánea (eluida con EtOAc al 20% en hexano), proporcionó un isómero

10 mayor del éster etílico del ácido 1-bencil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxílico Compuesto 2e (1.51 g, 60%) y un isómero menor del éster etílico del ácido 2-bencil-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-carboxílico Compuesto 2f como un aceite incoloro.

15

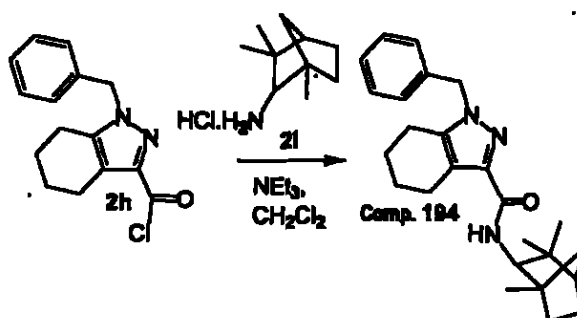


Se agregó NaOH 1N (10 ml) al Compuesto 2e (0.30 g, 1.05 mMol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó por 30 horas, se acidificó a pH 2 con HCl 1N y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, después se filtró y concentró *in vacuo* para proporcionar ácido 1-bencil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-

20

carboxílico Compuesto 2g (0.190 g, 70%) como un sólido blanco. Se agregó cloruro de tionilo (0.17 g, 0.39 mMol) a una solución del ácido carboxílico Compuesto 2g (0.15 g, 0.55 mMol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 . La reacción se agitó por 3 horas y se concentró *in vacuo* para proporcionar el cloruro ácido correspondiente Compuesto 2h en rendimiento cuantitativo.

10



15

Se agregaron NEt_3 (triethylamina) (0.10 g, 0.98 mMol) y cloruro ácido Compuesto 2h (0.17 g, 0.39 mMol) a una solución de clorhidrato de 1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamina Compuesto 2i (0.071 g, 0.39 mMol) (preparado de L(-)-fencona comercialmente disponible, como se describe en Suchocki JA; May EL; Martin TJ; Clifford G; Martin, BR, *J. Med Chem.*, 1991, 34, 1003) en CH_2Cl_2 (100 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 .

La reacción se agitó a t.a. por 3 horas, después se diluyó con agua (10 ml) y CH_2Cl_2 (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró *in vacuo* para proporcionar un aceite crudo. La purificación por cromatografía en columna (eluida con EtOAc al 20% en hexanos), proporcionó el Compuesto 194 (0.09 g, 41%) como un

20

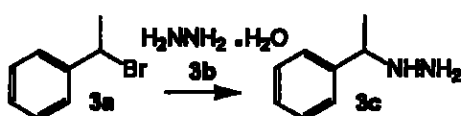
sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.14-7.09 (m, 2H), 7.03-6.99 (d, $J=12$ Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.76-3.72 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 7H), 1.55-1.42 (m, 2H), 1.24-1.28 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). EM m/z 392 (M^+).

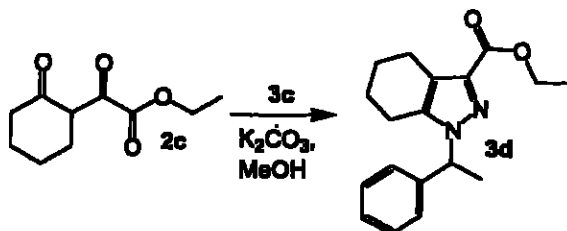
EJEMPLO 3

1/[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido 1-(1-fenil-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. 249)

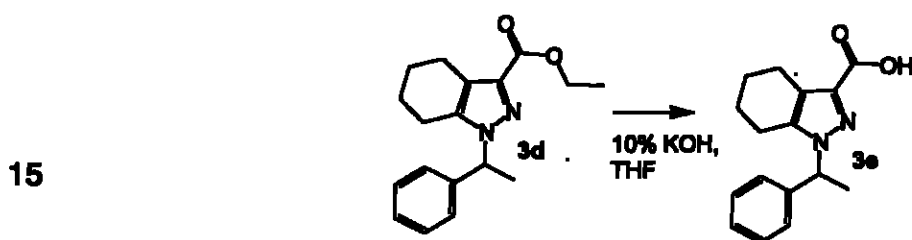
10



Se agregó 1-bromoetilbenceno Compuesto 3a (8.0 ml, 58.0 mMol) a una solución de hidrato de hidrazina Compuesto 3b (20 ml) en THF (80 ml), la cual entonces se calentó a reflujo por 8 horas. El solvente se removi6 *in vacuo* y se agregó Et_2O (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se removi6 *in vacuo* para proporcionar (1-fenil-etil)-hidrazina. Compuesto 3c como un aceite pálido (5.8 g), usado en la siguiente etapa sin purificación. EM m/z 137 ($\text{M}+\text{H}$, 70%), 105 ($\text{M}-\text{NHNH}_2$, 100%).

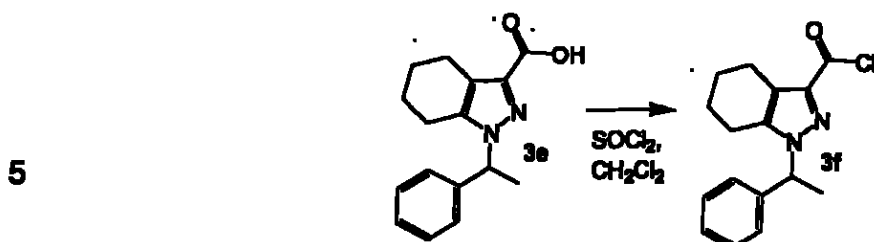


5 Se agregó éster etílico del ácido oxo-(2-oxo-ciclohexil)-acético
 Compuesto 2c (3.97 g, 20.0 mMol) a una solución que contiene el Compuesto
 3c crudo (5.8 g, 29.0 mMol) y K_2CO_3 (0.2 g) en MeOH (40 ml). La suspensión
 se agitó a t.a. por 48 horas. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se
 extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, después
 10 se separó y secó sobre Na_2SO_4 para proporcionar el Compuesto 3d como un
 aceite rojo (4.6 g), usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM
 m/z 321 (M+Na, 100%).



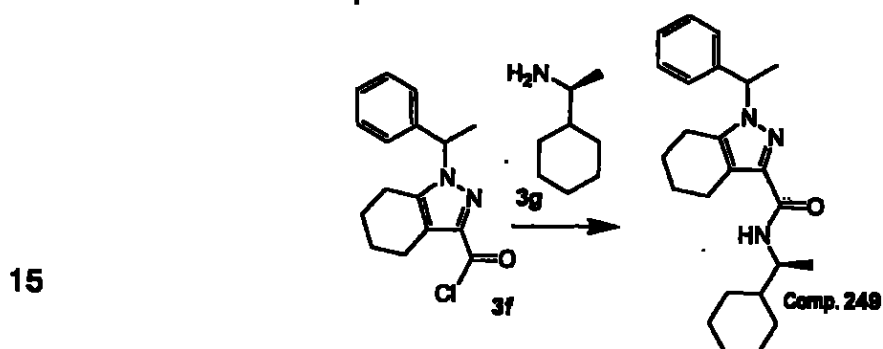
15 Se disolvió el Compuesto 3d en solución de KOH (5.6 g, 100
 mMol) en THF (40 ml) y agua (60 ml). La solución resultante se agitó a t.a. por
 12 horas, seguida por remoción del THF *in vacuo*. La solución acuosa se
 extrajo con Et_2O para remover impurezas. La capa acuosa entonces se
 20 acidificó con HCl 6N y se extrajo con Et_2O (2 x 50 ml). La capa orgánica se
 separó y se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se removió *in vacuo* para
 proporcionar ácido 1-(1-fenil-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico

Compuesto 3e como un sólido amarillo pálido. EM m/z (modo +ve) 293 (M+Na, 100%), EM m/z (modo -ve) 269 (M+H, 100%).



Se disolvió el Compuesto 3e (2.0 g, 7.4 mMol) en CH_2Cl_2 (15 ml) y se trató con SOCl_2 (8.0g). La solución resultante se calentó a reflujo por 3 horas, seguida por remoción del solvente *in vacuo* para proporcionar cloruro de 1-(1-fenil-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonilo Compuesto 3f como un aceite amarillo parduzco.

10



Se agregó una solución del Compuesto 3f (0.06 g, 0.2 mMol) en CH_2Cl_2 (1 ml), a una solución comercialmente disponible de (S)-1-ciclohexil-etilamina Compuesto 3g (0.03 ml. 0.18 mMol) en CH_2Cl_2 (2 ml) y trietilamina (0.1 ml, 0.8 mMol) a 0°C . La suspensión resultante se agitó por 2 horas, después la reacción se apagó con agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con Et_2O . La capa orgánica se lavó con NaOH al 10% y salmuera, después se separó y secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se removió *in vacuo* y el producto crudo se

20

purificó por TLC preparativa (1:1 hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto 249 como una mezcla de diastereómeros en un aceite marrón. EM m/z 380 (M^+) ($M+H$, 100%).

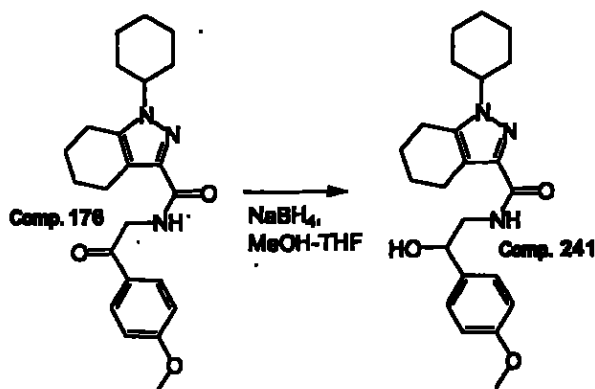
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12-7.29 (m, 3H), 6.95-7.06 (m, 2H), 6.70 (br d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.27 (q, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.84-4.01 (m, 1H), 2.72 (br t, 2 H), 2.30-2.45 (br m, 1H), 2.12-2.26 (br m, 1H), 1.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.48-1.86 (br m, 8H), 1.27-1.42 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.90-1.25 (br m, 6H).

10

EJEMPLO 4

[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-etil]amida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. 241)

15



Se preparó el Compuesto 176 de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 2; reemplazando el Compuesto 2d con ciclohexil-hidrazina Compuesto 5a, y usando 2-amino-1-(4-metoxi-fenil)-etanona como Compuesto 2i). Se agregó $NaBH_4$ (borohidruro de sodio) (0.05 g, 1.25 mMol) en una porción a una solución del Compuesto 176 (0.08 g, 0.2 mMol) en

20

MeOH (2 ml) y THF (8 ml) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. por 4 horas y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se extrajo con CH₂Cl₂ y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se separó, después se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El solvente se removió para proporcionar el producto crudo el cual entonces se purificó por TLC preparativa en gel de sílice (hexano/EtOAc al 3:2, R_f = 0.35) para proporcionar el Compuesto 241 (29.8 mg, 75%) como un sólido pegajoso.

EM m/z 420 (M+Na, 30%), 380 (M-H₂O, 100%);

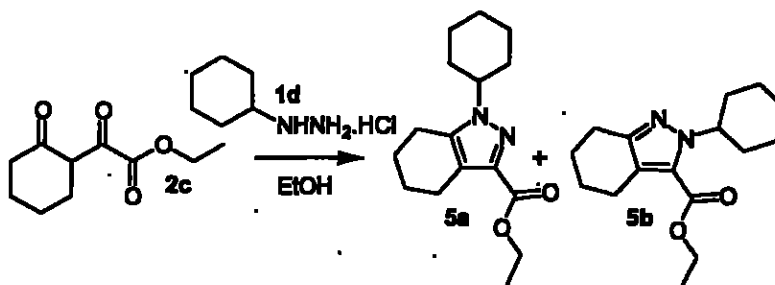
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (br s, 1H), 7.21 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.75-4.83 (m, 1H), 3.82-3.98 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55-3.68 (m, 1H), 3.33-3.47 (m, 1H), 2.70 (br t, 2 H), 2.48 (br t, 2 H), 1.58-1.90 (m, 10H), 1.18-1.39 (m, 4H).

15

EJEMPLO 5

Ciclohexilmetilamina del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-Indazol-3-carboxílico (Comp. 304)

20

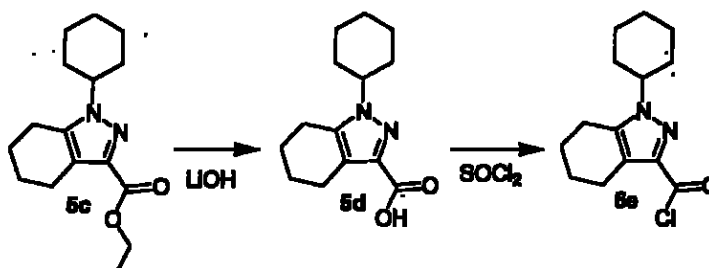


Para este ejemplo, se preparó el Compuesto 2c como sigue:

LHMDS (100 ml de solución 1.0 M en THF), se agregó a un matras de bola de 500 ml y se enfrió a -78°C . Se agregó ciclohexanona Compuesto 2a (10.36 ml, 100 mMol) en 20 ml de THF por goteo y la mezcla se agitó a -78°C por 1 hora. La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a t.a. durante la noche. La
5 mezcla entonces se concentró y se recuperó en EtOAc (500 ml) y se lavó con HCl 1N (2 x 200 ml), seguida por agua (2 x 200 ml). La capa orgánica se separó, después se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. La capa orgánica se separó, después se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El solvente se evaporó para proporcionar un éster Compuesto 2c (15 g,
10 75.7%) como un aceite naranja.

El Compuesto 2c (1.98 g, 10 mMol) se recuperó en EtOH (40 ml) y se agregó clorhidrato de ciclohexil hidrazina Compuesto 1d (1.5 g, 10 mMol) y K_2CO_3 (1.38 g, 10 mMol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche, después se filtró y se lavó con EtOH (20 ml). Lo filtrado combinado se
15 concentró y purificó en una columna de gel de sílice (eluida con EtOAc al 20% en hexano) para dar una mezcla de un isómero mayor Compuesto 5b y un isómero menor Compuesto 5c (2.3 g, 83%).

20

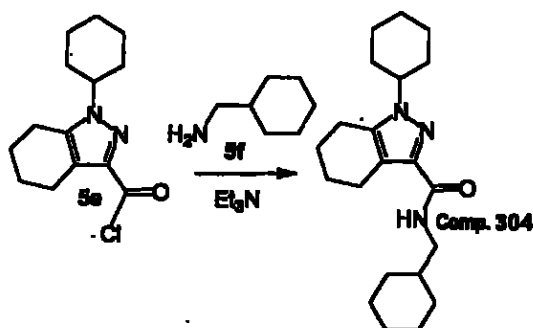


El isómero mayor Compuesto 5b (0.81 g, 2.92 mMol), se disolvió

en una solución de MeOH (24 ml) y THF (8 ml) y se agregó LiOH acuoso (0.52 g, LiOH en 8 ml de H₂O). La mezcla se agitó a t.a. por 4 horas, después se concentró y diluyó con agua (100 ml). La solución acuosa resultante se lavó con EtOAc en hexano (1:1 en 50 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 4 usando HCl 1N y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, después se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El solvente se evaporó para proporcionar un ácido Compuesto 5d (0.7 g, 96%).

Se disolvió el Compuesto 5d (0.4 g, 1.6 mMol) en 10 ml de CH₂Cl₂ (cloruro de metileno) y se trató con SOCl₂ (cloruro de tionilo) (0.3 ml). La solución resultante se calentó a reflujo por 3 horas y el solvente se removió *in vacuo* para proporcionar 0.36 g (84%) del cloruro ácido Compuesto 5e.

15



Se agregó el cloruro ácido Compuesto 5e (0.08 g, 0.3 mMol) de ciclohexilmetilamina Compuesto 5f (0.08 ml, 0.6 mMol) en 2 ml de CH₂Cl₂ y trietilamina (0.125 ml, 0.9 mMol). La suspensión resultante se agitó a t.a. por 2 horas y después se diluyó con 10 ml de CH₂Cl₂. La mezcla resultante se lavó con HCl 1N (2 x 10 ml) y agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, después se concentró y purificó en una columna de gel de sílice (eluida con EtOAc al 20% en hexano) para proporcionar una amida

20

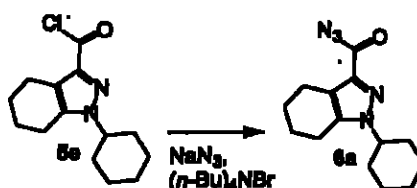
Compuesto 304 (90 mg, 88%). EM m/z 344 (M^+).

EJEMPLO 6

(1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-ii)-amida del ácido naftalen-2-

5

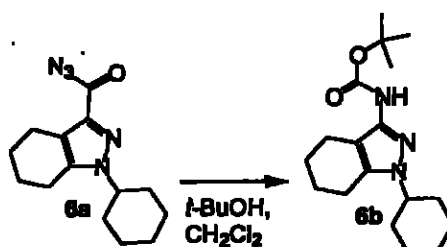
carboxílico (Comp. 178)



10

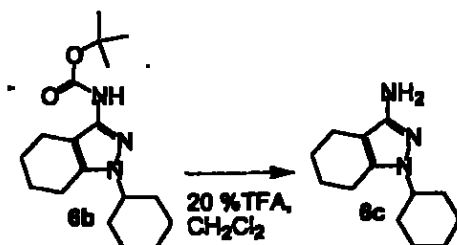
Se agregó bromuro de tetrabutilamonio ((*n*-Bu)₄NBr) (10 mg) en una cantidad catalítica a una solución de cloruro de 1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonilo Compuesto 5e (0.134 g, 0.5 mMol) en DCE (dicloroetano) (5 ml) a 0°C. Se agregó entonces NaN₃ (azida de sodio) (0.5 ml de solución saturada en agua) por goteo a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó por 0.5 horas antes de ser diluida con agua fría y CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró para dar una azida Compuesto 6a (0.11 g, 80%).

20

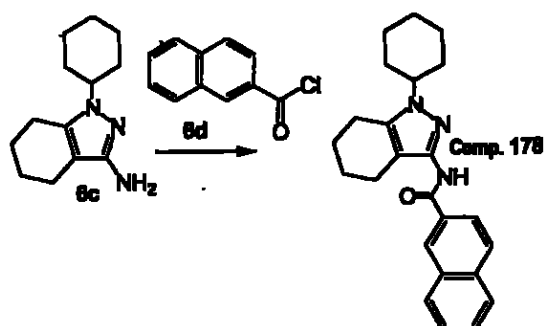


A una solución de azida Compuesto 6a (0.2 g, 0.73 mMol) en 5

ml de CH_2Cl_2 , se agregó *t*-BuOH (*terc*-butanol) (1 g, 13.5 mMol). La mezcla resultante se sometió a reflujo por 48 horas antes de ser concentrada. El producto crudo se purificó en una columna de gel de sílice (eluida con EtOAc al 10% en hexanos) para dar una amina Boc-prottegida Compuesto 6b (0.15 g, 5 64%).



10 A una solución del Compuesto 6b (0.15 g, 0.47 mMol) en 9 ml de CH_2Cl_2 se agregó 2 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se concentró. El producto crudo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con NaOH 1N (2 x 20 ml) y agua (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró para dar el Compuesto 6c (0.127 g, 15 93%).



20

Se agregó cloruro de naftalen-2-carbonilo Compuesto 5d (5 mg, 0.026 mMol) y TEA (0.01 ml, 0.072 mMol), a una solución del Compuesto 6c (5 mg, 0.023 mMol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 4 horas,

después se concentró y purificó en una columna en gel de sílice (eluida con EtOAc al 15% en hexanos), para dar el Compuesto 178 (5.1 mg, 60%). EM m/z 374 (M^+).

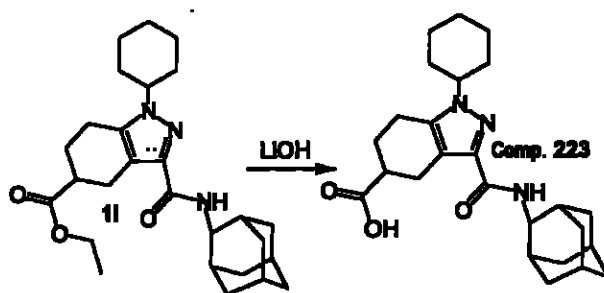
5

EJEMPLO 7

Acido 3-(adamantan-2-Ilcarbamaoil)-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-Indazol-5-carboxílico (Comp. 223)

5-[(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amida] de 3-adamantan-2-Ilamida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-Indazol-3,5-dicarboxílico (Comp. 228)

10



15

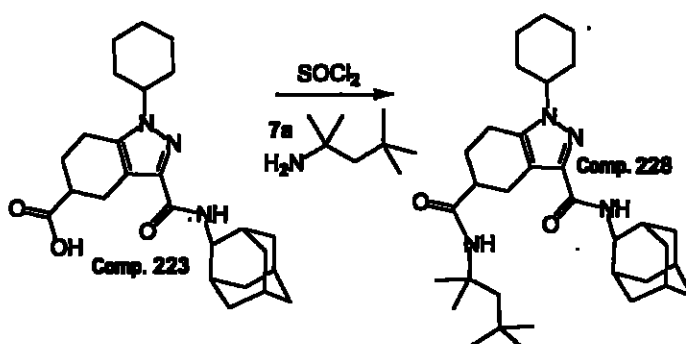
El éster etílico del ácido 3-(adamantan-2-Ilcarbamaoil)-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-carboxílico Compuesto 1i (100 mg, 0.22 mMol), se agregó a una solución de monohidrato de LiOH (hidróxido de litio) (46 mg) en una relación 3:1:1 de THF:MeOH:agua (10 ml). La mezcla se agitó durante la noche a t.a. y después se concentró *in vacuo*. El residuo se neutralizó con HCl 1N para dar el Compuesto 223 (87 mg, 93%) como un precipitado blanco. EM m/z 496 ($M+H$)⁺, 448 ($M+Na$)⁺;

20

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.26 (1H, b), 4.21 (1H, m), 3.91 (1H, m), 3.31 (1H, m), 2.93 (1H, m), 2.75 (3H, m), 2.21 (1H, m), 1.88 (23H, m),

1.35 (2H, m).

5



Se agregó cloruro de tionilo (1 ml) al Compuesto 223 (10 mg, 0.023 mMol) y la mezcla se sometió a reflujo por 10 minutos. Se evaporó el exceso de cloruro de tionilo y el residuo se lavó con CH_2Cl_2 . Se agregó 1,1,3,3-tetrametil-butilamina Compuesto 7a (6 mg, 0.046 mMol) al residuo en CH_2Cl_2 y la mezcla se agitó por 70 minutos, se lavó con HCl 1N y salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (EtOAc al 50% en hexano) para dar el Compuesto 228 (8 mg, 63.5%) como un sólido blanco.

10

15

EM m/z 537 (M+H)⁺, 559 (M+Na)⁺;

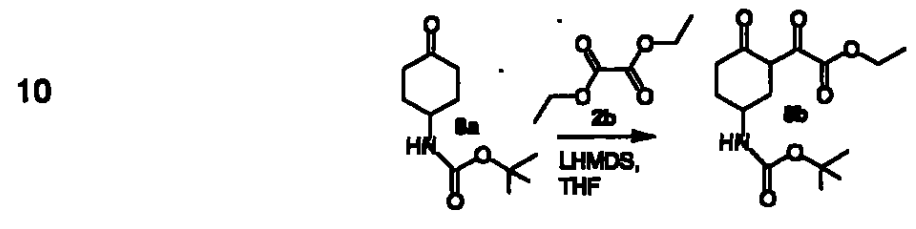
¹H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.26 (1H, b), 5.42 (1H, b), 4.19 (1H, m), 3.90 (1H, m), 3.21 (1H, m), 2.79 (2H, m), 2.56 (2H, m), 2.21 (1H, m), 1.7-2.1 (23H, m), 1.42 (4H, m), 1.19 (3H, s), 1.02 (9H, s), 0.97 (3H, s).

20

EJEMPL 8

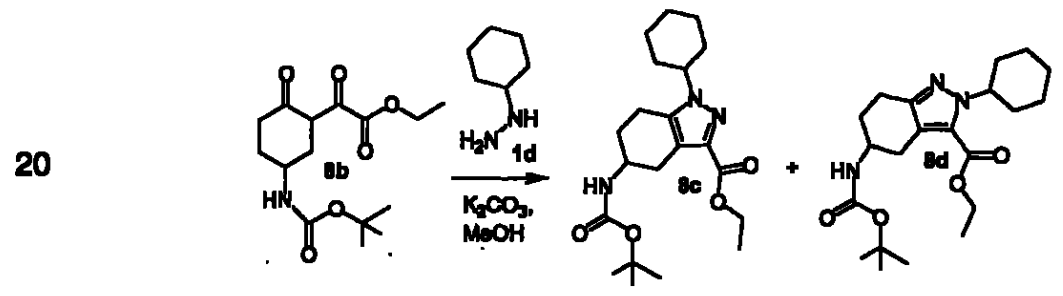
Ester terc-butílico del ácido [1-ciclohexil-3-(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoi)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il]-carbámico (Comp. 86)

- 5 **(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 5-amino-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-Indazol-3-carboxílico (Comp. 92)**
- (1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-ciclohexil-5-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. 93)**



De conformidad con el procedimiento del Ejemplo 2, una solución del éster terc-butílico del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico

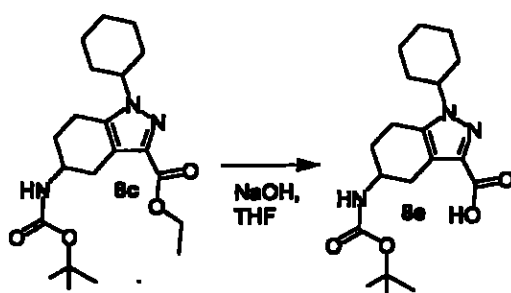
15 Compuesto 8a en éter, se usó en lugar de ciclohexanona Compuesto 2a y se llevó adelante para producir éster etílico del ácido (5-terc-butoxicarbonilamino-2-oxo-ciclohexil)-oxo-acético Compuesto 8b.



Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se usó el Compuesto 8b

en lugar de éster etílico del ácido oxo-(2-oxo-ciclohexil)-acético Compuesto 2c y se usó la ciclohexil-hidrazina Compuesto 1d, en lugar de diclorhidrato de bencilhidrazina Compuesto 2d para producir un isómero mayor del éster etílico del ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-Indazol-3-carboxílico Compuesto 8c y un isómero menos del éster etílico del ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-2-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxílico Compuesto 8d.

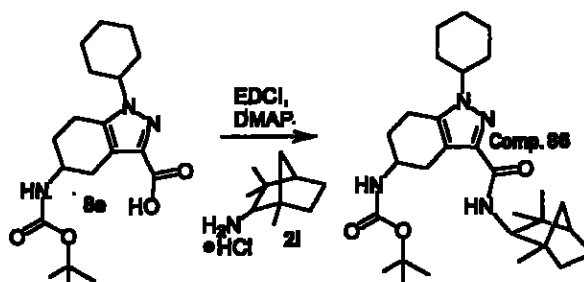
10



15

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se usó el Compuesto 8c en lugar del éster etílico del ácido 1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-Indazol-3-carboxílico Compuesto 2e para producir el ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico Compuesto 8e.

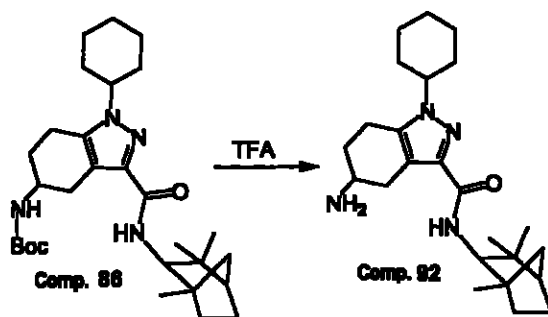
20



Usando el procedimiento del Ejemplo 24, se usó el Compuesto 8e en lugar de ácido 1-ciclohexil-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-

carboxílico Compuesto 24a y se usó clorhidrato de 1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamina Compuesto 2i en lugar del éster etílico del ácido (2S,3R)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico Compuesto 24b, para producir el Compuesto 86.

5



10

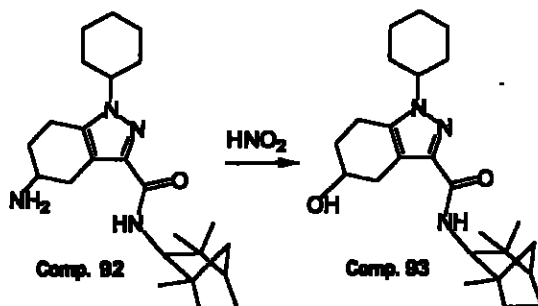
Se agregó éster Compuesto 86 (0.1 g, 0.2 mMol) a una solución de TFA al 50% en CH_2Cl_2 (2 ml). La mezcla se agitó por 3 horas y el solvente se evaporó para dar el Compuesto 92 (0.1 g, rendimiento del 98%) como una sal de TFA.

EM m/z 399 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 421 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

15

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.05 (1H, b), 6.03 (3H, b), 3.86 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.42 (1H, m), 2.89 (2H, m), 2.69 (1H, m), 2.36 (1H, m), 1.65-1.95 (11H, m), 1.18-1.41 (8H, m), 1.05 (3H, s), 1.02 (3H, s), 0.82 (3H, s).

20



El Compuesto 92 (0.1 g, 0.2 mMol) se agregó a una solución de

NaNO_2 (27 mg, 0.4 mMol) en ácido acético (3 ml) a 0°C . La mezcla se agitó por 2 horas y el producto se corrió en TLC prep. (EtOAc al 30% en hexanos) para dar el Compuesto 93 (22 mg, rendimiento del 28%).

EM m/z 400 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 422 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

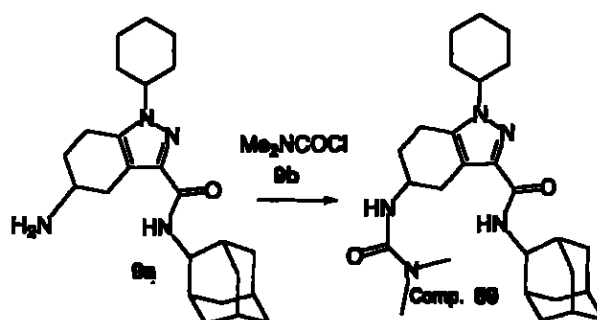
¹H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.02 (1H, b), 4.19 (1H, m), 3.90 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.19 (1H, m), 2.81 (3H, m), 2.61 (1H, m), 1.89 (7H, m), 1.70 (4H, m), 1.34 (4H, m), 1.21 (3H, m), 1.13 (3H, s), 1.09 (3H, s), 0.82 (3H, s).

10

EJEMPLO 9

Adamantan-2-ilamida del ácido 1-ciclohexil-5-(3,3-dimetil-ureido)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. 89)

15



20

Se agregó cloruro de dimetilcarbamillo Compuesto 9b (0.56 mL, 6 mMol) por goteo, a una solución del Compuesto 9a (0.8 g, 2 mMol) (preparado similarmente al Compuesto 92 usando el procedimiento del Ejemplo 8) y TEA (0.3 g, 3 mMol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla se agitó por 2 horas y la reacción se apagó con NaOH 1N. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el CH_2Cl_2 se evaporó. El producto crudo se purificó vía cromatografía en

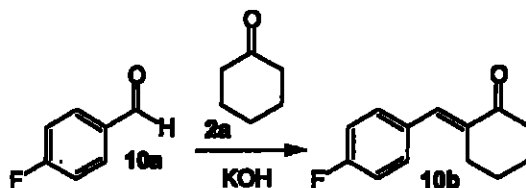
columna (usando EtOAc como el eluyente) para dar el Compuesto 89 (0.8 g, 86% de rendimiento) como un sólido blanco.

EM m/z 468 (M+H)⁺, 490 (M+Na)⁺.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.26 (1H, b), 4.32 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.19 (1H, m), 4.07 (1H, m), 3.92 (1H, m), 3.21 (1H, dd, J= 16.0, 5.2 Hz), 2.88 (6H, s), 2.65 (2H, m), 2.15 (1H, m), 2.02 (2H, m), 1.90 (16H, m), 1.75 (6H, m), 1.32 (2H, m).

EJEMPLO 10

10 Piperidin-1-Ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. 297)



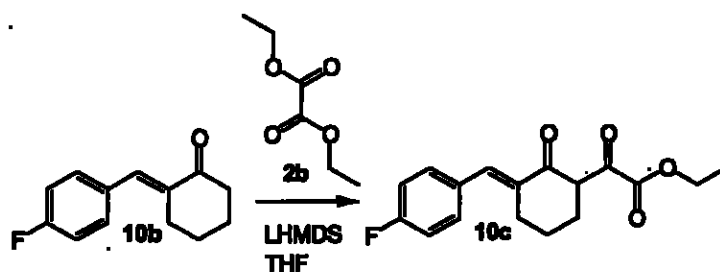
15

Se agregó solución acuosa de KOH (0.25 g en 4.4 ml de agua) al p-fluorobenzaldehído Compuesto 10a (1.04 ml, 10 mMol) y la mezcla se calentó a 65°C. Se agregó ciclohexanona Compuesto 2a (1.03 ml, 10 mMol) por goteo durante 10 min y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 5 horas, después se enfrió a t.a. y se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N (26 ml) y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, después se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El solvente se evaporó para proporcionar un producto

20

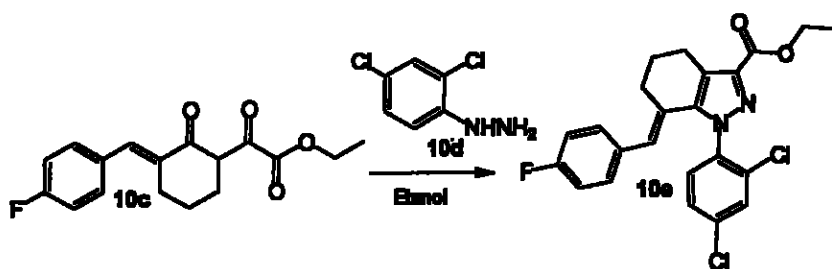
crudo el cual entonces se purificó por columna en gel de sílice (eluido con EtOAc al 6% en hexano) para dar 2-(4-fluoro-benciliden)-ciclohexanona Compuesto 10b (1.1g, 54%).

5



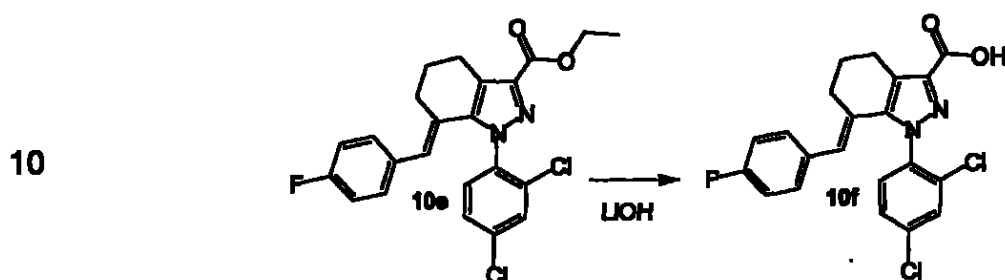
Se agregó ciclohexanona Compuesto 10b (1.1 g, 5.4 mMol) en THF (5 ml) por goteo a una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (5.4 mL de solución 1.0M en THF) en THF (10 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C por 1 hora, después se agregó lentamente oxalato dietílico Compuesto 2b (0.732 mL, 5.4 mMol) en THF (5 ml) a -78°C. La mezcla se concentró, se recuperó en EtOAc (100 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 x 50 ml) y agua (2 x 50 ml). La capa orgánica se separó, después se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El solvente se evaporó para proporcionar el éster etílico del ácido [3-(4-fluoro-benciliden)-2-oxo-ciclohexil]-oxo-acético Compuesto 10c (1.4 g, 85%) como un aceite naranja, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20



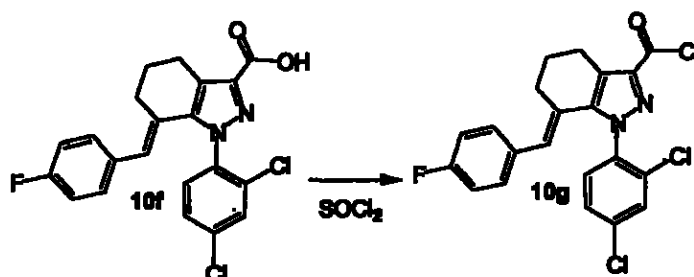
El Compuesto 10c (1.4 g, 4.62 mmol) se recuperó en etanol (30

ml), después se agregó clorhidrato de (2,4-diclorofenil)-hidrazina anhidra
Compuesto 10d (0.99 g, 4.62 mMol) y K_2CO_3 (1.28 g, 9.24 mMol). La mezcla
de reacción se agitó a t.a. durante la noche, después se filtró y se lavó con
etanol (20 ml). Lo filtrado combinado se concentró y purificó en una columna
5 en gel de sílice (eluida con EtOAc al 20% en hexano para dar el éster etílico
del ácido 1-(2,4,-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
indazol-3-carboxílico Compuesto 10e (0.8 g, 39%).



Se disolvió el éster etílico Compuesto 10e (0.8 g, 1.8 mMol) en
THF (18 ml). Se agregó LiOH acuoso (hidróxido de litio) (0.26 g en 6 ml),
15 después etanol (2 ml) y la mezcla se agitó a t.a, por 24 horas, después se
concentró, diluyó con agua (25 ml) y acidificó a pH 4 usando HCl 1N. La
suspensión acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml).

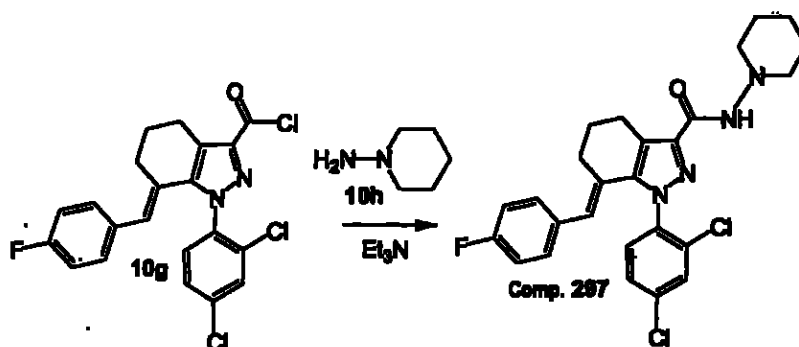
La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, después se
secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El solvente se evaporó para
20 proporcionar un ácido Compuesto 10f (0.74 g, 98%).



5

El compuesto ácido 10f (0.74 g, 1.77 mMol) se recuperó en CH_2Cl_2 (5 ml), después se trató con cloruro de tionilo (1 ml, 14.1 mMol). La solución se calentó a reflujo por 3 horas, el solvente se removió *in vacuo* para obtener el cloruro ácido Compuesto 10g (0.76 g, 99%).

10



15

Se agregó el Compuesto 10g (0.044 g, 0.1 mMol) a una solución de 1-aminopiperidina comercialmente disponible Compuesto 10h (0.021 ml, 0.2 mMol) en CH_2Cl_2 (2 ml) y trietilamina (0.055 mg, 0.4 mMol). La suspensión se agitó, después se diluyó y se lavó. La capa orgánica se secó, concentró y purificó en una columna en gel de sílice (eluida con EtOAc al 40% en hexano), para proporcionar el Compuesto 297 (40 mg, 80.2%). EM m/z 499 (MH^+);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.57-7.41 (m, 4H), 7.07-6.92 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 4H), 2.71-2.54 (m, 2H).

20

1.93-1.68 (m, 6H), 1.45-1.36 (m, 2H).

Se disolvió el Compuesto 297 (100 mg, 0.2 mMol) en CH_2Cl_2 (2 ml) y se agregó lentamente una solución de HCl 1N en éter (1 ml). La mezcla se agitó a t.a. por 1 hora, después se concentró y lavó con éter (3X). El éter restante se removi6 *in vacuo* para proporcionar el Compuesto 297 (95 mg, 89%) como una sal de clorhidrato).

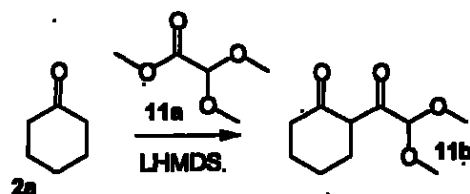
EM m/z 499 (MH^+);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), δ 9.33 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.06-6.93 (m, 4H), 5.93 (s, 1H), 4.20-3.61 (pico amplio, 4H), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.78-2.52 (m, 2H), 2.21-1.55 (m, 8H).

EJEMPLO 11

[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 2-(1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-etensulf6nico (Comp. 260)

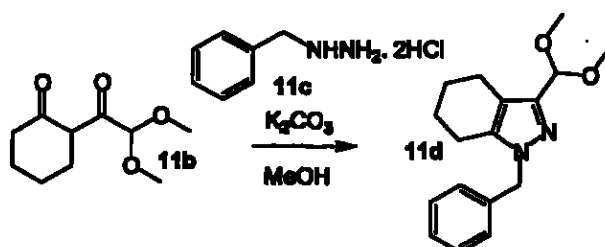
15



Se agregó ciclohexanona Compuesto 2a (1.37 g, 14.0 mMol) en THF (5 ml) por goteo a una solución de LHMDS (16.0 ml, 16.0 mMol) en THF anhidro (25 ml) a -78°C bajo una atm6sfera de N_2 . La solución se agitó a -78°C por aproximadamente 1 hora. Se agregó entonces por goteo, dimetoxiacetato de metilo Compuesto 11a (1.88 g, 14.0 mMol) en THF anhidro

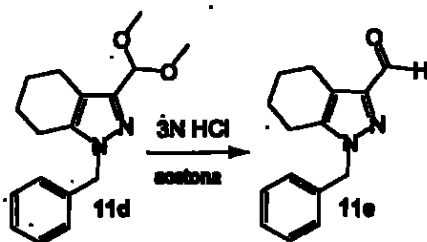
(5 ml). La mezcla de reacción se agitó mientras se calentaba a t.a. durante un periodo de aproximadamente 15 horas, después la reacción se apagó con agua (5 ml). La capa orgánica se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó y secó con sulfato de sodio anhidro, después se filtró y concentró *in vacuo* para dar un producto crudo como un aceite. El aceite se purificó por cromatografía instantánea (eluido con EtOAc al 10% en hexano), para proporcionar 2-(2,2-dimetoxi-acetil)-ciclohexanona Compuesto 11b (1.82 g, 65%).

10

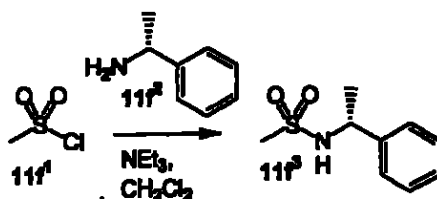


Se agregó diclorhidrato de benzilhidrazina Compuesto 11c (1.75 g, 9.00 mMol) y K₂CO₃ (1.51 g, 10.92 mMol) a una solución del Compuesto 11b (1.80 g, 9.10 mMol) en MeOH (50 ml) a 0°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba a t.a., después la reacción se apagó con agua (20 ml). La capa orgánica se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó y se secó con sulfato de sodio anhidro, después se filtró y concentró *in vacuo* para proporcionar un producto crudo como un aceite. El aceite se purificó por cromatografía instantánea (eluido con EtOAc al 20% en hexano), para proporcionar 1-bencil-3-dimetoximetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol Compuesto 11d (1.80 g, 70%) como un aceite incoloro.

20



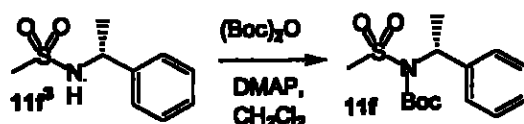
- 5 Se agregó HCl 3N (8 ml) a una solución del Compuesto 11d (1.70 g, 5.9 mMol) en acetona (50 ml) a 0°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó por 4 horas mientras se calentaba a t.a., después la reacción se apagó con agua (20 ml), se neutralizó a pH 7 con K₂CO₃ y se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se
- 10 separó y secó con sulfato de sodio anhidro, después se filtró y concentró *in vacuo* para proporcionar 1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbaldehído Compuesto 11e (1.35 g, 95%) como un aceite incoloro.



15

- Se agregó cloruro de metansulfonilo Compuesto 11f¹ (2.0 g, 17 mMol) y TEA (2.43 mL, 17.46 mMol), a una solución de (1R)-1-fenil-etilamina Compuesto 11f² (1.75 g, 17.5 mMol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0°C bajo una
- 20 atmósfera de N₂. La mezcla se agitó por 3 horas mientras se calentaba a t.a., entonces la reacción se apagó con agua (5 ml). La capa orgánica se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y después se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro, después se filtró y

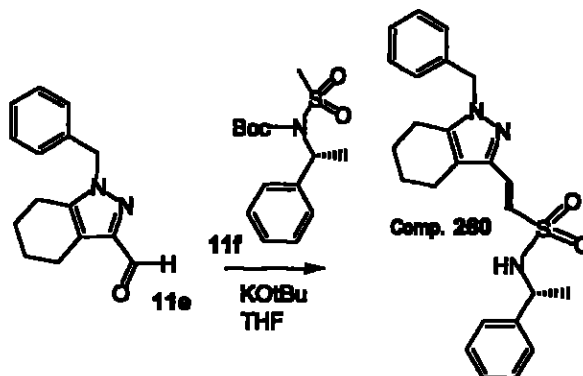
concentró *in vacuo* para proporcionar la N-(1-fenil-etil)-metansulfonamida correspondiente Compuesto 11f³ como un aceite.



5

Se agregó di-*tert*-butildicarbonato de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (4.57 g, 21.0 mMol) y DMAP (8 mg), a una solución de metansulfonamida Compuesto 11f³ en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó durante la noche mientras se calentaba a t.a., después la reacción se apagó con una solución saturada de NaHCO_3 (bicarbonato de sodio) (10 ml). La capa orgánica se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y después se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro, después se filtró y concentró *in vacuo* para proporcionar un producto de metansulfonamida Boc-protégido. El producto se purificó por cromatografía instantánea (eluida con EtOA al 10% en hexano) para proporcionar el éster *tert*-butilico del ácido (metilsulfonil)[(1R)-1-fenil-etil]-carbámico Compuesto 11f (3.89 g, 80%) como un aceite incoloro.

20



Adaptando un procedimiento publicado (Tozer MJ, Woolford AJA and Linney IA, *Synlett*, 1998, 2, 186-188) para obtener el compuesto objetivo, se agregó una solución 1M de KOtBu (terc-butóxido de potasio) en THF (0.75 ml, 0.75 mMol) por goteo a una solución del éster Compuesto 11f (0.070 g, 0.250 mMol) en THF anhidro (5 ml) a -78°C bajo una atmósfera de N₂. Después de 45 minutos, el Compuesto 11e (0.060 g, 0.250 mMol) diluido en THF (3 ml) se agregó por goteo. La solución se hizo reaccionar durante un periodo de 15 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua (50 ml). La capa orgánica se diluyó con EtOAc (100 ml) y después se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó y secó con sulfato de sodio anhidro, después se filtró y concentró *in vacuo* para proporcionar un producto crudo. El producto se purificó por cromatografía instantánea (eluido con EtOAc al 20% en hexano), para dar el Compuesto 260 (0.079 g (75%) como un sólido blanco.

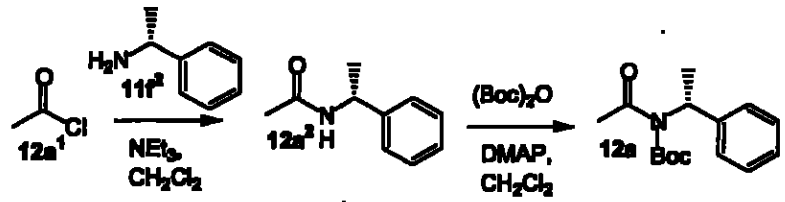
EM m/z 422 (MH⁺);

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.56 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 7.35-7.19 (m, 8H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.42 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.61-4.11 (m, 2H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.36-2.33 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 4H), 1.55 (d, J= 6.5 Hz, 3H).

EJEMPL 12

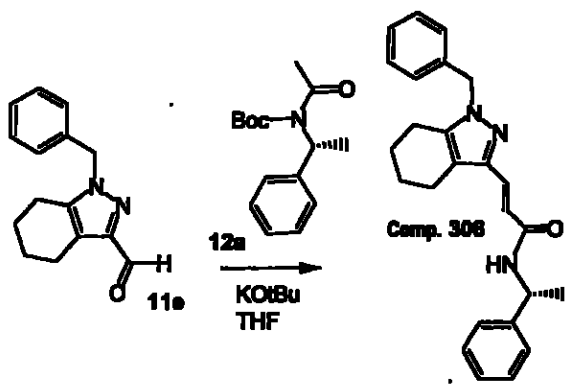
3-(1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-N-[(1R)-1-fenil-etil]-
acrilamida (Comp. 306)

5



Se sintetizó éster terc-butílico del ácido acetil-(1-fenil-etil)-carbámico Compuesto 12a, usando el procedimiento del Ejemplo 12, reemplazando cloruro de mesilo Compuesto 11f¹ en cloruro de acetilo Compuesto 12a¹.

15



Se hizo reaccionar éster terc-butílico del ácido acetil-(1-fenil-etil)-carbámico, con el Compuesto 12a, usando el procedimiento del Ejemplo 12, para proporcionar el Compuesto 306 (0.067 g, 70%) como un sólido blanco.

EM m/z 386 (MH⁺).

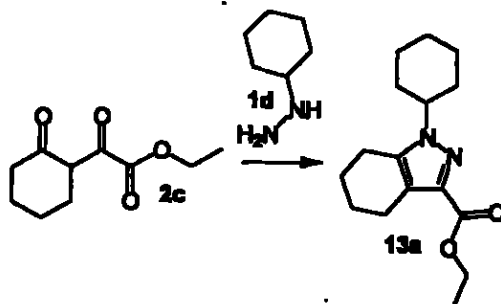
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.56 (d, J= 15.8 Hz, 1H), 7.35-7.23 (m, 8H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.42 (d, J= 15.8 Hz, 1H), 5.77-5.11 (d, J= 7.4 Hz,

1H), 5.30-5.23 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 2H), 1.74- 1.71 (m, 4H), 1.54 (d, J= 6.9 Hz, 3H).

EJEMPLO 13

5 Ester etílico del ácido 3-(1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-yl)-2-(2-metoxi-fenil)-propiónico (Comp. 332)

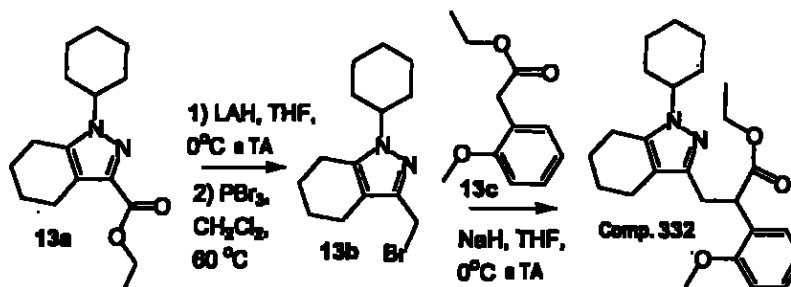
10



Se agregó clorhidrato de ciclohexilhidrazina Compuesto 1d (6.0 g, 46.5 mMol) y K_2CO_3 (9.0 g, 65.0 mMol), a una solución del Compuesto 2c (10.10 g, 50.95 mMol) en EtOH (50 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó durante la noche, se concentró a sequedad, después se diluyó con agua (100 ml) y EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, seccón con sulfato de sodio anhidro, después se filtró y concentró *in vacuo* para proporcionar un aceite crudo. La purificación por cromatografía instantánea (eluida con EtOAc al 10% en hexano), proporcionó éster etílico del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxílico Compuesto 13a (12.2 g, 44.14 mMol, 95%) como un aceite amarillo.

15

20



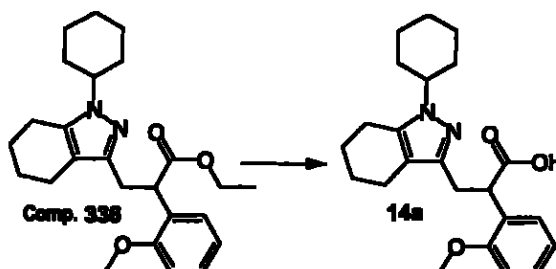
5

El esquema anterior, en donde el Compuesto 13a se toma al Compuesto 332 usando las condiciones y reactivos indicados, describen el uso de un procedimiento publicado (Murray WV, Hadden SK, Wachter MP, J. *Het Chewn.*, 1990, 27, 1933-40; Patente Estadounidense 4,826,868; Patente Estadounidense 4,898,952; Patente Estadounidense 5,051,518; Patente Estadounidense 5,164,381 y Patente Estadounidense 5,242,940), para producir el Compuesto 332 objetivo. EM m/z 411 (MH⁺).

EJEMPLO 14

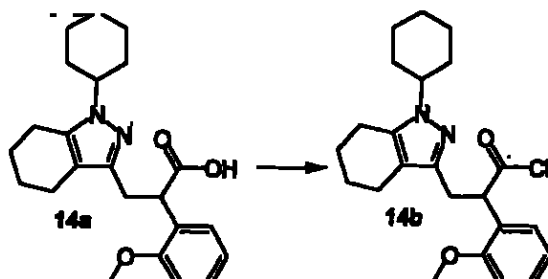
3-(1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-2-(2-metoxi-fenil)-N-(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-propionamida (Comp. 333)

20

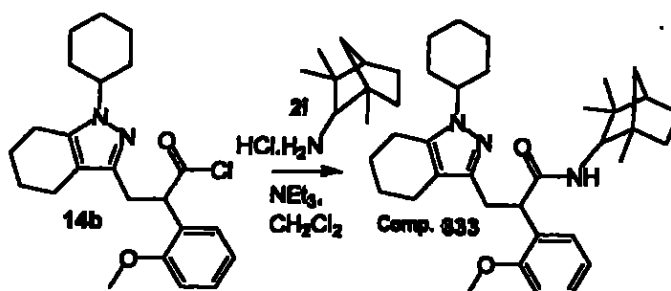


Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se agregó NaOH 1N (10 ml) a una solución del éster Compuesto 336 (0.295 g, 0.72 mMol) en THF (10

ml). La mezcla se agitó por 30 horas, se acidificó a pH 2 con HCl 1N y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, después se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar un ácido carboxílico Compuesto 14a (0.150 g, 54%) como un sólido blanco.



Se agregó cloruro de tionilo (0.25 g, 2.16 mMol), a una solución del Compuesto 14a (0.15 g, 0.39 mMol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó por 3 horas y se concentró *in vacuo* para proporcionar el Compuesto 14b.



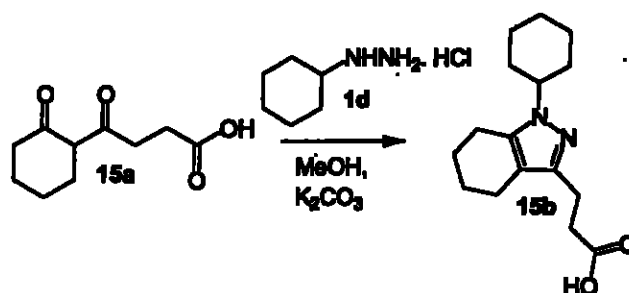
Se agregó trietilamina (0.16 g, 1.58 mMol) y Compuesto 14b (0.075 g, 0.63 mMol), a una solución del Compuesto 2i (0.12 g, 0.63 mMol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a t.a. por 3 horas, después se diluyó con agua (10 ml) y CH_2Cl_2 (50

ml). La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro, después se filtró y concentró *in vacuo* para proporcionar un aceite crudo. La purificación por cromatografía instantánea (eluida con EtOAc al 20% en hexanos), proporcionó el Compuesto 333 (0.039 g, 33%) como un sólido blanco. EM m/z 518 (MH⁺).

EJEMPLO 15

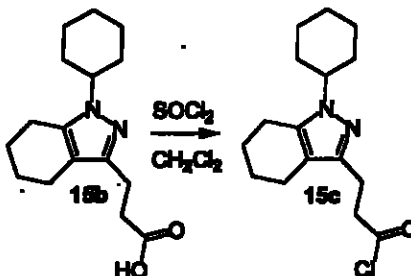
3-(1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-N-(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-proponamida (Comp. 250)

10



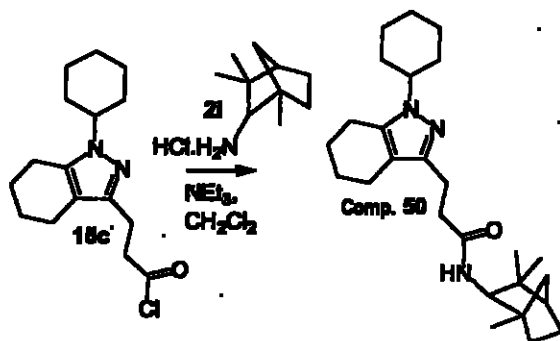
Se derivó el ácido carboxílico Compuesto 15a usando un procedimiento publicado (como se describe en Murray WV, Wachter MP, Barton D and Forero-Kelly Y, *Synthesis*, 1991, 01, 18-20) usando ciclohexanona como el material de partida y se llevó adelante usando el procedimiento del Ejemplo 2 para proporcionar ácido 3-(1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-propiónico Compuesto 15b. EM m/z 277 (MH⁺).

20



Se agregó cloruro de tionilo (1.94 g, 16.41 mMol) a una solución del Compuesto 15b (1.51 g, 5.47 mMol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó por 3 horas y se concentró *in vacuo* para proporcionar el cloruro ácido correspondiente

5 Compuesto 15c.



10

Se agregó trietilamina (0.16 g, 1.58 mMol) y cloruro ácido Compuesto 15c (0.15 g, 0.50 mMol) a una solución del Compuesto 21 (0.8 g, 0.50 mMol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a t.a. por 3 horas, después se diluyó con agua (10 ml) y

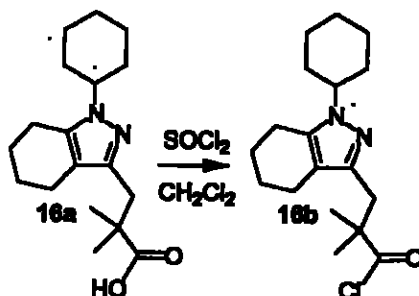
15 CH_2Cl_2 (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro, después se filtró y concentró *in vacuo* para proporcionar un aceite crudo. La purificación por cromatografía instantánea (eluida con EtOAc al 20% en hexano), proporcionó el Compuesto 50 (0.05 g, 24%) como un sólido blanco. EM m/z 412 (MH^+).

20

EJEMPLO 16

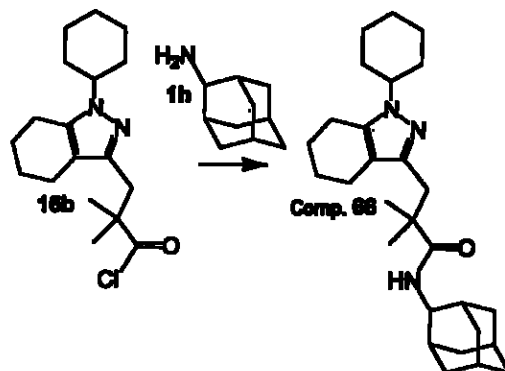
N-adamantan-2-il-3-(il-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-2,2-dimetil-propionamida (Comp. 66)

5



Se derivó ácido 3-(1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-
 10 2,2-dimetil-propiónico Compuesto 16a, por el procedimiento descrito en la
 Patente Estadounidense 5,051,518, con ello, se usó ciclohexanona
 Compuesto 2a como el material de partida y se llevó adelante. EM m/z 305
 (MH⁺). Se agregó cloruro de tionilo (0.28 g, 2.40 mMol) a una solución del
 ácido Compuesto 16a (0.24 g, 0.80 mMol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a temperatura
 15 ambiente, bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó por 3 horas y se
 concentró *in vacuo* para proporcionar el cloruro ácido correspondiente
 Compuesto 16b.

20



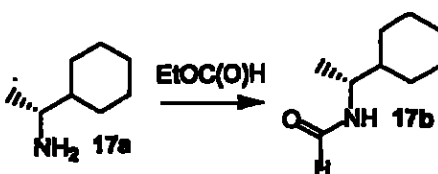
Se agregó trietilamina (0.05 g, 0.50 mMol) y cloruro ácido Compuesto 16b (0.70 g, 0.60 mMol), a una solución de 2-adamantanamina Compuesto 1h (0.03 g, 0.20 mMol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a t.a. por 3 horas, después se diluyó con agua (10 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro, después se filtró y concentró *in vacuo* para proporcionar un aceite crudo. La purificación por cromatografía instantánea (eluida con EtOAc al 20% en hexanos), proporcionó el Compuesto 66 (0.032 g, 37%) como un sólido blanco. EM m/z 438 (MH⁺).

10

EJEMPLO 17

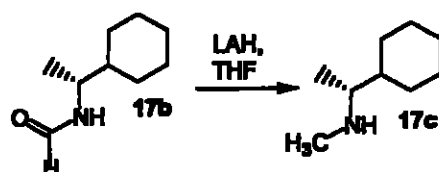
[(1R)-1-ciclohexil-etil]-metilamida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. 328)

15



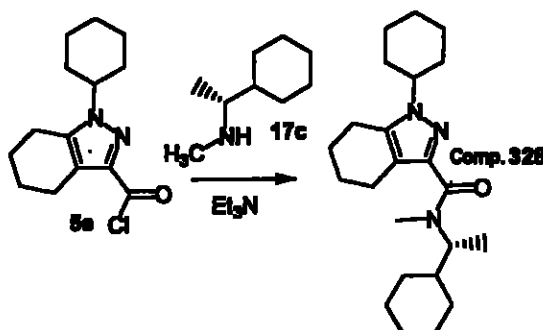
Se agregó formiato de etilo (1.2 ml, 15.0 mMol) a un matraz de bola que contiene (1R)-1-ciclohexil-etilamina Compuesto 17a (1.27 g, 10 mMol) a 0°C y la mezcla se agitó a t.a. por 15 horas. Se removió el exceso de formiato de etilo *in vacuo* para obtener N-[(1R)-1-ciclohexil-etil]-formamida Compuesto 17b (1.55 g), como un sólido blanco, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM m/z 156 (MH⁺).

20



Una solución de LAH en THF (1.0 M, 15 mL, 15 mMol), se
 5 agregó por goteo vía jeringa a una solución del Compuesto 17b (1.55 g, 10
 mMol) en THF anhidro a 0°C. La mezcla se calentó a reflujo por 8 horas y se
 proporcionó una suspensión grisácea. La suspensión se enfrió a 0°C y la
 reacción se apagó cuidadosamente por una adición secuencial de agua (0.6
 ml), NaOH 2N (0.6 ml) y agua (2.0 ml). Se produjo un residuo blanco, después
 10 se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con Et₂O (20
 ml). El solvente de lo filtrado combinado se removi6 *in vacuo* para
 proporcionar [(1R)-1-ciclohexil-etil]metilamina Compuesto 17c (1.1g, 72%)
 como un aceite amarillo pálido, el cual se usó en la siguiente etapa sin
 purificación. EM m/z 142 (MH⁺).

15



20

El cloruro ácido Compuesto 5e (0.04 g, 0.15 mMol), se agregó a
 una solución de metilamina Compuesto 17c (0.05 g, 0.035 mMol) en CH₂Cl₂ (2
 ml) y trietilamina (0.06 ml, 0.5 mMol). La suspensión resultante se agitó a t.a.
 por 2 horas, se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml), después se lavó con HCl 1N (2 x 10

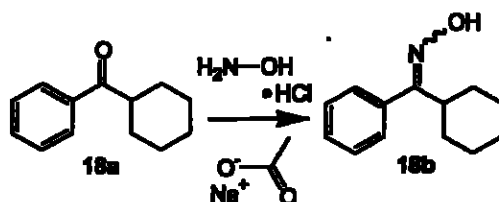
ml) y agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, después se concentró y purificó en una columna de gel de sílice (eluida con EtOAc al 20% en hexano) para proporcionar el Compuesto 328 (44 mg, 80%). EM m/z 372 (MH⁺).

5

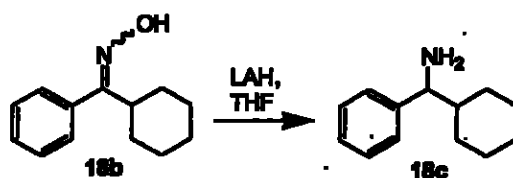
EJEMPLO 18

(ciclohexil-fenil)metilamida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. 331)

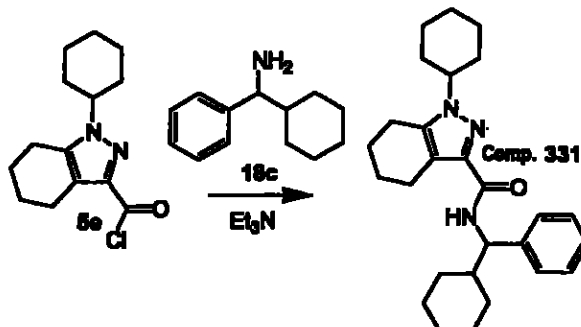
10



Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (0.48 g, 6.7 mMol) y acetato de sodio (1.4 g, 10.2 mMol), a un matraz de bola que contiene ciclohexil-fenil-metanona Compuesto 18a (0.97 g, 5.1 mMol) en MeOH (30 ml) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. por 1.5 horas. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución saturada de NaHCO₃, después salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se decantó y el solvente removió *in vacuo* para proporcionar oxima de ciclohexil-fenil-metanona Compuesto 18b (1.0 g) como un sólido blanco, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM m/z 204 (M⁺).



- 5 Una solución del Compuesto 18b (0.45 g, 0.22 mMol) en THF anhidro (10 ml), se agregó por goteo vía jeringa a una suspensión de LAH (0.5 g, 1.3 mMol) en THF (20 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a reflujo por 8 horas y proporcionó una suspensión grisácea. La suspensión se enfrió a 0°C y la reacción se apagó cuidadosamente por adición secuencial de agua (0.5 ml),
- 10 NaOH 2N (0.5 ml) y agua (1.5 ml). Se produjo un residuo blanco, después se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con Et₂O (20 ml). El solvente de lo filtrado combinado, se removi6 *in vacuo* para proporcionar C-ciclohexil-C-fenil-metilamina Compuesto 18c (0.38 g, 91%) como un aceite amarillo pálido, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM m/z
- 15 190 (MH⁺).

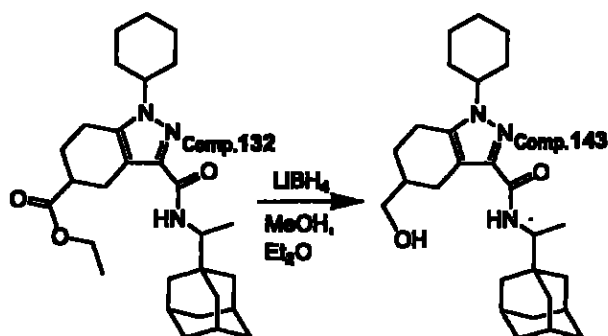


20

Usando el procedimiento del Ejemplo 5, se hizo reaccionar el Compuesto 18c con cloruro ácido Compuesto 5e para proporcionar el Compuesto 331.

EJEMPL 19**(1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclohexil-5-hidroximetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. 143)**

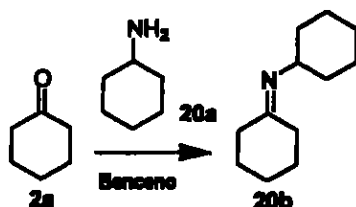
5



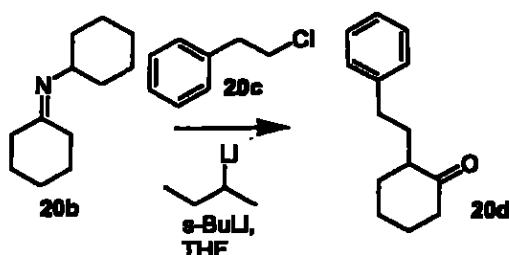
10 El Compuesto 132 (preparado de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, reemplazando el Compuesto 1h con 1-adamantan-1-il-etilamina) (25.0 mg, 0.052 mMol), LiBH_4 (borohidruro de litio) (2.0 mg, 0.092 mMol) y metanol (0.01 ml) en éter (3.0 ml), se sometió a reflujo por 0.5 horas. La reacción se apagó con HCl 1N (2.0 ml). La capa orgánica se
15 concentró, extrajo con DCM (diclorometano) (2 x 5.0 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se evaporó para dar el Compuesto 143 (22.0 mg, 96%) como un sólido blanco.

EM m/z 440 (MH^+), 462 (MNa^+);

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6.71 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 3.82
20 (2H, m), 3.62 (1H, m), 3.41 (1H, m), 2.99 (1H, dd, $J = 16.4, 5.0$ Hz), 2.65 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.03 (1H, m), 1.83 (10H, m), 1.52 (14H, m), 1.25 (4H, m), 1.03 (3H, d, $J = 6.8$ Hz).

EJEMPLO 20**(1-fenil-etil)-amida del ácido 2-[1-(4-fluoro-fenil)-7-fenetil-4,5,6,7-****tetrahidro-1H-Indazol-3-Il]-etensulfónico (Comp. 258)****(1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 2-[1-(4-fluoro-fenil)-7-fenetil-4,5,6,7-****tetrahidro-1H-indazol-3-Il]-etensulfónico (Comp. 259)**

- 10 Se agregó ciclohexilamina Compuesto 20a (4.64 g, 46.50 mmol) a una solución de ciclohexanona Compuesto 2a (4.0 g, 46.50 mmol) en benceno (100 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se sometió a reflujo a 80°C por 5 horas, usando un aparato Dean Stark para la remoción de agua, y se concentró a sequedad. El producto crudo
- 15 se purificó por destilación en presión aspiradora para proporcionar ciclohexil-ciclohexiliden-amina Compuesto 20b (7.33 g, 88%) como un aceite claro.

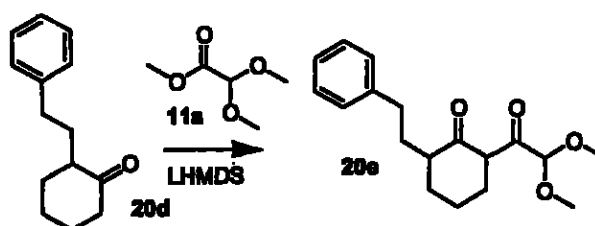


20

Se agregó s-BuLi (28.0 ml, 1.3 M) lentamente a una solución del Compuesto 20b (7.0 g) en THF (50 ml) a -78°C. La mezcla se agitó por 1 hora

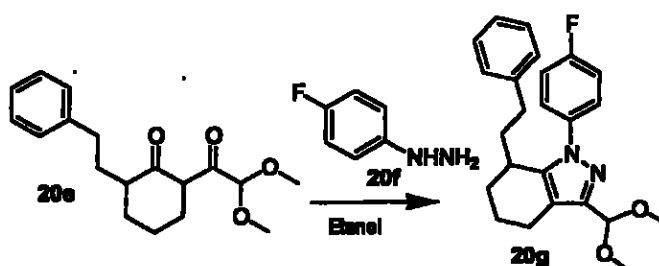
a -78°C y después se agregó (2-cloro-etil)-benceno Compuesto 20c (5.11 g, 36.4 mmol) en THF (10 ml) por goteo. La mezcla de reacción se agitó por 24 horas mientras se calentó a t.a. La reacción se apagó con HCl 1N (5 ml), después se diluyó con agua (100 ml) y EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó con sulfato de sodio anhidro, después se filtró y concentró in vacuo para proporcionar un producto crudo. La purificación por cromatografía instantánea (eluida con EtOAc al 10% en hexanos), proporcionó 2-fenetil-ciclohexanona Compuesto 20d (4.05 g, 20.0 mMol, 58%) como un aceite amarillo.

10



El Compuesto 20d se llevó adelante en lugar del Compuesto 2a usando el procedimiento del Ejemplo 11 para proporcionar 2-(2,2-dimetoxiacetil)-6-fenetil-ciclohexanona Compuesto 20e.

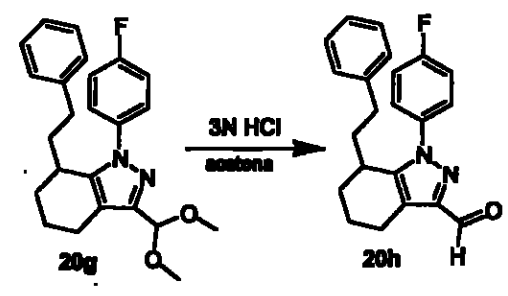
20



Usando el procedimiento del Ejemplo 10, se usó el Compuesto 20e en lugar de éster etílico del ácido [3-(4-fluoro-benciliden)-2-oxo-ciclohexil]-oxo-acético 10c y se usó (4-fluoro-fenil)-hidrazina Compuesto 20f en lugar de

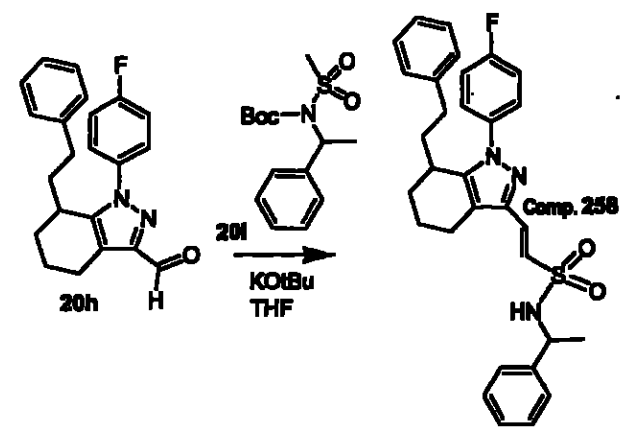
(2,4,-dicloro-fenil)-hidrazina Compuesto 10d, para proporcionar 1-[1(4-fluoro-fenil)-7-fenetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-2,2-dimetoxi-etanona
Compuesto 20g.

5



Usando el procedimiento del Ejemplo 11, se usó el Compuesto 20g en lugar del éster etílico del ácido [3-(4-fluoro-benciliden)-2-oxo-ciclohexil]-oxo-acético Compuesto 11d para proporcionar 1-(4-fluoro-fenil)-7-fenetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbaldehído Compuesto 20h.

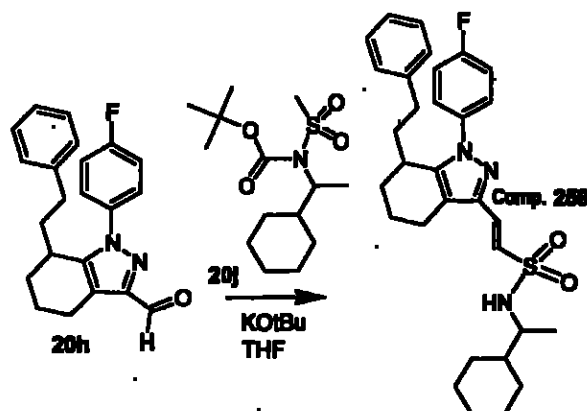
15



Usando el procedimiento del Ejemplo 11, se usó el Compuesto 20h en lugar de 1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbaldehído Compuesto 11e y se usó éster terc-butílico del ácido (metilsulfonil)(1-fenil-etil)-carbámico Compuesto 20i en lugar de éster terc-butílico del ácido (metilsulfonil)[(1R)-1-fenil-etil]-carbámico Compuesto 11f para proporcionar el

Compuesto 258.

5



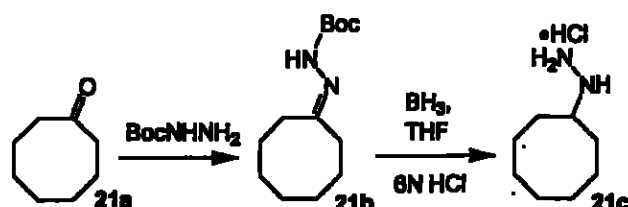
Usando el procedimiento del Ejemplo 11, se usó el Compuesto 20h en lugar de 1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbaldehído Compuesto 11e y se usó éster terc-butílico del ácido (metilsulfonil)(1-ciclohexil-etil)-carbámico 20j, en lugar del éster terc-butílico del ácido (metilsulfonil)[(1R)-1-fenil-etil]-carbámico Compuesto 11f, para proporcionar el Compuesto 259.

15

EJEMPLO 21

N'-ciclooctil-hidrazina del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. 300)

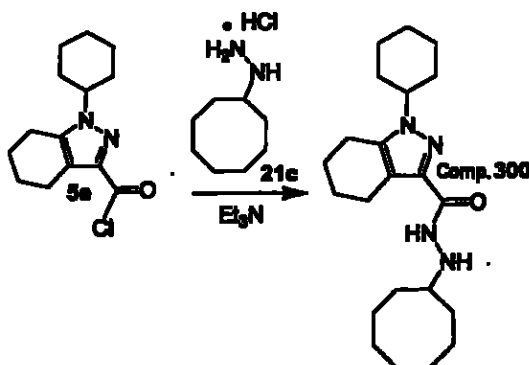
20



De conformidad con un procedimiento publicado, se hizo reaccionar ciclooctanona Compuesto 21a con éster terc-butílico del ácido

hidrazincarboxílico para producir un éster terc-butílico del ácido N'-ciclooctiliden-hidrazincarboxílico Intermediario Compuesto 21b (como se describe en Ghali NK and Venton DL, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 5413). De conformidad con el procedimiento publicado, se llevo adelante el Compuesto 5 21b para proporcionar clorhidrato de ciclooctil-hidrazina Compuesto 21c.

10

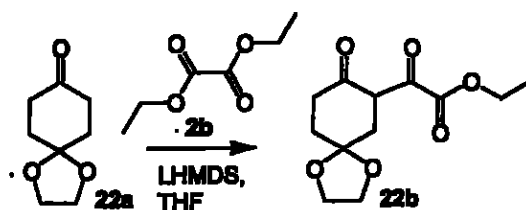
15 EM m/z 345.1 (MH⁺).

De conformidad con el procedimiento del Ejemplo 5, se hizo reaccionar el cloruro del ácido Compuesto 5e con el Compuesto 21c en una solución de CH₂Cl₂ y trietilamina, para proporcionar un compuesto amina 300.

EJEMPLO 22

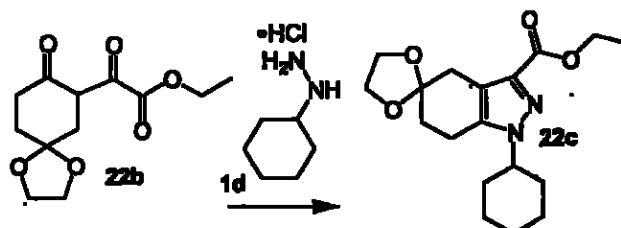
(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-ciclohexil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. 96)

20

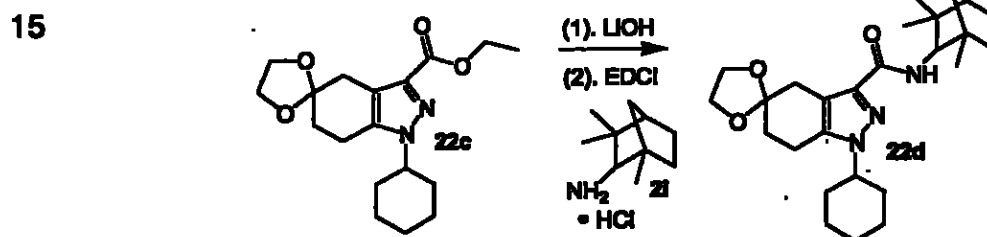


De conformidad con el procedimiento del Ejemplo 2, una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona Compuesto 22a en éter, se agregó a una solución de LHMDs en éter a -78°C . El dietiloxalato Compuesto 2b, se agregó a la mezcla y se hizo reaccionar para producir un éster etílico del ácido

5 oxo-(8-oxo-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-il)-acético Compuesto 22b.



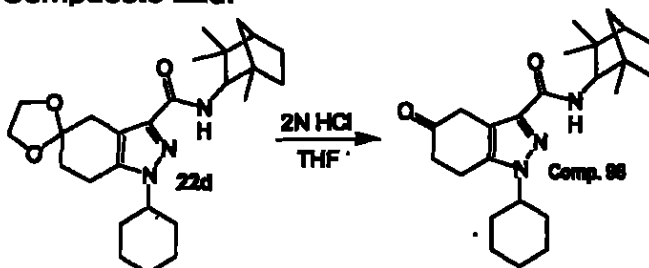
De conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, se hizo reaccionar el Compuesto 22 con una solución de clorhidrato de ciclohexil hidrazina Compuesto 1d y K_2CO_3 en CH_2Cl_2 para producir éster etílico del ácido (N-8-ciclohexil-1,4-dioxa-espiro[4.6]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-Indazol-10-il)carboxílico Compuesto 22c.



De conformidad con el procedimiento del Ejemplo 8, se usó el

Compuesto 22c en lugar de éster etílico del ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-Indazol-3-carboxílico Compuesto 8c y se llevó adelante para proporcionar (1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido (N-8-ciclohexil-1,4-dioxa-espiro[4.6]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-Indazol-10-

ii)-carboxílico Compuesto 22d.



5

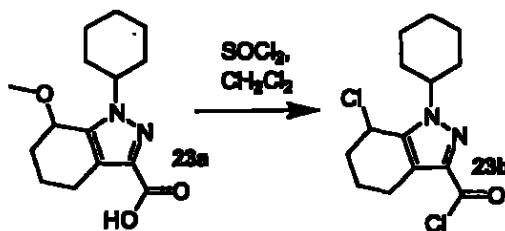
Se agregó HCl 2N (5 equiv.) a una solución del Compuesto 22d (0.030 g, 0.068 mMol) en THF (10 ml) a 0°C. La mezcla se agitó por 1 hora mientras se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua (2 ml), se neutralizó a pH 7 con K₂CO₃ y diluyó con EtOAc (20 ml). La

10 capa orgánica se lavó con agua y salmuera, después se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El producto se concentro *in vacuo* para proporcionar el Compuesto 96 (0.021g, 79%) como un aceite incoloro. EM m/z 398 (MH⁺).

15

EJEMPLO 23

[(1S,2R)-2-hidroximetil-ciclohexil]-amida del ácido 7-cloro-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. 60)



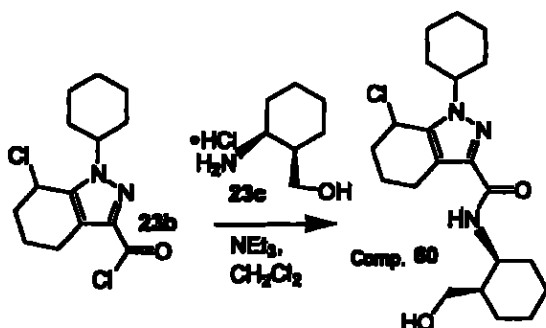
20

Se preparó ácido 1-ciclohexil-7-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico Compuesto 23a, de conformidad con el procedimiento

del Ejemplo 2, en donde se usó 2-metoxi-ciclohexanona en lugar del Compuesto 2a como el material de partida.

Se agregó cloruro de tionilo (0.20 g, 1.7 mmol) a una solución del Compuesto 23a (0.15 g, 0.55 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó por 3 horas a 35°C , se enfrió a temperatura ambiente, después se concentró *in vacuo* para proporcionar el cloruro de 7-cloro-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonilo Compuesto 23b.

10

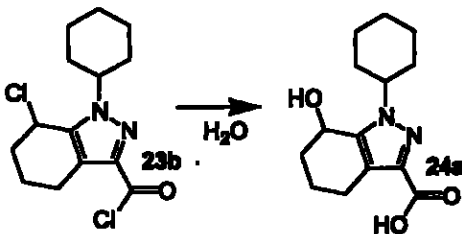


Se agregó NEt_3 (triethylamina (0.10 g, 0.98 mMol) y el Compuesto 23b (0.06, 0.20 mMol) a una solución de clorhidrato de (1R, 2S)-2-(aminociclohexil)-metanol Compuesto 23c (0.064 g, 0.39 mMol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a t.a. por 3 horas, después se diluyó con agua (10 ml) y CH_2Cl_2 (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro, después se filtró y concentró *in vacuo*, para proporcionar un producto crudo. La purificación por cromatografía instantánea (eluida con EtOAc al 20% en hexanos), proporcionó el Compuesto 60 (0.034 g, 45%) como un sólido blanco. EM m/z 394 (MH^+).

EJEMPLO 24

Ester etílico del ácido (2S-3R)-3-[(1-ciclohexil-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico (Comp. 164)

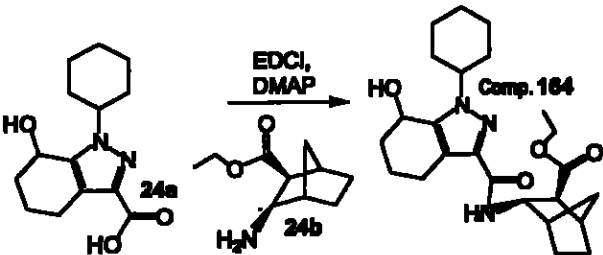
5



10

Se hidrolizó cloruro de 7-cloro-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-Indazol-3-carbonilo Compuesto 23b, para proporcionar el ácido 1-ciclohexil-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico Compuesto 24a.

15



20

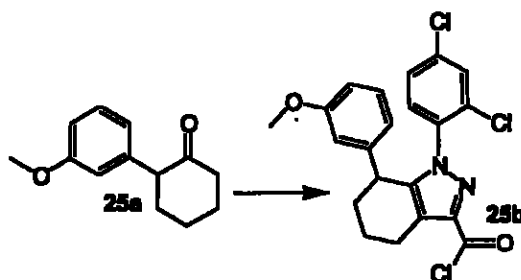
Se agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0.15 g, 0.81 mmol), dimetilaminopiridina (DMAP) (8 mg) y éster etílico del ácido (2S,3R)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico Compuesto 24a (0.059 g, 0.27 mmol), a una solución de ácido 1-ciclohexil-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico Compuesto 24a (0.071 g, 0.27 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ a 0°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó por 6 horas mientras se mantenía caliente a t.a, después se concentró *in vacuo* y purificó por cromatografía instantánea (eluida con EtOAc al 15% en

hexano), para proporcionar el Compuesto 164 (0.075 g, 65%) como un sólido blanco.

EJEMPLO 25

5 **[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(3-metoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. 313)**

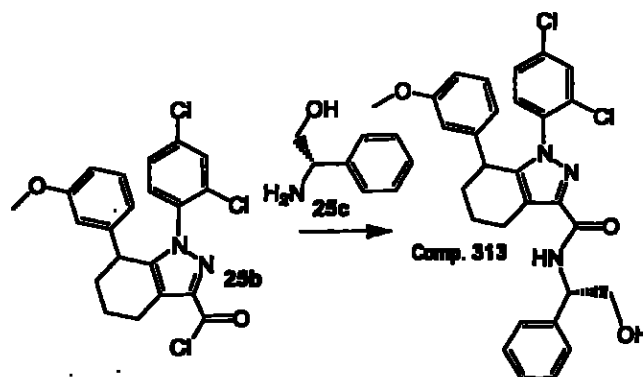
10



15

De conformidad con el Procedimiento del Ejemplo 2, se llevó adelante una solución de 2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona Compuesto 25a (comercialmente disponible) en éter, en lugar del Compuesto 2a para producir cloruro de 1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(3-metoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonilo Compuesto 25b.

20



De conformidad con el procedimiento del Ejemplo 2, se hizo reaccionar trietilamina y el Compuesto 25b con (1S)-2-amino-fenil-etanol

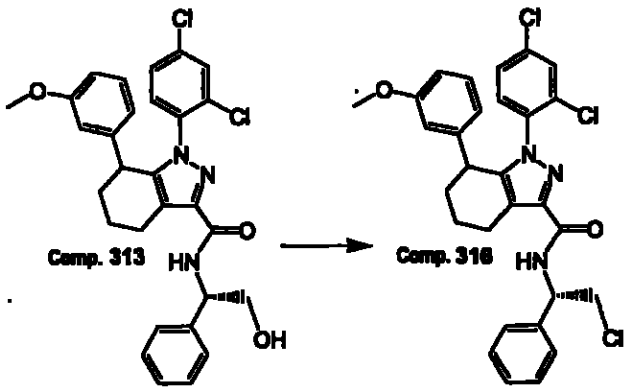
Compuesto 25c en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto amida 313.

EJEMPLO 26

[(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(3-metoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. 316)

5

10



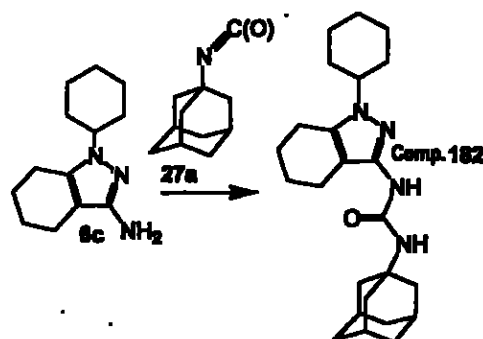
15

Se agregó cloruro de tionilo (0.01 g, 0.08 mmol) a una solución del Compuesto 313 (0.02 g, 0.04 mmol) en CH₂Cl₂ 5 ml a 0°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó por 2 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente, después se concentró *in vacuo* para proporcionar el cloruro ácido correspondiente. La purificación por cromatografía instantánea (eluida con EtOAc al 20% en hexano), proporcionó el Compuesto 316 (0.036 g, 95%) como un sólido blanco. EM m/z 554 (MH⁺).

20

EJEMPLO 27**1-adamantan-1-il-3-(1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-urea****(Comp. 182)**

5



Se agregó 1-isocianato-adamantano Compuesto 27b (4.6 mg,
 10 0.026 mMol) y trietilamina (0.01 ml, 0.072 mMol), a una solución de 1-
 ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il-amina Compuesto 6c (5 mg, 0.023
 mMol) (Preparado usando el procedimiento del Ejemplo 6). La mezcla se agitó
 a t.a. por 4 horas. La mezcla entonces se concentró y purificó en una columna
 en gel de sílice (eluida con EtOAc/hexanos al 15%) para dar el compuesto 182
 15 (5.5 mg, 60%). EM m/z 397 (MH⁺).

20

Los compuestos adicionales se pueden elaborar de conformidad
 con los métodos sintéticos de la presente invención, por uno de habilidad en la
 técnica, difiriendo solamente en materiales de partida, reactivos y condiciones
 posibles usadas en los métodos presentes.

EJEMPLOS BIOLOGICOS

Los siguientes ejemplos ilustran que los compuestos de la

presente invención, son moduladores del receptor CB útiles para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor canabinoide en un sujeto en necesidad del mismo.

5

EJEMPLO 1

Ensayo de Enlace para Agonistas Inversos o Agonistas CB1 ó CB2

Se expresaron establemente, receptores CB1 y CB2 humanos en células SK-N-MC transfectadas con pcADN3 CB-1 (humano) o pcADN3
10 CB-2 (humano). Las células se hicieron crecer en frascos de cultivo celular T-180 bajo condiciones estándares de cultivo celular a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5%. Las células se colectaron por tripsinización y se homogenizaron en un regulador de pH de homogenización (10 mM de Tris, 0.2 mM de MgCl₂, 5 mM de KCl, con inhibidores de proteasa, aprotinina, leupeptina, pepstatina A
15 y bacitracina) y se centrifugaron (2000 g). El sobrenadante fue entonces centrifugado en 2M de sacarosa (31,300 g) para producir una pelletilla de membrana semi-purificada. La pelletilla se resuspendió en homogenización y se almacenó a -80°C.

Al día del ensayo, la pelletilla se descongeló en hielo y se diluyó
20 en regulador de pH de ensayo (50 mM de Tris-HCl, 5 mM de MgCl₂, 2.5 mM de EDTA, 0.5 mg/ml de albúmina de suero bovino libre de ácido graso, pH 7.5). La membrana diluida se agregó con regulador de pH, compuesto de prueba o estándar y el radioligando [³H] -CP-55,940 (0.2 nM) a las cavidades

de una placa de polipropileno de 96 cavidades. Se midió el enlace no específico en cavidades que contienen 10 μ M de WIN 55,212. La placa se cubrió e incubó por 90 minutos a 30°C. Los contenidos entonces se aspiraron en una placa inferior de filtro Unifilter GF/C Packard prehumedecida con polietilenimina al 0.5%. La cavidades de la placa de polipropileno se enjuagaron y aspiraron siete veces con una solución de salina al 0.9%-Tween 20 al 0.5%. La placa de Unifiltro se secó, se agregó un cóctel de escintilación a cada cavidad y los conteos que representan el enlace se cuantificaron en un contador de escintilación TopCount.

10

Resultados de Enlace del Receptor CB1 y CB2

Los valores de enlace IC₅₀ para compuesto probados, se calcularon por regresión lineal y se obtuvieron de estudios en los cuales se usaron concentraciones variadas del compuesto.

15

CUADRO 1a

IC₅₀ de Enlace al Receptor CB1 Canabinoide (μ M)

Comp.	IC ₅₀	Comp.	IC ₅₀	Comp.	IC ₅₀	Comp.	IC ₅₀
1	0.3767	5	6.8	6	6.75	7	3.1
9	0.3383	10	0.045	11	0.2854	12	0.1485
13	0.1084	14	0.216	15	0.2413	16	0.1851
17	0.1682	18	0.0918	19	0.114	20	0.169
21	0.044	22	1.03	23	1.8	24	3.81

20

	Comp.	IC ₅₀	Comp.	IC ₅₀	Comp.	IC ₅₀	Comp.	IC ₅₀
	25	0.0753	26	0.7233	27	0.108	28	0.85
	29	0.7897	30	7.885	31	1.694	32	0.02
	33	0.058	34	0.1358	35	0.7	36	0.1053
5	37	0.0693	38	0.006	39	0.009	40	1.44
	41	0.049	42	10.7	43	0.014	44	0.079
	45	0.04	47	22.6	48	0.249	49	0.15
	50	0.255	51	15.2	52	6.26	53	6.12
	54	11.4	57	10.897	58	0.736	59	0.34
	60	5.235	61	2.195	62	0.28	63	13.655
10	64	0.41	66	3.59	67	0.3	68	0.4633
	69	0.22	70	0.125	71	0.53	72	8.4
	73	0.76	74	0.015	75	0.0237	76	1.96
	77	0.052	78	4.6	79	0.03	80	0.23
	81	0.49	82	0.7	83	0.038	84	0.4
	85	0.6	87	0.855	88	2.4	89	3.7
15	90	1.84	92	1.6	93	1.15	94	1.78
	95	6.4	96	9.5	97	9.7	98	20.5
	99	0.96	102	30.9	103	2	104	17.1
	105	8.5	106	12.7	107	0.91	108	2.4
	119	0.006	120	2.46	122	0.004	123	0.0075
20	124	0.007	125	0.026	126	0.597	127	0.0099
	128	0.01	129	0.0057	130	0.4	131	0.03
	132	2.9	133	12	134	0.4	135	0.67

	Comp.	IC ₅₀	Comp.	IC ₅₀	Comp.	IC ₅₀	Comp.	IC ₅₀
	136	0.0008	137	3.95	139	0.16	140	0.89
	141	0.3	142	0.6	143	2.4	144	0.22
	145	0.95	147	2.075	148	0.013	149	0.067
5	150	0.13	151	0.59	152	0.34	153	1.39
	154	0.06	156	0.097	157	0.03	158	0.013
	159	0.74	161	5.235	162	0.635	163	4.77
	164	6.01	167	1.66	169	0.43	171	0.64
	173	0.444	175	2.16	177	10.45	179	7.3
10	180	0.7	181	0.3	183	0.05	184	0.05
	185	0.9	187	3.69	189	0.01	190	1.62
	192	0.06	193	0.12	194	0.0001	195	0.1
	196	0.125	197	0.98	198	0.1	199	0.019
	200	0.008	201	0.0017	202	0.1147	203	0.59
	204	0.8	205	1.58	206	0.097	207	0.0824
15	208	0.66	209	0.26	210	0.335	211	0.005
	212	0.26	213	0.95	214	1.23	216	2.8
	217	0.0026	218	0.4	219	0.1	221	3.29
	222	0.28	223	169.9	224	1.5	226	0.0079
	227	2.77	230	0.01	231	0.6375	232	2.4
	233	1.6	234	0.23	235	3.6	236	25.35
20	237	0.89	238	25.1	241	3.4	242	0.3
	243	0.13	244	0.3	245	0.02	246	2.27
	247	0.26	248	0.16	249	0.05	250	0.07
	252	0.04	253	0.025	256	0.26	255	0.096

	Comp.	IC ₅₀	Comp.	IC ₅₀	Comp.	IC ₅₀	Comp.	IC ₅₀
	267	0.15	269	0.191	270	3.1	271	6.2
	272	0.086	273	1.59	274	0.0187	276	0.323
	276	0.135	277	1.3	278	0.4025	279	3.8
5	280	3.6	281	19.66	282	11.805	283	0.1
	284	0.35	285	2.9	287	2.5	289	0.88
	290	0.025	291	0.18	292	0.033	293	0.006
	294	0.11	295	0.003	296	0.005	297	0.013
	298	0.064	301	0.024	304	0.16	305	9.8
	308	0.019	309	0.047	320	0.014	321	0.23
10	328	5.1	329	1.7	330	1.9	331	3
	332	3.9	333	5.7	334	12.5	336	45
	338	1.35	339	0.008	340	0.016	341	0.02
	342	0.041	343	0.037	344	0.053	345	0.07
	346	0.033	347	0.018	348	0.011	349	0.04
15	350	0.017	351	0.012	353	0.016	356	0.077
	357	0.021	358	0.013	360	0.012	362	0.038
	363	0.013	364	0.016	365	0.016	368	0.039
	369	0.042	371	0.039	373	0.02	374	0.019
	376	0.016	377	0.043	380	0.032	381	0.015
	382	0.005	383	0.01	384	0.021	385	0.007
20	386	0.011	387	0.033	388	0.015	389	0.014
	390	0.02	393	0.043	394	0.077	395	0.071
	396	0.052	397	0.059	398	0.048		

CUADRO 1b

IC₅₀ de Enlace al Receptor CB2 Canabinoide (μM)

	Comp.	IC₅₀	Comp.	IC₅₀	Comp.	IC₅₀	Comp.	IC₅₀
	1	0.0135	2	1.57	3	0.4285	4	3.69
5	5	0.2915	6	0.3665	7	3.575	8	21.22
	9	0.0119	10	0.006	11	0.0406	12	0.0214
	13	0.0065	14	0.0309	15	0.0538	16	0.0054
	17	0.0045	18	0.0036	19	0.013	20	0.0352
	21	0.011	22	0.143	23	0.1	24	6.82
10	25	0.0016	26	0.015	27	0.003	28	0.0075
	29	0.1146	30	1.465	31	0.195	32	0.0069
	33	0.008	34	0.0409	35	0.094	36	0.0128
	37	0.112	38	0.0033	39	0.006	40	0.2147
	41	0.0348	42	0.64	43	0.001	44	0.0024
15	45	0.0056	46	9.2	47	4.885	48	0.0553
	49	0.0728	50	0.013	51	8.4177	52	4.9
	53	0.23	54	6.05	55	7.9	56	20
	57	2.2	58	0.1705	59	0.07	60	0.515
	61	0.19	62	0.005	63	3.295	64	0.03
20	66	1.4	67	0.0155	68	0.057	69	0.0027
	70	0.016	71	0.5	72	4.1	73	0.295
	74	0.0014	75	0.0007	77	0.003	78	1.21
	79	0.01	80	0.17	81	0.02	82	0.2
	83	0.02	85	0.082	86	0.275	87	0.0266
	88	0.087	89	0.0014	90	1.12	92	0.09
	93	0.02	94	0.02	97	0.03	99	0.25

	Comp.	IC ₅₀	Comp.	IC ₅₀	Comp.	IC ₅₀	Comp.	IC ₅₀
	104	0.2	107	1.4	111	0.17	113	0.77
	114	0.53	115	0.18	116	0.99	117	0.37
	118	0.4	119	0.01	120	0.875	121	6.27
	122	0.0015	123	0.0048	124	0.016	125	0.0022
5	126	0.593	127	0.0039	129	0.0017	130	0.005
	131	0.01	132	0.0255	133	1.34	134	0.3
	135	0.02	136	0.0005	137	1.55	138	11.8
	139	0.3	140	3.4	141	0.14	142	0.4
	143	1.26	144	0.04	145	1.1	147	1.79
	148	0.03	149	0.008	150	0.04	151	0.03
10	152	0.2	153	0.06	154	0.37	156	0.002
	157	0.002	158	0.009	159	0.13	160	3.5
	161	0.775	162	0.11	163	0.21	164	0.49
	165	0.8	166	1.7	167	0.028	169	0.017
	170	0.3	171	0.3	173	0.526	174	16
	175	1.56	176	4	177	2.4	178	2.9
15	179	0.7	180	1.7	181	1.6	182	0.028
	183	0.0069	184	0.02	185	0.12	186	2.29
	187	1.6	188	5.1	189	0.01	190	4.5
	191	0.19	192	0.002	193	0.005	194	0.0002
	195	0.02	193	0.12	197	0.8	198	0.0057
	199	0.01	200	0.001	201	0.002	202	0.0045
20	203	0.24	204	0.01	205	0.07	206	0.0141
	207	0.0016	208	0.014	209	0.2	210	0.008
	211	0.0007	212	0.074	213	0.2	214	0.0153
	215	0.2	216	0.07	217	0.0001	218	0.003

	Comp.	IC ₅₀	Comp.	IC ₅₀	Comp.	IC ₅₀	Comp.	IC ₅₀
	219	0.004	220	0.23	221	0.46	222	0.0049
	223	2.9	224	1.2	225	0.65	226	0.0055
	227	1.1535	228	0.25	229	1.3	230	0.001
	232	0.03	233	0.88	234	0.01	235	1.4
5	236	0.94	237	0.1513	238	3.7225	239	0.3
	240	1.7	241	0.5	242	1.6	243	0.004
	244	0.079	245	0.002	246	0.09	247	0.047
	248	0.02	250	0.0056	251	0.0028	252	0.048
	253	0.3	256	0.3	265	0.041	267	0.27
	269	0.0386	270	1.8	271	2.6	272	0.07
10	273	0.414	274	0.0016	275	1.3	276	0.25
	277	3.3	278	0.0375	279	0.83	280	0.679
	281	16.5	282	3.805	283	0.1	284	0.045
	285	2.4	286	2.7	287	2.1	289	0.4
	290	1	291	1.7	292	0.06	293	0.6
	294	0.7	299	5.5167	301	0.033	302	9.41
15	304	0.02	305	7.2	306	1.8	321	0.6
	328	1.6	329	0.02	330	0.03	331	0.098
	332	1.9	333	2.9	334	0.98	336	2.7
	337	0.08	338	0.027				

20

EJEMPLO 2

Ensayo a Base de Célula Funcional para Efectos del Agonista Inverso y Agonista CB1 ó CB2 en la Actividad de Adenilato Ciclasa Intra-Celular

5 Los receptores CB1 y CB2 son receptores acoplados a la proteína G (GPCR), los cuales influyen la función celular con la proteína G. Estos receptores modulan la actividad de adenilato ciclasa intracelular, la cual en cambio, produce el mensajero de la señal intracelular AMP cíclica (cAMP).

10 En la línea base, o durante condiciones de enlace a no ligandos, estos receptores son constitutivamente activos y tónicamente suprimen la actividad de adenilato ciclasa. El enlace de un agonista causa activación del receptor adiciona y produce supresor adicional de la actividad de adenilato ciclasa. El enlace de un agonista inverso inhibe la actividad constitutiva de los receptores y resulta en un incremento en la actividad de adenilato ciclasa.

15 Monitoreando la actividad intracelular de adenilato cinasa, se puede determinar la capacidad de los compuestos para actuar como agonistas o agonistas inversos.

Ensayo

20 Se evaluaron los compuestos de prueba en células SK-N-MC las cuales, usando procedimientos estándares de transfección, fueron establemente transfectadas con ADNc humano, para el receptor pcADN3-CRE β -gal y pcADN3 CB1 (humano) o pcADN3 CB2 (humano). Expresando

CRE β -gal, las células producen β -galactosidasa en respuesta a la activación del promotor CRE por cAMP. Las células que expresan CRE β -gal y ya sea el receptor CB1 ó CB2 humano, producirán menos β -galactosidasa cuando se tratan con un agonista CB1/CB2 y producirán más β -galactosidasa cuando se trata con un agonista inverso CB1/CB2.

Crecimiento celular

Las células se hicieron crecer en placas de 96 cavidades bajo condiciones de cultivo celular estándar a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5%. Después de 3 días, la media se removió y un compuesto de prueba en la media (en donde la media se suplementó con 2 mM de L-glutamina, 1 M de piruvato de sodio, 0.1% de ácido graso bajo FBS (suero bovino fetal) y antibióticos), se agregó a la célula. Las placas se incubaron por 30 minutos a 37°C y las placas celulares entonces se trataron con forskolina durante un periodo de 4-6 horas, después se lavaron y sometieron a lisis. Se cuantificó la actividad de β -galactosidasa usando reactivos de kits comercialmente disponibles (Promega Corp. Madison, WI) y un Lector de Placa Vmax (Molecular Devices, Inc.).

Cambio mediado por el receptor CB1 en la expresión CRE β -gal (cuadro 2a y 2b)

Para células que expresan CRE β -gal y el receptor CB1, los agonistas CB1 reducen la actividad β -galactosidasa de una manera

dependiente de la dosis y los agonistas Inversos CB1 incrementan la actividad β -galactosidasa de una manera dependiente de la dosis.

El cambio en la actividad β -galactosidasa se determinó estableciendo un valor de actividad de célula tratada a 100% y que expresa la actividad β -galactosidasa medida en una célula tratada con el compuesto correspondiente, como un porcentaje de la actividad de célula tratada con vehículo.

Resultados del Receptor CB1

Los valores EC₅₀ para compuestos probados, se calcularon por regresión lineal y se obtuvieron de estudios en los cuales, se usaron las concentraciones variantes del compuesto.

CUADRO 2a

EC₅₀ del Agonista Inverso Funcional del Receptor CB1 (μM)

Comp.	EC ₅₀	Comp.	EC ₅₀	Comp.	EC ₅₀	Comp.	EC ₅₀
2	1.51	7	3.876	9	2.755	28	2.03
43	0.2947	67	0.5242	70	1	73	1.742
91	3.371	144	0.1759	146	1.515	147	0.1525
151	0.8008	165	1.034	167	3.36	169	0.05
220	0.399	253	1.94	256	0.25	258	0.48
259	0.61	290	0.044	291	0.01	292	0.009

Comp.	EC ₅₀	Comp.	EC ₅₀	Comp.	EC ₅₀	Comp.	EC ₅₀
293	0.025	294	0.14	295	<0.03	296	0.013
297	0.005	298	0.004	305	0.63	307	0.1
309	0.081	312	0.036	316	0.046	319	0.05
320	0.001	321	0.133				

5

CUADRO 2b

EC₅₀ Agonista Funcional del Receptor CB1 (μM)

Comp.	EC ₅₀	Comp.	EC ₅₀
33	0.135	228	0.52
38	0.103	338	0.0060
222	0.1945		

10

Cambio mediado por el receptor CB2 en la expresión CRE β-gal

(cuadro 2c y 2d)

Para células que expresan CRE β-gal y el receptor CB2, los
15 agonistas CB2 reducen la actividad β-galactosidasa de una manera
dependiente de la dosis y los agonistas inversos CB2 incrementan la actividad
β-galactosidasa de una manera dependiente de la dosis.

El cambio en la actividad β-galactosidasa se determinó
estableciendo un valor de actividad de célula tratada a 100% y que expresa la
20 actividad β-galactosidasa medida en una célula tratada con el compuesto
correspondiente, como un porcentaje de la actividad de célula tratada con
vehículo.

Resultado de Enlace al Receptor CB2

Los valores EC₅₀ para compuestos probados, se calcularon por regresión lineal y se obtuvieron de estudios en los cuales, se usaron las concentraciones variantes del compuesto.

5

CUADRO 2c

EC₅₀ del Agonista Inverso Funcional del Receptor CB2 (μM)

10

Comp.	EC ₅₀	Comp.	EC ₅₀	Comp.	EC ₅₀
3	0.19	67	0.023	70	0.0459
116	0.5	149	0.0079	156	0.035
167	0.0015	208	0.0086	209	0.074
211	0.016	214	0.12	215	0.22
218	0.006	219	0.32	220	0.22
222	0.033	226	0.065	231	0.035
232	0.36	251	0.023	284	0.35

15

CUADRO 2d

EC₅₀ del Agonista Funcional del Receptor CB2 (μM)

20

Comp.	EC ₅₀	Comp.	EC ₅₀	Comp.	EC ₅₀
1	0.015	10	0.0019	13	0.0041
18	0.0027	26	0.011	28	0.33
32	0.047	35	0.035	36	0.005
37	0.01	40	0.031	44	0.029
62	0.00057	75	0.0001	87	0.25

5

Comp.	EC ₅₀	Comp.	EC ₅₀	Comp.	EC ₅₀
94	0.025	122	0.037	123	0.0075
184	0.009	184	0.1	195	0.0055
207	0.01	212	0.0037	217	0.000052
278	0.00078	338	0.00000082		

EJEMPLO 3

Efecto de Tratamiento Sub-Crónico en el Consumo de Alimento y Ganancia de Peso Corporal en Ratas Sprague-Dawley

10

El efecto de administración diaria de un compuesto de la invención, se probó en ratas macho Sprague-Dawley. Los animales en cada grupo de dosis (n=6/grupo) se administraron oralmente con una dosis diaria de ya sea un compuesto de prueba (a una dosis de 3, 10 ó 30 mg/kg) o
15 vehículo (PEG-400 al 50% en agua destilada) en un volumen de 2 ml/kg de peso corporal inmediatamente antes del comienzo de la fase oscura cada día por un periodo de 7 días.

El consumo de alimento fue electrónicamente monitoreado durante la fase oscura y de luz que sigue después de la dosis (24 horas
20 totales). El efecto en la absorción de alimento se expresó como el cambio de porcentaje del alimento total consumido en el periodo de 24 horas después de la dosificación al alimento total consumido en el periodo de 24 horas antes de la dosificación.

Efecto en el consumo total de alimento

Los animales en todos los tres niveles de dosis del compuesto de prueba, tienen un decremento dependiente relativamente de la dosis en alimento total consumido, comparado con animales dosificados con vehículo al final del periodo de tratamiento.

Efecto en ganancia de peso corporal

Los animales en todos los tres niveles de dosis del compuesto de prueba, tienen un decremento dependiente de la dosis en la ganancia de peso corporal, comparado con los animales en el grupo que comió el vehículo durante el periodo de tratamiento.

EJEMPLO 4

Efecto de Tratamiento Agudo en Consumo de Alimento en Ratas

Sprague-Dawley

El efecto de administración de dosis única, aguda, de un compuesto de la presente invención, se probó en ratas macho Sprague-Dawley. Los animales en cada grupo de dosis (n=6/grupo), fueron administrados oralmente en una dosis única de ya sea un compuesto de prueba (en una dosis de 3, 10 ó 30 mg/kg) o vehículo (PEG-400 al 50% en agua destilada) en un volumen de 2 ml/kg de peso corporal inmediatamente antes del comienzo de la fase oscura.

El consumo de alimento fue electrónicamente monitoreado durante la fase oscura y de luz antes de la dosificación y la fase oscura y de luz que sigue a la dosificación (48 horas totales). El efecto en la absorción de alimento se expresó como el cambio de porcentaje del alimento total consumido en el periodo de 24 horas después de la dosificación al alimento total consumido en el periodo de 24 horas antes de la dosificación.

Efecto en el consumo total de alimento

Los animales se administraron con una dosis única del compuesto de prueba y todos los tres niveles de dosis tienen un incremento dependiente de la dosis en el alimento total consumido comparado con animales administrados con una dosis única de vehículo (valor $p < 0.05$ por 30 mg/kg de nivel de dosis).

EJEMPLO 5

Efecto de Tratamiento Crónico en el Peso Corporal y de la Almohadilla

Adiposa Epididimal en ratas Sprague-Dawley

El efecto de la administración diaria de un compuesto de la presente invención, se probó en ratas macho Sprague-Dawley. Los animales fueron alimentados con alimento (10% de Kcal) que contiene ya sea un compuesto de prueba (alimento de prueba) o vehículo (alimento de vehículo) durante un periodo de tratamiento de 28 días. El alimento probado se formuló

basado en el consumo diario estimado necesario para lograr un nivel de dosis de 1, 3 10 ó 30 mg/kg.

Efecto en la ganancia de peso corporal

5 Los animales en los grupos de alimentos probados tienen un decremento dependiente de la dosis en la ganancia de peso corporal comparados con los animales en el grupo de alimento de vehículo durante el periodo de tratamiento.

10 **Efecto en el peso de la almohadilla adiposa epididimal**

Los animales en los grupos de alimento de prueba tienen un decremento dependiente relativamente de la dosis en el peso de la almohadilla adiposa epididimal, comparado con los animales en el grupo de alimento de vehículo durante el periodo de tratamiento (valor $p < 0.01$ para el nivel de dosis de 30 mg/kg).

15

EJEMPLO 6

Efecto de Tratamiento Agudo en el Consumo de Alimento y Conteo de

Comida en Ratón Ob/Ob

20

El efecto de la administración de dosis única, aguda de un compuesto de la presente invención, se probó en ratones obesos hiperfágicos ob/ob. Los animales en cada grupo de dosis ($n=8$ /grupo) fueron oralmente

administrados con una dosis única de ya sea un compuesto de prueba (a una dosis de 3, 10 ó 30 mg/kg) o vehículo (PEG-400 al 50% en agua destilada) en un volumen de 2 ml/kg de peso corporal, inmediatamente antes del comienzo de la fase oscura.

5 El consumo de alimento fue electrónicamente monitoreado durante la fase de oscuridad y luz, antes de la dosificación y la fase de oscuridad y luz que sigue a la dosificación (48 horas totales). El efecto en la absorción de alimento se expresó como el cambio de porcentaje del alimento total consumido en el periodo de 24 horas después de la dosificación al
10 alimento total consumido en el periodo de 24 horas previo a la dosificación.

Efecto en el consumo total de alimento

Los animales administrados con una dosis única del compuesto de prueba en todos los tres niveles de dosis, tienen un decremento
15 dependiente relativamente de la dosis en el alimento total consumido, comparado con animales administrados con una dosis de vehículo único (ANOVA de una forma valor $p < 0.05$) y una tendencia hacia abajo en el conteo de comida total.

EJEMPLO 7

Efecto de Tratamiento Crónico en Ganancia de Peso Corporal,

Distribución Adiposa, Consumo de Energía y Actividad Locomotora en
Ratones Ob/Ob.

5

El efecto de administración diaria de un compuesto de la presente invención se probó en ratones ob/ob. Los ratones fueron alimentados con alimento que contiene ya sea un compuesto de prueba (alimento de prueba) o vehículo (alimento de vehículo) durante un periodo de tratamiento de 26 días. El alimento de prueba se formuló basado en el consumo diario estimado necesario para lograr un nivel de dosis de 3, 10 ó 30 mg/kg.

10

Efecto en ganancia de peso corporal

Los animales en los grupos con alimento de prueba de 10 ó 30 mg/kg, tienen un decremento dependiente de la dosis en la ganancia de peso corporal comparado con los animales en el grupo de alimento de vehículo durante el periodo de tratamiento.

15

Efecto en la distribución adiposa

La distribución adiposa se midió por tomografía computarizada cuantitativa para ratones en el grupo con alimento de prueba de 30 mg/kg.

20

Los animales en el grupo con alimento de prueba tienen una masa total inferior (medida por la sección transversal abdominal), una masa

adiposa inferior y compartimentos adiposos viscerales reducidos, comparados con los animales en el grupo de alimento de vehículo durante el periodo de tratamiento (ANOVA de una forma valor $p < 0.05$). La masa delgada para los animales con alimento de prueba, fueron relativamente inafectados.

5

Efecto en el consumo de energía y actividad locomotora

El consumo de energía se midió por mediciones de calorimetría indirecta durante las fases tanto de luz u oscuras para ratones en el grupo con alimento de prueba de 30 mg/kg.

10

Los animales en el grupo con alimento de prueba, tienen un cociente respiratorio disminuido (CO_2/O_2), que sugiere un cambio en la fuerza del combustible primario de carbohidratos a ácidos grasos, un metabolismo de energía incrementado (O_2) y actividad motora espontánea ligeramente incrementada (determinada por el consumo del movimiento a lo largo de los ejes X, Y y Z), comparados con animales en el grupo de alimento de vehículo durante el periodo de tratamiento (ANOVA de una forma valor $p < 0.05$).

15

20

EJEMPLO 8

Efecto de Tratamiento Crónico en el Peso Corporal, y de Hígado y Almohadilla Adiposa Epididimal, Distribución Adiposa, Consumo de Energía y Actividad Locomotora y Triglicéridos del Plasma y Niveles de
Colesterol en Ratones con Obesidad Inducida por la Dieta

El efecto de la administración diaria de un compuesto de la presente invención, se probó en ratones con obesidad inducida por la dieta (DIO). La obesidad se indujo por alimentación de alimento "alto en grasas" (60% de Kcal) a ratones no deficientes de leptina durante un periodo de 4 meses. Los ratones con DIO así producido, fueron entonces alimentados con alimento "alto en grasas" que contiene ya sea un compuesto de prueba (alimento de prueba) o vehículo (alimento de vehículo) durante un periodo de tratamiento de 28 días. El alimento de prueba se formuló basado en el consumo diario estimado necesario para lograr un nivel de dosis de 1, 3, 10 ó 30 mg/kg.

Efecto en la ganancia de peso corporal

Los animales en los cuatro grupos con alimento de prueba tienen un decremento dependiente de la dosis en la ganancia de peso corporal, comparado con animales en el grupo de alimento de vehículo durante el periodo de tratamiento.

Efecto en el peso de la almohadilla adiposa epididimal

Los animales en todos los cuatro grupos con alimento de prueba han mantenido ya sea, el peso de la almohadilla de grasa epididimal o pérdida de peso, comparado con animales en el grupo de alimento de vehículo
5 durante el periodo de tratamiento (ANOVA de una forma valor $p < 0.05$).

Efecto de peso del hígado y contenido de grasa

Los animales en todos los cuatro grupos con alimento de prueba ya sea mantienen relativamente el mismo peso del hígado o pierden peso
10 comparado con los animales en el grupo de alimento de vehículo durante el periodo de tratamiento (ANOVA de una forma valor $p < 0.05$).

Los animales en los grupos con alimento de prueba de 10 y 30 mg/kg, probados para el contenido de grasa del hígado, también tienen un decremento en el contenido de grasa (como porcentaje de área total de
15 hígado), comparado con animales en el grupo de alimento de vehículo, durante el periodo de tratamiento (ANOVA de una forma valor $p < 0.05$).

Efecto en distribución adiposa

La distribución adiposa se midió por tomografía computarizada
20 cuantitativa para ratones en el grupo con alimento de prueba de 30 mg/kg.

Los animales en el grupo con alimento de prueba tienen una masa total inferior (medida por la sección transversal abdominal), una masa adiposa disminuida y compartimientos adiposos viscerales reducidos

comparados con animales en el grupo de alimento de vehículo durante el periodo de tratamiento (ANOVA de una forma valor $p < 0.05$). La masa delgada para los animales con alimento de prueba fue relativamente no afectada.

5 **Efecto en el consumo de energía y actividad locomotora**

El consumo de energía se midió por mediciones de calorimetría indirecta, durante fases tanto de luz como oscuras por ratones en el grupo con alimento de prueba de 30 mg/kg.

Los animales en el grupo con alimento de prueba tienen un cociente respiratorio disminuido (CO_2/CO_2), sugiriendo un cambio en la fuente de combustible primaria de carbohidratos a ácidos grasos, un metabolismo de energía incrementado (O_2) y relativamente sin incremento en la actividad motora espontánea (como se determina por la suma de movimientos a lo largo de los ejes X, Y y Z), comparados con animales en el grupo de alimento de vehículo, durante el periodo de tratamiento (ANOVA de una forma valor $p < 0.05$).

Efecto en los niveles de colesterol y triglicéridos del plasma

Los animales en todos los cuatro grupos con alimento de prueba, tienen un nivel de triglicéridos de plasma disminuidos, comparados con animales en el grupo con alimento de vehículo durante el periodo de tratamiento (ANOVA de una forma valor $p < 0.05$) y una tendencia hacia abajo en el colesterol total.

Se entiende que la descripción precedente de la invención y
varios ejemplos de la misma, han enfatizado ciertos aspectos. Numerosos
otros equivalentes no específicamente elaborados en o discutidos, pueden sin
embargo, caer dentro del espíritu y alcance de la presente invención o las
5 siguientes reivindicaciones y están propuestos para ser incluidos.

10

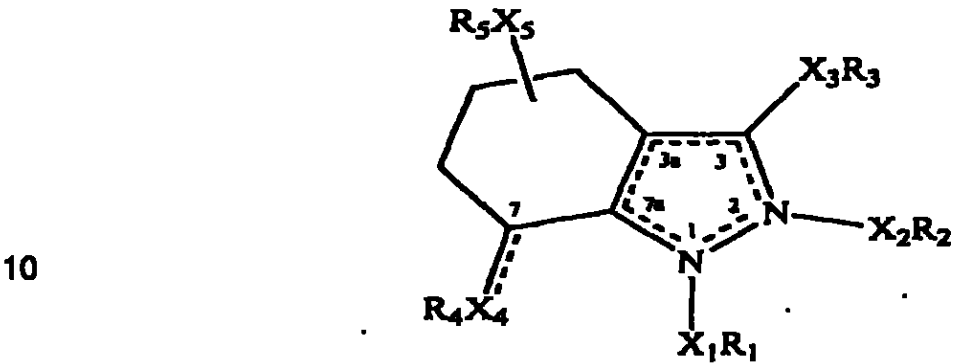
15

20

NOVEDAD DE LA INVENCION

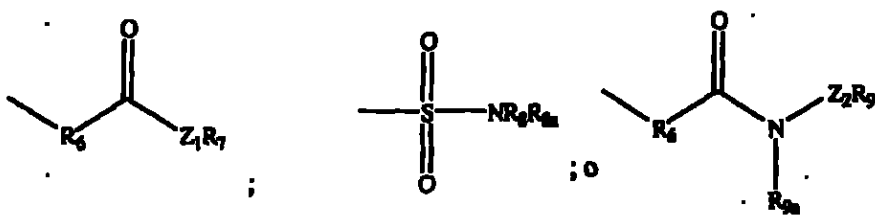
REVINDICACIONES

5 1. Un compuesto que tiene la estructura de conformidad con la
fórmula I:



caracterizado porque: las líneas punteadas entre las posiciones 2-3 y
posiciones 3a-7a de la fórmula I representan ubicaciones para dos enlaces
dobles presentes cuando X_1R_1 está presente; las líneas punteadas entre las
posiciones 3-3a y posiciones 7a-1 en la fórmula I representan ubicaciones
15 para dos enlaces dobles presentes cuando X_2R_2 está presente; la línea
punteada entre las posiciones 7 y X_4R_4 en la fórmula I representa ubicaciones
para un enlace doble; X_1 está ausente, o es alquileo inferior; X_2 está ausente,
o es alquileo inferior; en donde únicamente uno de X_1R_1 y X_2R_2 está
20 presente; X_3 está ausente, o es alquileo inferior, alquilideno inferior o -NH-;
cuando la línea punteada entre las posiciones 7 y X_4R_4 está ausente, X_4 está
ausente, o es alquileo inferior; cuando la línea punteada entre las posiciones
7 y X_4R_4 están presente, X_4 está ausente; X_5 está ausente, o es alquileo

inferior; R_1 se selecciona del grupo que consiste de arilo, cicloalquilo de C_3 - C_{12} , o heterociclilo, cualquiera de los cuales son opcionalmente sustituidos en una o más posiciones por halógeno, alquilo inferior, hidroxilo o alcoxi inferior; R_2 se selecciona del grupo que consiste de arilo, cicloalquilo de C_3 - C_{12} , o heterociclilo, cualquiera de los cuales son opcionalmente sustituidos en una o más posiciones por halógeno, alquilo inferior, hidroxilo o alcoxi inferior; R_3 es



10

cuando la línea punteada entre las posiciones 7 y X_4R_4 esta ausente, R_4 es hidrógeno; hidroxilo; alquilo inferior; alcoxi inferior; halógeno; arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; heterociclilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; o cicloalquilo de C_3 - C_{12} opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi o halógeno; cuando la línea punteada entre las posiciones 7 y X_4R_4 está presente, R_4 es CH-arilo en donde arilo es opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; o CH-heterociclico en donde heterociclico es opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; R_5 es hidrógeno; hidroxilo; alquilo inferior; alcoxi inferior, alquilenohidroxilo inferior; carboxilo, alcoxycarbonilo; ariloxycarbonilo; aril-

20

alcóxicarbonilo; NHR_{10} ; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{11a}$; $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$; oxo; o $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{13}$; R_6 está
 ausente, o es $-\text{CH}(\text{R}_{6a})-$; R_{6a} es hidrógeno; alquilo inferior; o arilo
 opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, hidroxil, alcoxi inferior,
 carboxi o alcóxicarbonilo; R_7 es alcoxi inferior; arilo opcionalmente sustituido
 5 por uno o más hidroxil, halógeno, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo,
 alcoxi inferior, hidroxil-alquilenol-, $-\text{NH}(\text{R}_{6a})$, ariloxil, arilalcoxi o aril-alquilenol
 inferior; cicloalquilo de C_3-C_{12} opcionalmente sustituido por uno o más hidroxil,
 halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior-aminocarbonilo, carboxi,
 alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilenol inferior, hidroxil-
 10 alquilenol, ariloxil, arilalcoxi, arilalcoxi-alquilenol inferior opcionalmente
 sustituido en arilo por uno o más hidroxil, halógeno o alquilo inferior; o aril-
 alquilenol inferior; heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más hidroxil,
 halógeno, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi
 inferior-alquilenol inferior, hidroxil-alquilenol, ariloxil o arilalcoxi; R_8 , R_{8a} , R_9 y R_{9a}
 15 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo inferior; - NHR_{15} ; arilo
 opcionalmente sustituido por uno o más hidroxil, halógeno, $-\text{NH}(\text{R}_{6a})$, $-\text{SO}_2-$
 $\text{NH}(\text{R}_{6a})$, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, hidroxil-
 alquilenol, ariloxil o arilalcoxi; cicloalquilo de C_3-C_{12} opcionalmente sustituido
 por uno o más hidroxil, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi,
 20 alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, hidroxil-alquilenol, ariloxil, arilalcoxi, o alquilenol
 inferior; o heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más hidroxil,
 halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior,
 hidroxil-alquilenol-, ariloxil o arilalcoxi; R_{10} es hidrógeno, alcóxicarbonilo de C_1-

C₁₀ opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxilo, halógeno o arilo; -C(O)CF₃; -SO₂-NR₁₄R_{14a}; -C(O)-heterociclilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxilo, halógeno o arilo; -C(O)NR₁₄R_{14a}; -SO₂-arilo; -SO₂R₁₄; o SO₂NR₁₄R_{14a}; R₁₁, R_{11a}, R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R_{14a} y R₁₅ son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀; heterociclilo; cicloalquilo de C₃-C₁₂; o arilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi, halógeno -SO₂-N(R_{6a})₂, heterociclilo o aril-alquileo inferior; Z₁ está ausente; -NH-; o es alquileo inferior opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi o alcoxycarbonilo inferior; Z₂ está ausente; o es alquileo inferior opcionalmente sustituido en una o más posiciones por arilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi, alcoxycarbonilo o arilo; o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X₁ está ausente, o es alquileo inferior, y R₁ es cicloalquilo de C₃-C₁₂; o arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la línea punteada entre las posiciones 7 y X₄R₄ está ausente; X₄ está ausente, o es alquileo inferior; y, R₄ es hidrógeno; hidroxilo; alquilo inferior; alcoxi inferior; halógeno; arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alcoxi inferior o halógeno; heterociclilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno; o cicloalquilo

de C₃-C₈.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque la línea punteada entre las posiciones 7 y X₄R₄ está ausente; X₄ está ausente; y R₄ es hidrógeno.

5 5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₃ es -R₆C(O)NHZ₂R₉.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque R₆ está ausente; Z₂ está ausente; o es alquileo inferior opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi, 10 alcoxycarbonilo inferior, hidroxí o halógeno; y, R₉ es arilo opcionalmente sustituido por uno o más hidroxí, halógeno, -NH(R_{6a}), -SO₂-NH(R_{6a}), alquilo inferior, alcoxi inferior o arilalcoxi; cicloalquilo de C₅-C₁₂ opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, amino, halógeno o alcoxycarbonilo inferior; o heterociclilo.

15 7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₃ es -R₆C(O)Z₁R₇.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque R₆ está ausente; y, R₇ es alcoxi inferior; arilo opcionalmente sustituido por uno o más hidroxí, alcoxi inferior, -NH(R_{6a}) o 20 arilalcoxi; cicloalquilo de C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alquilo inferior-aminocarbonilo, carboxí, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior-alquileo inferior, hidroxí-alquileo, arilalcoxi-alquileo inferior opcionalmente sustituido en arilo por uno o más halógeno; o heterociclilo

opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcóxicarbonilo o alcoxi inferior-alquileo inferior.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X_3 es alquileo inferior; R_3 es $-\text{SO}_2\text{NHR}_6$; y R_6 es arilo o cicloalquilo de $\text{C}_5\text{-C}_{12}$.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X_2 está ausente, o es alquileo inferior; y R_2 es cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{12}$; o arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.

10 11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la línea punteada entre las posiciones 7 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente; y, R_4 es CH-arilo en donde arilo es opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; o CH-heterociclilo en donde heterociclilo es
15 opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque arilo y heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior o
20 halógeno.

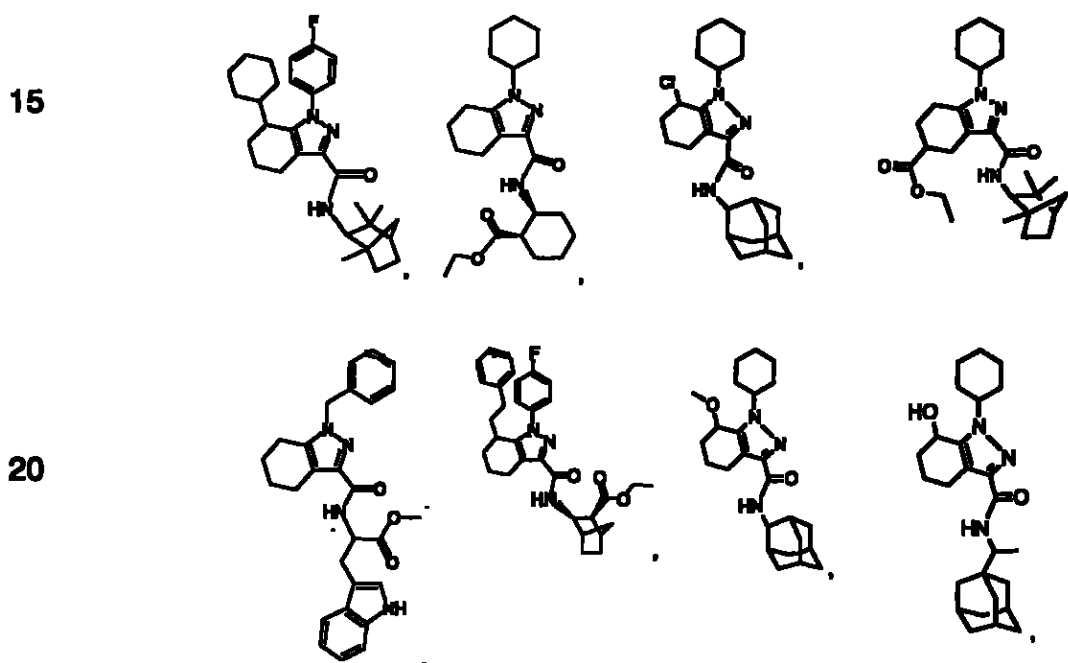
13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque arilo es fenilo y heterociclilo es tienilo o furilo, en donde fenilo, tienilo o furilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o

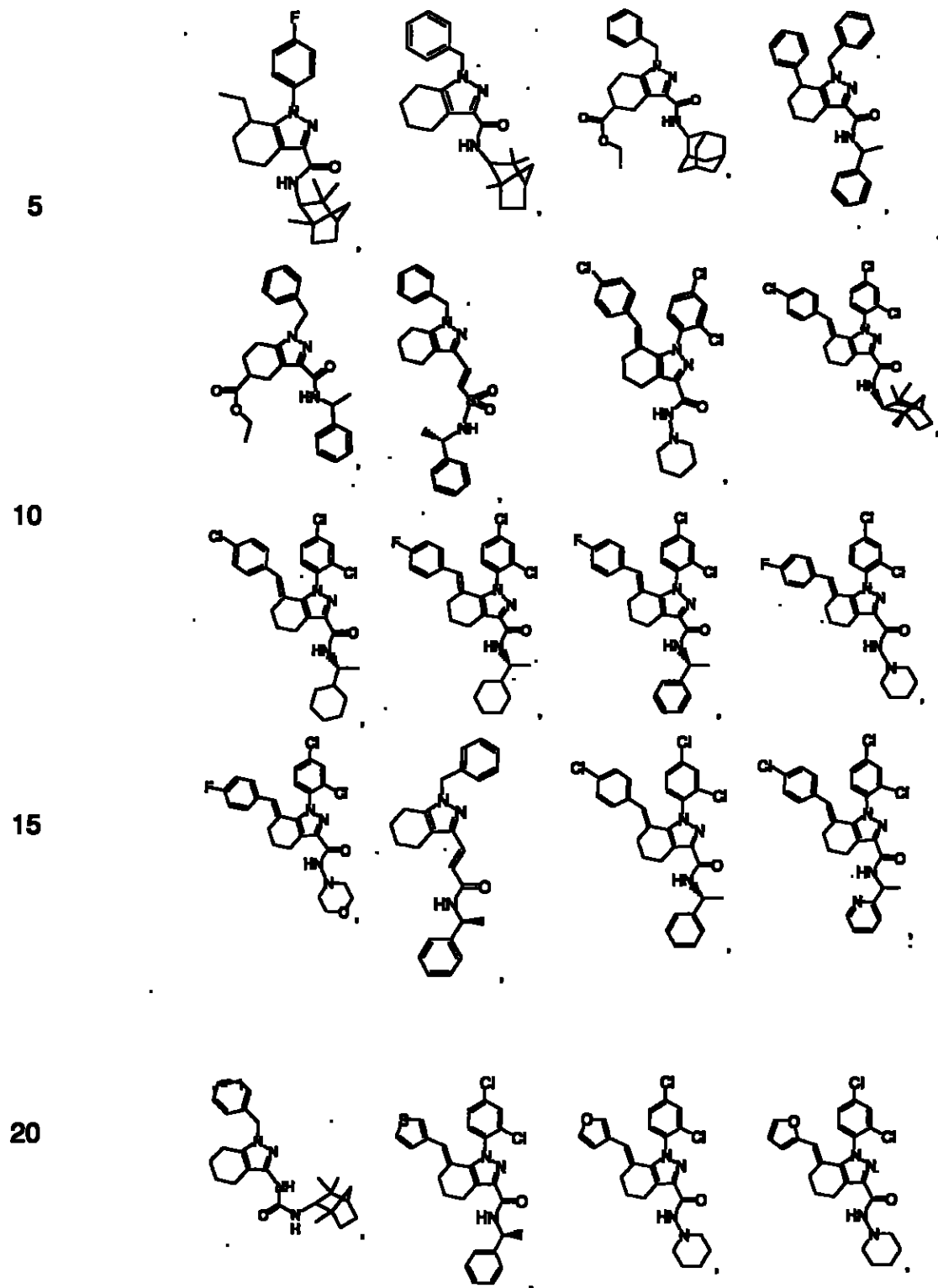
más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X_5 está ausente; y R_5 es hidrógeno; hidroxi; alquilo inferior; hidroxi-alquileo inferior; carboxi; alcóxicarbonilo inferior; arilo-
5 alcóxicarbonilo; NHR_{10} ; $-C(O)NR_{11}R_{11a}$; $-O-C(O)-R_{12}$; u oxo.

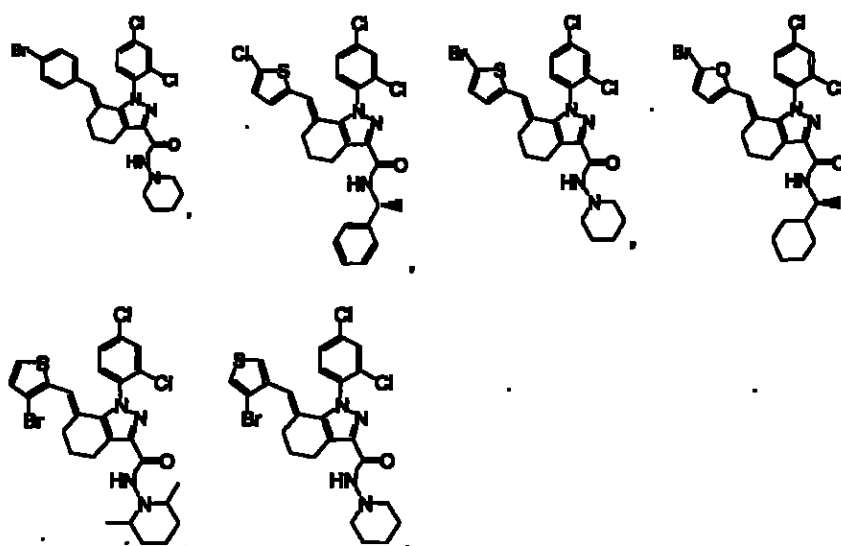
15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque R_{10} es hidrógeno; alcóxicarbonilo de C_1-C_{10} ; $-C(O)CF_3$; $-C(O)$ -heterociclilo; $-C(O)NR_{14}R_{14a}$; o $-SO_2NR_{14}R_{14a}$; y en donde R_{11} , R_{11a} , R_{12} , R_{14} y R_{14a} son cada uno individualmente hidrógeno; alquilo de C_1-
10 C_{10} ; o arilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, heterociclilo o arilo-alquileo inferior.

16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona del grupo que consiste de:





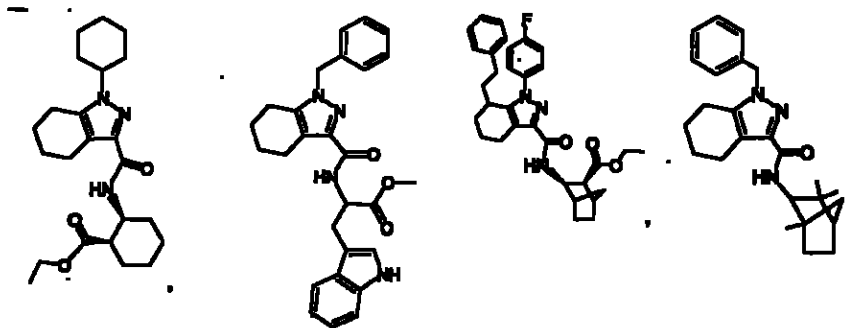
5



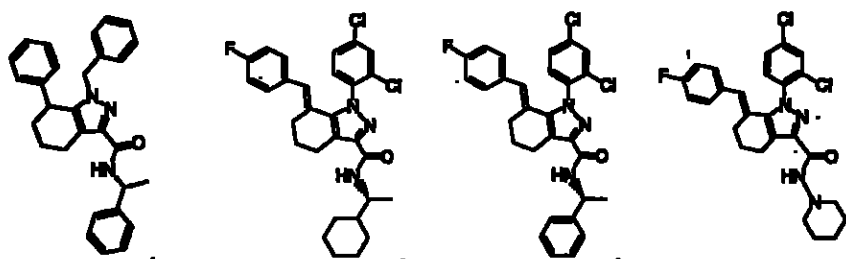
10 y formas farmacéuticamente aceptables del mismo.

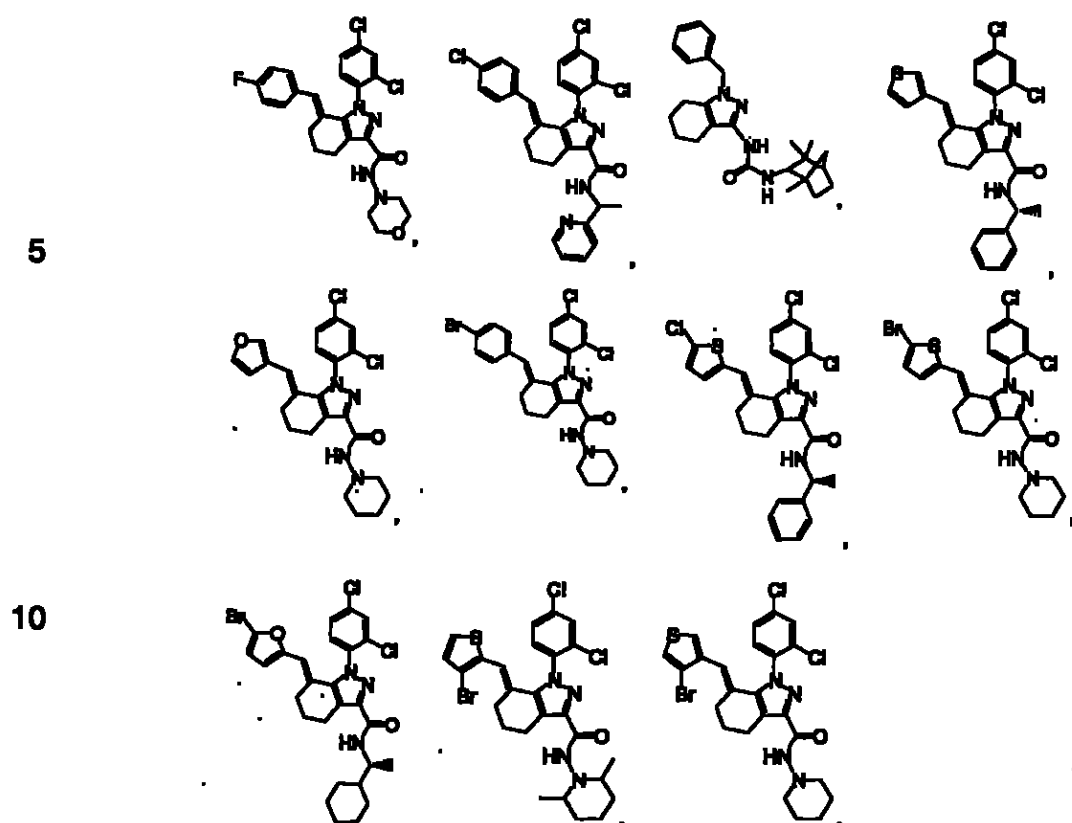
17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque se selecciona del grupo que consiste de:

15



20





y formas del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 18. Un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor canabinoide en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende las etapas de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

20 19. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque el receptor canabinoide es un receptor CB1 o CB2; y, el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 es un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

20. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque el síndrome, trastorno o enfermedad se relaciona a apetito, metabolismo, diabetes, glaucoma, ataques de apoplejía, abuso de sustancia, aprendizaje, cognición o memoria, contracción de órgano
5 o espasmo muscular, trastornos respiratorios, actividad locomotora o trastornos de movimiento, trastornos inmunes o inflamatorios, crecimiento celular no regulado, manejo de dolor o neuroprotección.

21. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la cantidad efectiva del compuesto de
10 conformidad con la reivindicación 1, es desde aproximadamente 0.001 mg/kg/día hasta aproximadamente 300 mg/kg/día.

22. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque comprende tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo o
15 relacionado con la obesidad, relacionado con el apetito, mediado por el agonista inverso del receptor CB1, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso CB1 de conformidad con la reivindicación 1.

23. El método de conformidad con la reivindicación 22,
20 caracterizado además porque la cantidad efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1, es desde aproximadamente 0.001 mg/kg/día hasta aproximadamente 300 mg/kg/día.

24. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque además comprende la etapa de administrar al sujeto, un producto y/o terapia de combinación que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Conformidad con la reivindicación 1 y un agente terapéutico.

5 25. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque el agente terapéutico es un anticonvulsionante o un agente anticonceptivo.

26. El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque el anticonvulsionante es topiramato, análogos
10 de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína y similares y mezclas o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

27. El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque el agente anticonceptivo es un anticonceptivo
15 solamente de progestina, un anticonceptivo que tiene un componente de progestina y un componente de estrógeno, o un anticonceptivo oralmente que tiene un componente de ácido fólico.

28. Un método de anticoncepción en un sujeto, caracterizado porque comprende la etapa de administrar al sujeto una composición, en
20 donde la composición comprende un anticonceptivo y un antagonista o agonista inverso del receptor CB1 de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición reduce la urgencia de fumar en el sujeto y/o ayuda al sujeto en la pérdida de peso.

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.163)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD2162PCT
I	Title of invention	TETRAHYDRO-INDAZOLE CANNABINOID MODULATORS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-2782
II-9	Facsimile No.	732-524-2134
II-10	e-mail	tdodd9@corus.jnj.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	LAGU, Bharat,
III-1-5	Address	41 Fisher Drive Hillsborough, New Jersey 08844 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

II-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	LIOTTA, Fina,
III-2-5	Address	342 Edgewood Avenue Westfield, New Jersey 07090 United States of America
III-2-6	State of nationality	IT
III-2-7	State of residence	US
II-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	PAN, Mang,
III-3-5	Address	155 Brandon Court Mesaconic Station, New Jersey 08853 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
II-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	WACHTER, Michael, P.
III-4-5	Address	52 North Street Bloomsbury, New Jersey 08804 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
II-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	XIA, Mingde
III-5-5	Address	71 Willow Road Belle Mead, New Jersey 08502 United States of America
III-5-6	State of nationality	CN
III-5-7	State of residence	US

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip, S.
IV-1-2	Address	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-2782
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	tdodd9@corus.jnj.com
IV-1-6	Agent's registration No.	27,200
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	HARBOUR, John, W. (31,365)
V	DESIGNATIONS	
VI-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	24 March 2004 (24.03.2004)
VI-1-2	Number	60/555,890
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VI-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

VIII		Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX		number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	134	-
IX-3	Claims	9	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	149	
IX-6		paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-6	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.	
X-1-2	Name of signatory	John W. Harbour	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

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

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



A61K 31/416



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/095353 A1

(51) International Patent Classification: C07D 231/56,
451/02, 409/12, 403/12, 401/12, 453/02, 409/06, 405/06

(21) International Application Number:
PCT/US2005/009819

(22) International Filing Date: 23 March 2005 (23.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/555,890 24 March 2004 (24.03.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. [BE/BE]; Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LAGU, Bharat
[US/US]; 41 Fisher Drive, Hillsborough, NJ 08844 (US).
LIOTTA, Finn [IT/US]; 342 Edgewood Avenue, West-
field, NJ 07090 (US). PAN, Mang [US/US]; 155 Brandon
Court, Neachanic Station, NJ 08853 (US). WACHTER,
Michael, P. [US/US]; 52 North Street, Bloomsbury, NJ
08804 (US). XIA, Mingde [CN/US]; 71 Willow Road,
Belle Mead, NJ 08502 (US).

(74) Agents: JOHNSON, Phillip, S. et al.; Johnson & Johnson,
One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933
(US).

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

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

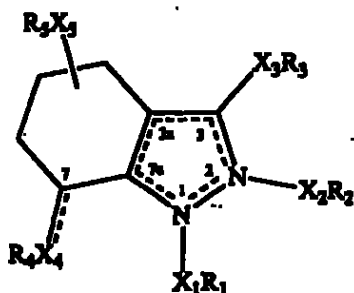
Published:

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

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

WO 2005/095353 A1

(54) Title: TETRAHYDRO-INDAZOLE CANNABINOID MODULATORS



(I)

(57) Abstract: This invention is directed to a tetrahydro-indazole
cannabinoid modulator compound of formula I: and a method for use
in treating, ameliorating or preventing a cannabinoid receptor medi-
ated syndrome, disorder or disease.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D231/56 C07D451/02 C07D409/12 C07D403/12 C07D401/12
C07D453/02 C07D409/06 C07D405/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CARDIA M C ET AL: "Synthesis of new arylidencycloalkylpyrazoles of potential biological interest" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION. PROVO, US, vol. 40, 2003, pages 309-315, XP002256314 ISSN: 0022-152X table 2	1
X	US 6 410 533 B1 (HIRTH BRADFORD H ET AL) 25 June 2002 (2002-06-25) examples 105,106; table 2 -/-	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents:**

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another 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

26 July 2005

Date of mailing of the international search report

05/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 6818 Patentkan 2
NL - 8280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-6040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-6018

Authorized officer

Fann1, S

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CARDIA M C ET AL: "New cycloalkylpyrazoles as potential cyclooxygenase inhibitors" IL FARMACO, ROME, IT, vol. 53, 1998, pages 698-708, XP002256313 ISSN: 0014-827X examples 4,14-22	1
X	HENKE B R ET AL: "Optimization of 3-(1H-indazol-3-ylmethyl)-1,5-benzodiazepines as potent, orally active CCK-A agonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY: WASHINGTON, US, vol. 40, no. 17, 15 August 1997 (1997-08-15), pages 2706-2725, XP002105882 ISSN: 0022-2623 page 2723; example 8a	1
X	JP 06 306053 A (SAGAMI CHEM RES CENTER; others: 01) 1 November 1994 (1994-11-01) columns 32,34,38, lines 51,53	1
X	EP 0 307 801 A (MITSUBISHI KASEI CORPORATION) 22 March 1989 (1989-03-22) examples 23,94 claim 1	1
X	US 4 851 425 A (SMITH ET AL) 25 July 1989 (1989-07-25) examples 52c,56a,67a,71a,75-77 claim 1	1
X	CROCE P D ET AL: "A CONVENIENT SYNTHESIS OF INDAZOLES" SYNTHESIS, THIEME, STUTTGART, DE, 1984, pages 982-983, XP000999177 ISSN: 0039-7881 example 4	1
X	US 3 895 026 A (PALAZZO ET AL) 15 July 1975 (1975-07-15) example 10	1
X	NAGAKURA, MASAHIKO ET AL: "Syntheses and antiinflammatory actions of 4,5,6,7-tetrahydroindazole-5- carboxylic acids" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 22(1), 48-52 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1979, XP002337914 examples 14a-c; table 2	1
	-/-	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MASSAROLI, GIANGIACOMO ET AL: "Preparation of 3-substituted 1-aryl-4,5-cyclomethylenepyrazoles" BOLLETTINO CHIMICO FARMACEUTICO , 107(10), 613-28 CODEN: BCFAAI; ISSN: 0006-6648, 1968, XP009051206 page 617 - page 618; tables I,II	1
X	RUCCIA, MICHELE ET AL: "Conversion of tetrahydroindoxazenes to tetrahydroindazoles" GAZZETTA CHIMICA ITALIANA , 97(10), 1494-506 CODEN: GCITA9; ISSN: 0016-5603, 1967, XP009051226 From page 1501 last paragraph to page 1502, line 5 ("acetilderivato"); From page 1502 last paragraph to page 1503, first paragraph.	1
X	FUSCO, RAFFAELLO ET AL: "Enamines. V. Synthesis of 1-arylpyrazoles" GAZZETTA CHIMICA ITALIANA , 91, 1233-49 CODEN: GCITA9; ISSN: 0016-5603, 1961, XP009051227 example X	1
X	WO 03/087037 A (MERCK & CO., INC; HAGMANN, WILLIAM, K; LIN, LINUS, S; SHAH, SHRENIK, K) 23 October 2003 (2003-10-23) page 5, line 6 - page 6, line 5 claim 3, definition of Ar1 example 34	1,18
Y	WO 03/035005 A (UNIVERSITY OF CONNECTICUT; MAKRIYANNIS, ALEXANDROS; LIU, QIAN) 1 May 2003 (2003-05-01) page 1, line 33 - line 34 claim 1	1,18
Y	WO 01/58869 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; LEFOTHERIS, KATERINA; ZHAO, RULIN; CHEN,) 16 August 2001 (2001-08-16) table 11 claim 1, definition of R3	1,18

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.: 18-27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 18-27 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
US 6410533	B1	25-06-2002	NONE
JP 6306053	A	01-11-1994	NONE
EP 0307801	A	22-03-1989	BR 8804728 A 18-04-1989 DE 3872808 D1 20-08-1992 DE 3872808 T2 04-03-1993 DE 307801 T1 26-10-1989 EP 0307801 A1 22-03-1989 ES 2009717 T3 16-12-1993 JP 1156964 A 20-06-1989 JP 2108613 C 21-11-1996 JP 8026005 B 13-03-1996 KR 9612172 B1 16-09-1996 US 4861777 A 29-08-1989
US 4851425	A	25-07-1989	EP 0226624 A1 01-07-1987 WO 8607357 A2 18-12-1986
US 3895026	A	15-07-1975	IT 1052111 B 20-06-1981 CA 994347 A1 03-08-1976 DE 2310031 A1 20-09-1973 FR 2181773 A1 07-12-1973 GB 1381422 A 22-01-1975 HU 165172 B 27-07-1974 IN 139264 A1 29-05-1976 NL 7302669 A , B, 31-08-1973
WO 03087037	A	23-10-2003	AU 2003226149 A1 27-10-2003 CA 2480856 A1 23-10-2003 EP 1494997 A1 12-01-2005 WO 03087037 A1 23-10-2003 US 2005154202 A1 14-07-2005
WO 03035005	A	01-05-2003	CA 2464333 A1 01-05-2003 CN 1589269 A 02-03-2005 EP 1448557 A2 25-08-2004 JP 2005510492 T 21-04-2005 WO 03035005 A2 01-05-2003 US 2004236101 A1 25-11-2004
WO 0158869	A	16-08-2001	AU 3495801 A 20-08-2001 CA 2399791 A1 16-08-2001 EP 1254115 A2 06-11-2002 JP 2004502642 T 29-01-2004 WO 0158869 A2 16-08-2001 US 2002119972 A1 29-08-2002



F RMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Desarrollo de Soluciones Tecnológicas

239

Expediente No		06097280.	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES	1	✓
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene disquett.

Rehro folio 239, 240 tabulas.

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 06-97280

Fecha: 29 de enero de 2.007

Se certifica que:

Desde fecha 10 de Febrero de 1.997
del folio 88986 al folio 88991 del
libro de Protocolo No. 306, obra el poder No.
17154 conferido por JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V. domiciliado(a) en BEERSE, BÉLGICA
a el (la) dr(a) JIMENA ESCOBAR URIBE Y/O
IGNACIO ESCOBAR URIBE.

Representante legal: los mismos

Facultad para desistir SI

Facultad para desistir: SI

Revisado; 202030

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 _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

242

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

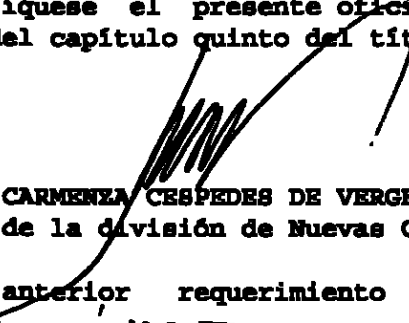
REFERENCIA	Radicación No.	06 97280
	Solicitud internacional	PCT/US2005/009819
	Fecha inicio fase nacional	24/10/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	2331

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 FEB. 2007
lerazo