

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PCT

DVN
OK

PATENTE DE INVENCION

07-109275

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO MODULADORES CANNABINOIDES DE TETRAHIDROTIOPIRANO PIRAZOL.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/4162

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO BEERSE, BELGICA.

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,



No. 07-109275- -00000-0000

Fecha: 2007-10-17 16:09:02 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 193

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

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.**
Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica.
Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.
Lugar de Constitución : Bélgica
Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE
Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: Jiescobar@clarkemodet.com.co

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/US2006/009424

Fecha 16 de marzo de 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/107561 A1

Fecha 12 de octubre de 2006

6 **TÍTULO (54)** MODULADORES CANABINOIDES DE TETRAHIDROTIPIRANO PIRAZOL.

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/4162

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

(32) Fecha
31 de marzo de 2005

(31) Número de Solicitud
60/666,898

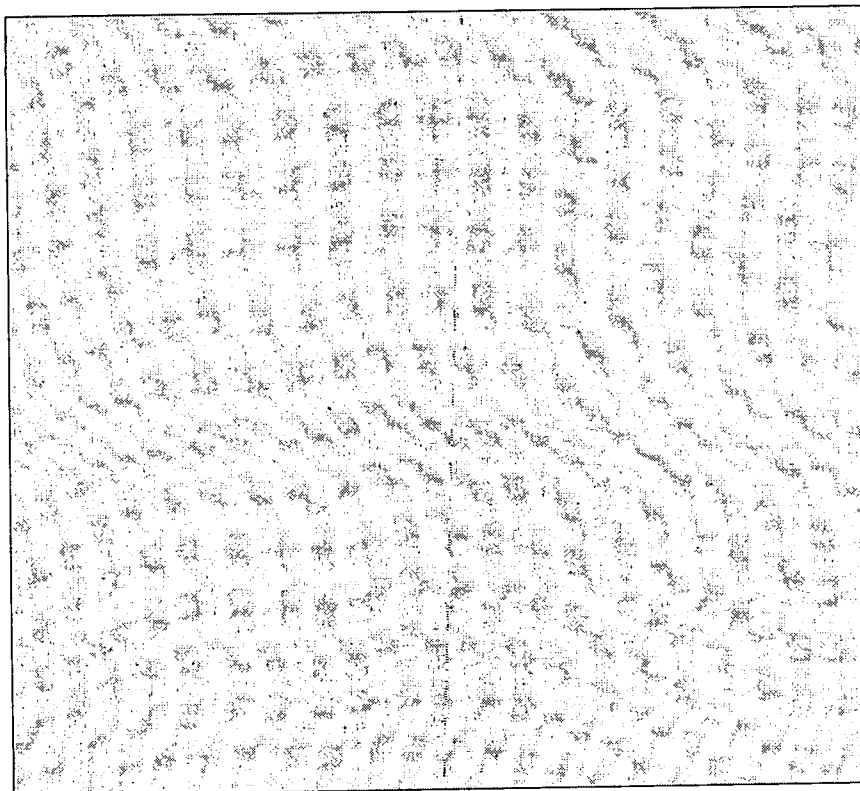
9

Comprobante de pago No. 07 - 81,173

Fecha 02 de octubre de 2007

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita 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 deposito 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 Opinión escrita.
 - * Acompaño CD con la primera reivindicación.
 - * La aclaración del título fue hecha el 10 de mayo de 2006, la cual se adjunta.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

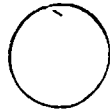
FIRMA: *Jimena Escobar*

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

As. 3092/PCT

Nr. 3092 / P

Reivindication 1



2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-109275- -00000-0000

Fecha: 2007-10-17 16:09:02 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 193

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 81,173
FECHA : OCTUBRE 2 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	66408802	02/10/2007	18,575,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

2

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **LIOTTA, Fina**
(342 Edgewood Avenue, Westfield, New Jersey 07090, Estados Unidos de América);
- 2.) **LU, Huajun**
(20 Jenna Drive, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América);
- 3.) **XIA, Mingde**
(71 Willow Road, Belle Mead, New Jersey 08502, Estados Unidos de América);
- 4.) **WACHTER, Michael, P.**
(52 North Street, Bloomsbury, New Jersey 08804, 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,
Bélgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada " **MODULADORES CANABINOIDES
DE TETRAHIDROTIPIRANO PIRAZOL**".

Clase: A61K 31/4162

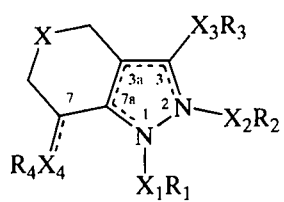

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

5

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:		(51) Int Cl: A61K 31/4162	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
(30) Prioridad Estadinense	(31) No. Prioridad 60/666,898	32) Fecha 31/03/05	(33) Pais US
		(72) Inventor(es) LIOTTA, Fina // LU, Huajun // XIA, Mingde // WACHTER, Michael, P.	
		(74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: Fecha (dd/mm/aa)	
Fecha de presentación de la solicitud: Fecha 16/03/06		N° publicación: WO 2006/107561 A1 de 12/10/06	
No. de solicitud PCT/US2006/009424			
(54) Titulo: MODULADORES CANABINOIDES DE TETRAHIDROTIPIRANO PIRAZOL.			

Reivindicación(es):

1.- Un compuesto de fórmula (I):



en donde: las líneas de trazos entre las posiciones 2-3 y las posiciones 3a-7a en la fórmula (I), representan cada una la ubicación para un doble enlace cuando X_1R_1 está presente; las líneas de trazos entre las posiciones 3-3a y las posiciones 7a-1 en la fórmula (I), representan cada una la ubicación para un doble enlace cuando X_2R_2 está presente; la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 en la fórmula (I) representa la ubicación para un doble enlace; X es azufre, sulfoxo o sulfonilo; X_1 está ausente o es alquileo inferior; X_2 está ausente o es alquileo inferior; en donde sólo uno de X_1R_1 y X_2R_2 está presente; X_3 está ausente o es alquileo inferior o alquilideno inferior; cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está ausente, entonces X_4 está ausente o es alquileo inferior; cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, entonces X_4 está ausente; R_1 es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde cada uno de arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, alquilo inferior, hidroxilo o alcoxi inferior; R_2 es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde cada uno de arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, alquilo inferior, hidroxilo o alcoxi inferior; R_3 es $-C(O)-$ heterociclilo o $-Z-N(R_6)-Z_1R_7$ (opcionalmente sustituido en el heterociclilo por uno o más de hidroxilo, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcocarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquileo inferior-, hidroxilo-alquileo-, ariloxi o arilalcoxi); cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está ausente, entonces R_4 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, arilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno), heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo en una o más posiciones por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno) o cicloalquilo de C_3-C_{12} (opcionalmente sustituido en el cicloalquilo de C_3-C_{12} en una o más posiciones por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno); cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, entonces R_4 es CH-arilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno) o CH-heterociclilo

2

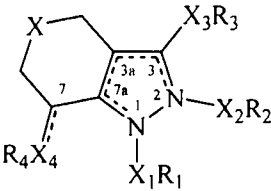
(opcionalmente sustituido en el heterociclilo en una o más posiciones por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno); R_6 y R_7 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo inferior, $-NR_8R_9$, arilo (opcionalmente sustituido en el arilo por uno o más de hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, hidroxilo-alquilenilo-, ariloxi o arilalcoxi), cicloalquilo de C_3-C_{12} (opcionalmente sustituido en el cicloalquilo de C_3-C_{12} por uno o más de hidroxilo, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, hidroxilo-alquilenilo-, ariloxi, arilalcoxi o alquilenilo inferior) o heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo por uno o más de hidroxilo, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilenilo inferior-, hidroxilo-alquilenilo-, ariloxi o arilalcoxi); R_8 y R_9 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo, heterociclilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o arilo (opcionalmente sustituido en el arilo por uno o más de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi, halógeno, heterociclilo o arilo-alquilenilo inferior-); Z es carbonilo o sulfonilo; Z_1 está ausente o es alquilenilo inferior opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi o alcóxicarbonilo inferior; o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

7

RESUMEN DE LA INVENCION

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

5



o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo y un método de uso en el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB.

15

20

18B

P07/1722F

7

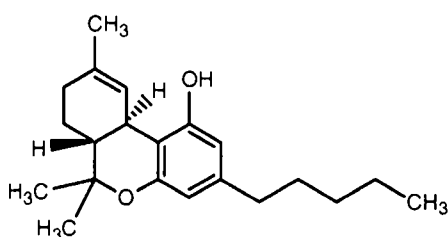
MODULADORES CANABINOIDES DE TETRAHIDROTIPIRANO PIRAZOL

REFERENCIA RECIPROCA A LA SOLICITUD RELACIONADA

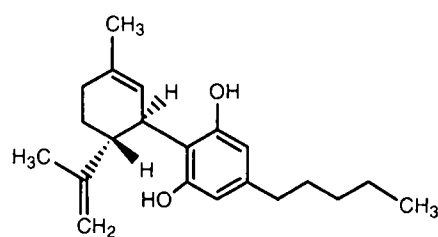
5 La presente solicitud reclama el beneficio de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No. de serie 60/666,898, presentada en marzo 31 de 2005, la cual se incorpora en su totalidad en la presente como referencia y para todos los propósitos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 Antes del descubrimiento de los receptores canabinoides CB1 y CB2, el término canabinoide (CB) se usó para describir los componentes biológicamente activos de *Cannabis sativa*, de los cuales los más abundantes
15 son el delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) y el canabidiol.



THC



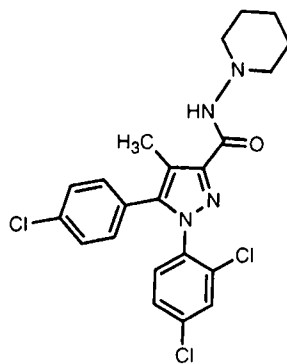
Canabidiol

 El THC es un agonista parcial moderadamente potente de los receptores CB1 y CB2, y es considerado el “canabinoide clásico”, un término

usado ahora para referirse a otros análogos y derivados que están relacionados estructuralmente con el núcleo de THC de dibenzopirano tricíclico. El término “canabinoide no clásico”, se refiere a agonistas de CB relacionados estructuralmente con el canabidiol.

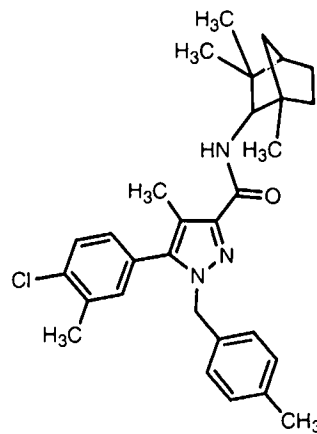
5 Las investigaciones farmacológicas se han centrado en moduladores de receptores CB selectivos de la clase estructural del pirazol, que incluyen SR 14716A (la sal de monoclóhidrato de SR 141716) y SR 144528. SR 14716A fue el primer antagonista del receptor CB1 potente y selectivo.

10



15

SR 141716



SR 144528

Los moduladores CB de pirazol están entre las muchas clases
20 estructurales diferentes que han facilitado el desarrollo de la farmacología de CB, han ayudado a determinar los efectos biológicos mediados por los receptores CB, llevarán a más refinamiento de los compuestos actuales, y serán una fuente de nuevas clases químicas en el futuro.

Se considera ahora que ciertos compuestos (incluyendo SR 141716, SR 144528, y similares) que se clasificaron originalmente como antagonistas selectivos, actúan como "agonistas inversos", más que antagonistas puros. Los agonistas inversos tienen la capacidad de disminuir el nivel constitutivo de activación del receptor en ausencia de un agonista, en lugar de sólo bloquear la activación inducida por la unión del agonista en el receptor. La actividad constitutiva de los receptores CB tiene implicaciones importantes, puesto que existe un nivel de señalización continua por CB1 incluso en ausencia de un agonista. Por ejemplo, SR 141716A incrementa los niveles de proteína CB1, y sensibiliza a las células hacia la acción agonista, indicando de esta manera que los agonistas inversos pueden ser otra clase de ligandos usados para modular el sistema endocanabinoide y las vías de señalización corriente abajo activadas por los receptores canabinoides.

Los avances en la síntesis de ligandos CB y canabimiméticos, han promovido el desarrollo de la farmacología de los receptores, y provisto evidencia de la existencia de subtipos del receptor CB adicionales. Sin embargo, existe una necesidad actual para la identificación y el desarrollo de moduladores del receptor CB1 o CB2 de molécula pequeña para el tratamiento de una variedad de síndromes, trastornos y enfermedades modulados por el receptor CB.

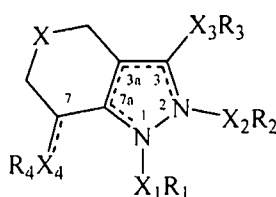
Todos los documentos citados, se incorporan en la presente como referencia.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Esta invención está dirigida a compuestos moduladores CB de tetrahidrotiopirano pirazol, y un método de uso en el tratamiento, mejora o
5 prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB.

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

10

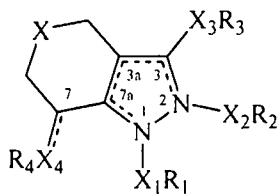


o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, y un método de uso en el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome,
15 trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I):

20



en donde:

las líneas de trazos entre las posiciones 2-3 y las posiciones 3a-7a en la fórmula (I), representan cada una la ubicación para un doble enlace cuando X_1R_1 está presente;

5 las líneas de trazos entre las posiciones 3-3a y las posiciones 7a-1 en la fórmula (I), representan cada una la ubicación para un doble enlace cuando X_2R_2 está presente;

la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 en la fórmula (I) representa la ubicación para un doble enlace;

10 X es azufre, sulfoxo o sulfonilo;

X_1 está ausente o es alquileo inferior;

X_2 está ausente o es alquileo inferior;

en donde sólo uno de X_1R_1 y X_2R_2 está presente;

X_3 está ausente o es alquileo inferior o alquilideno inferior;

15 cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está ausente, entonces X_4 está ausente o es alquileo inferior;

cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, entonces X_4 está ausente;

20 R_1 es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde cada uno de arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, alquilo inferior, hidroxilo o alcoxi inferior;

R_2 es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en

donde cada uno de arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, alquilo inferior, hidroxi o alcoxi inferior;

R_3 es $-C(O)$ -heterociclilo o $-Z-N(R_6)-Z_1R_7$ (opcionalmente sustituido en el heterociclilo por uno o más de hidroxi, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilenio inferior-, hidroxi-alquilenio-, ariloxi o arilalcoxi);

cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está ausente, entonces R_4 es hidrógeno, hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, arilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones por hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno), heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo en una o más posiciones por hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno) o cicloalquilo de C_3-C_{12} (opcionalmente sustituido en el cicloalquilo de C_3-C_{12} en una o más posiciones por hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno);

cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, entonces R_4 es CH-arilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones por hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno) o CH-heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo en una o más posiciones por hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno);

R_6 y R_7 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo inferior, $-NR_8R_9$, arilo (opcionalmente sustituido en el arilo por uno o más de hidroxi, halógeno, alquilo inferior, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, hidroxi-

alquileo-, ariloxi o arilalcoxi), cicloalquilo de C₃-C₁₂ (opcionalmente sustituido en el cicloalquilo de C₃-C₁₂ por uno o más de hidroxí, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcoxícarbonilo, alcoxi inferior, hidroxí-alquileo-, ariloxi, arilalcoxi o alquileo inferior) o heterocíclico (opcionalmente sustituido en el
5 heterocíclico por uno o más de hidroxí, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcoxícarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquileo inferior-, hidroxí-alquileo-, ariloxi o arilalcoxi);

R₈ y R₉ son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo, heterocíclico, cicloalquilo de C₃-C₁₂ o arilo (opcionalmente sustituido en el arilo
10 por uno o más de alquilo inferior, hidroxí, alcoxi, halógeno, heterocíclico o arilo-alquileo inferior-);

Z es carbonilo o sulfonilo;

Z₁ está ausente o es alquileo inferior opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí, alcoxi inferior, carboxi o
15 alcoxícarbonilo inferior;

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

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en donde X₁ está ausente o es alquileo inferior, y R₁ es
20 hidrógeno, cicloalquilo de C₃-C₁₂ o arilo (opcionalmente sustituido en el arilo 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 cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X₄R₄ está

ausente, entonces X_4 está ausente o es alquileo inferior, y R_4 es hidrógeno, hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, arilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones por alcoxi inferior o halógeno), heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo en una o más
5 posiciones por halógeno) o cicloalquilo de C_3-C_8 .

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en donde cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está ausente, entonces X_4 está ausente y R_4 es hidrógeno.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de
10 fórmula (I), en donde X_3 está ausente o es alquilideno inferior; R_3 es $-C(O)-$ heterociclilo o $-Z-N(R_6)-Z_1R_7$ (opcionalmente sustituido en el heterociclilo por uno o más de hidroxí, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquileo inferior-, hidroxí-alquileo-, ariloxi o arilalcoxi); Z es carbonilo o sulfonilo; Z_1 está ausente o es
15 alquileo inferior; y R_6 y R_7 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo inferior, $-NR_8R_9$, arilo (opcionalmente sustituido en el arilo por uno o más de hidroxí, halógeno, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, hidroxí-alquileo-, ariloxi o arilalcoxi), cicloalquilo de C_3-C_{12} (opcionalmente sustituido en el cicloalquilo de C_3-C_{12} por uno o más de hidroxí, halógeno,
20 amino, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, hidroxí-alquileo-, ariloxi, arilalcoxi o alquileo inferior) o heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo por uno o más de hidroxí, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquileo inferior-

, hidroxi-alquileo-, ariloxi o arilalcoxi), en donde R_8 y R_9 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo, heterociclilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o arilo (opcionalmente sustituido en el arilo por uno o más de alquilo inferior, hidroxi, alcoxi, halógeno, heterociclilo o arilo-alquileo inferior-).

5 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en donde X_3 está ausente o es alquilideno inferior; R_3 es $-C(O)-$ heterociclilo o $-Z-N(R_6)-Z_1R_7$; Z es carbonilo o sulfonilo; Z_1 está ausente o es alquileo inferior; y R_6 y R_7 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo inferior, $-NR_8R_9$, arilo (opcionalmente sustituido en el arilo por uno o más de
10 hidroxi, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxi-alquileo-), cicloalquilo de C_3-C_{12} (opcionalmente sustituido en el cicloalquilo de C_3-C_{12} por uno o más de hidroxi, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior o hidroxi-alquileo-) o heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo por uno o más de hidroxi,
15 halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquileo inferior- o hidroxi-alquileo-), en donde R_8 y R_9 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo, heterociclilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o arilo (opcionalmente sustituido en el arilo por uno o más de alquilo inferior, hidroxi, alcoxi o halógeno).

20 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en donde X_3 está ausente o es alquilideno inferior; R_3 es $-C(O)-$ heterociclilo o $-Z-N(R_6)-Z_1R_7$; Z es carbonilo o sulfonilo; Z_1 está ausente o es alquileo inferior; y R_6 y R_7 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo

inferior, $-NR_8R_9$, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} (opcionalmente sustituido en el cicloalquilo de C_3-C_{12} por uno o más de hidroxilo, alquilo inferior o alcóxicarbonilo) o heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo por uno o más de alquilo inferior, alcóxicarbonilo, alcoxilo inferior-alquilenilo inferior-
5 o hidroxilo-alquilenilo-), en donde R_8 y R_9 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o arilo (opcionalmente sustituido en el arilo por uno o más de halógeno).

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en donde X_2 está ausente o es alquilenilo inferior; y R_2 es
10 cicloalquilo de C_3-C_{12} o arilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxilo inferior o halógeno).

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en donde cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, entonces X_4 está ausente, y R_4 es CH-arilo (opcionalmente
15 sustituido en el arilo en una o más posiciones por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior o halógeno) o CH-heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo en una o más posiciones por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior o halógeno).

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en donde cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, entonces X_4 está ausente, y R_4 es CH-arilo (opcionalmente
20 sustituido en el arilo en una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxilo inferior o halógeno) o CH-heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo en

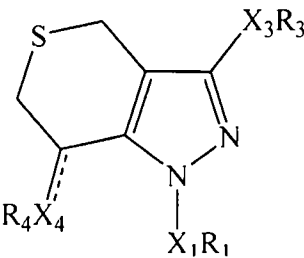
una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno).

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en donde cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, entonces X_4 está ausente, y R_4 es CH-fenilo, CH-tienilo o CH-furilo (opcionalmente sustituido en el fenilo, tienilo o furilo 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 X es azufre, sulfoxo o sulfonilo; X_1 está ausente o es alquilenos inferior; R_1 es hidrógeno, cicloalquilo de C_3-C_{12} o arilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno); cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está ausente, entonces X_4 está ausente, y R_4 es hidrógeno; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; R_3 es $-C(O)-$ heterociclilo o $-Z-N(R_6)-Z_1R_7$; Z es carbonilo o sulfonilo; Z_1 está ausente o es alquilenos inferior; R_6 y R_7 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo inferior, $-NR_8R_9$, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} (opcionalmente sustituido en el cicloalquilo de C_3-C_{12} por uno o más de hidroxilo, alquilo inferior o alcóxicarbonilo) o heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo por uno o más de alquilo inferior, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior-alquilenos inferior- o hidroxilo-alquilenos-), en donde R_8 y R_9 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o arilo (opcionalmente sustituido en el arilo por uno o más de halógeno); X_2 está ausente o es alquilenos inferior; R_2 es cicloalquilo de C_3-C_{12} o arilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones por alquilo

inferior, alcoxi inferior o halógeno); y, cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X₄R₄ está presente, entonces X₄ está ausente, y R₄ es CH-fenilo, CH-tienilo o CH-furilo (opcionalmente sustituido en el fenilo, tienilo o furilo en una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno).

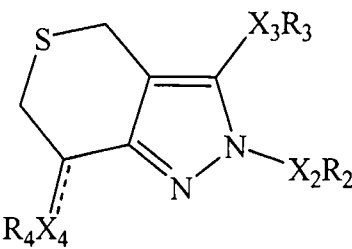
5 Un ejemplo de la invención, es un compuesto de fórmula (Ia):



10 en donde X₁R₁, X₃R₃ y X₄R₄ se seleccionan dependientemente de:

Compuesto	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₄ R ₄
1	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)- <i>R</i> -CH ₃	H
3	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(fenil)- <i>S</i> -CH ₃	H
7	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(fenil)- <i>R</i> -CH ₃	H
11	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(ciclohexil)- <i>R</i> -CH ₃	H
12	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(ciclohexil)- <i>S</i> -CH ₃	H
19	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H
32	CH ₂ -fenilo	CH=CHC(O)NH-CH(fenil)- <i>S</i> -CH ₃	H
33	CH ₂ -fenilo	CH=CHC(O)NH-CH(fenil)- <i>R</i> -CH ₃	H
38	2,4-F ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(fenil)- <i>S</i> -CH ₃	CH ₂ -3-F-fenilo
39	2,4-F ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(ciclohexil)- <i>R</i> -CH ₃	CH ₂ -3-F-fenilo
40	2,4-F ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-piperidin-1-ilo	CH ₂ -3-F-fenilo
41	2,4-F ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-morfolin-4-ilo	CH ₂ -3-F-fenilo
46	2,4-Cl ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(fenil)- <i>S</i> -CH ₃	CH ₂ -3-Cl-fenilo
47	H	CH=CHSO ₂ NH-CH(fenil)- <i>S</i> -CH ₃	CH ₂ -3-F-fenilo
48	H	CH=CHSO ₂ NH-CH(ciclohexil)- <i>R</i> -CH ₃	CH ₂ -3-F-fenilo

	Compuesto	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₄ R ₄
	52	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NHNH-2,4-Cl ₂ -fenilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
	54	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
	55	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)-piperidin-1-ilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
	56	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-pirrolidin-1-ilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
	57	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)-pirrolidin-1-ilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
5	58	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH-indan-1-ilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
	59	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1S,2R)-2-OH-indan-1-ilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
	60	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1R,2R)-2-OH-ciclopentilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
	62	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)-S-CH ₃	(Z)-CH-4-F-fenilo
	63	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)-R-CH ₃	(Z)-CH-4-F-fenilo
10	64	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-4-C(O)OC(CH ₃) ₃ -piperazin-1-ilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
	72	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NHCH ₂ -piridin-2-ilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
	93	4-Cl-fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
	94	4-Cl-fenilo	C(O)NH-CH(fenil)-R-CH ₃	(Z)-CH-4-F-fenilo
	102	4-Cl-fenilo	C(O)NH-pirrolidin-1-ilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
	103	4-Cl-fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
	111	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-2,6-(CH ₃) ₂ -piperidin-1-ilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
	112	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-azepan-1-ilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
	113	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-4-CH ₃ -piperazin-1-ilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
	114	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-4-(CH ₂) ₂ OH-piperazin-1-ilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
15	115	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NHNH-ciclohexilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
	116	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
	122	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2R)-2-CH ₂ OCH ₃ -pirrolidin-1-ilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
	123	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S)-2-CH ₂ OCH ₃ -pirrolidin-1-ilo	(Z)-CH-4-F-fenilo
	127	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(piridin-2-ilo)-CH ₃	(Z)-CH-4-F-fenilo
	129	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)-R-CH ₃	(Z)-CH-4-Br-fenilo
	130	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(Z)-CH-4-Br-fenilo

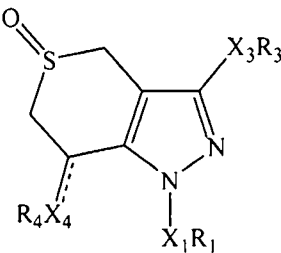


5 en donde X₂R₂, X₃R₃ y X₄R₄ se seleccionan dependientemente de:

Compuesto	X ₂ R ₂	X ₃ R ₃	X ₄ R ₄
2	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(fenil)- <i>R</i> -CH ₃	H
5	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(fenil)- <i>S</i> -CH ₃	H
6	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(ciclohexil)- <i>R</i> -CH ₃	H
10 8	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(ciclohexil)- <i>S</i> -CH ₃	H
78	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)- <i>R</i> -CH ₃	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
88	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
89	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(ciclohexil)- <i>R</i> -CH ₃	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
90	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(ciclohexil)- <i>S</i> -CH ₃	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
91	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)- <i>S</i> -CH ₃	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
92	2,4-Cl ₂ -fenilo		

15

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



20

en donde X₁R₁, X₃R₃ y X₄R₄ se seleccionan dependientemente de:

5

Compuesto	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₄ R ₄
21	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H
25	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(ciclohexil)-CH ₃	H
29	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(fenil)-CH ₃	H
30	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(fenil)- <i>R</i> -CH ₃	H
31	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(fenil)- <i>S</i> -CH ₃	H
34	CH ₂ -fenilo	CH=CHC(O)NH-CH(fenil)- <i>S</i> -CH ₃	H
35	CH ₂ -fenilo	CH=CHC(O)NH-CH(fenil)- <i>R</i> -CH ₃	H
74	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)- <i>S</i> -CH ₃	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
75	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)- <i>R</i> -CH ₃	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
76	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-OH-ciclopentilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
77	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NHNH-2,4-Cl ₂ -fenilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
79	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
80	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NHCH ₂ -piridin-2-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
96	4-Cl-fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo

10

Un ejemplo de la invención, es un compuesto de fórmula (Id):

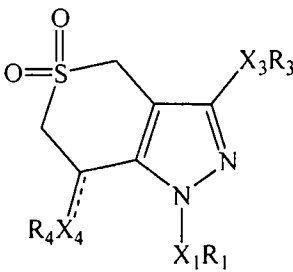


en donde X₂R₂ y X₃R₃ se seleccionan dependientemente de:

20

Compuesto	X ₂ R ₂	X ₃ R ₃
22	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(fenil)-CH ₃
23	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(fenil)- <i>R</i> -CH ₃
24	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(fenil)- <i>S</i> -CH ₃
26	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(ciclohexil)-CH ₃
27	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(ciclohexil)- <i>R</i> -CH ₃
28	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(ciclohexil)- <i>S</i> -CH ₃

Un ejemplo de la invención, es un compuesto de fórmula (Ie):



5

en donde X₁R₁, X₃R₃ y X₄R₄ se seleccionan dependientemente

de:

Compuesto	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₄ R ₄
9	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(fenil)- <i>R</i> -CH ₃	H
13	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)- <i>R</i> -CH ₃	H
14	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(ciclohexil)- <i>R</i> -CH ₃	H
15	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(ciclohexil)- <i>S</i> -CH ₃	H
18	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(fenil)- <i>S</i> -CH ₃	H
20	CH ₂ -fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H
36	CH ₂ -fenilo	CH=CHC(O)NH-CH(fenil)- <i>S</i> -CH ₃	H
37	CH ₂ -fenilo	CH=CHC(O)NH-CH(fenil)- <i>R</i> -CH ₃	H
42	2,4-F ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(fenil)- <i>S</i> -CH ₃	CH ₂ -3-F-fenilo
43	2,4-F ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(ciclohexil)- <i>R</i> -CH ₃	CH ₂ -3-F-fenilo
44	2,4-F ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-morfolin-4-ilo	CH ₂ -3-F-fenilo
45	2,4-F ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-piperidin-1-ilo	CH ₂ -3-F-fenilo
49	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-C(O)OCH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]heptan-3-ilo	<i>R</i> -CH ₂ -3-F-fenilo
50	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-C(O)OCH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]heptan-3-ilo	<i>S</i> -CH ₂ -3-F-fenilo
51	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-OH-indan-1-ilo	CH ₂ -3-F-fenilo
53	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NHNH-2,4-Cl ₂ -fenilo	CH ₂ -4-F-fenilo
65	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)- <i>S</i> -CH ₃	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
66	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)- <i>R</i> -CH ₃	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
67	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-OH-ciclopentilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
68	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-OH-ciclohexilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
69	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-OH-indan-1-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
70	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-OH-indan-1-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
71	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH ₂	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
73	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH ₂ -piridin-2-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
81	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo

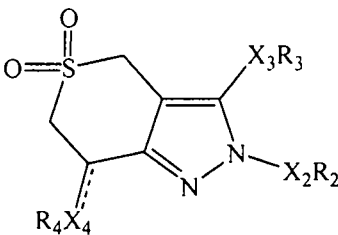
10

15

20

Compuesto	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₄ R ₄
95	4-Cl-fenilo	C(O)NH-CH(fenil)- <i>R</i> -CH ₃	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
97	4-Cl-fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
98	4-Cl-fenilo	C(O)-piperidin-1-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
99	4-Cl-fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
100	4-Cl-fenilo	C(O)NHN(CH ₃)-fenilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
101	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)-piperidin-1-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
104	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
105	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
106	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
107	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-azepan-1-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
108	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-2,6-(CH ₃) ₂ -piperidin-1-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
109	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-4-CH ₃ -piperazin-1-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
110	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-4-(CH ₂) ₂ OH-piperazin-1-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
117	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)- <i>R</i> -CH ₃	(<i>Z</i>)-CH-5-Cl-fur-2-ilo
118	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(ciclohexil)- <i>R</i> -CH ₃	(<i>Z</i>)-CH-5-Cl-fur-2-ilo
119	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(<i>Z</i>)-CH-5-Cl-fur-2-ilo
120	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-azepan-1-ilo	(<i>Z</i>)-CH-5-Cl-fur-2-ilo
121	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo	(<i>Z</i>)-CH-5-Cl-fur-2-ilo
124	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(piridin-2-ilo)-CH ₃	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
125	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2 <i>S</i>)-2-CH ₂ OCH ₃ -pirrolidin-1-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
126	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2 <i>R</i>)-2-CH ₂ OCH ₃ -pirrolidin-1-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
128	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)- <i>R</i> -CH ₃	H

Un ejemplo de la invención, es un compuesto de fórmula (If):



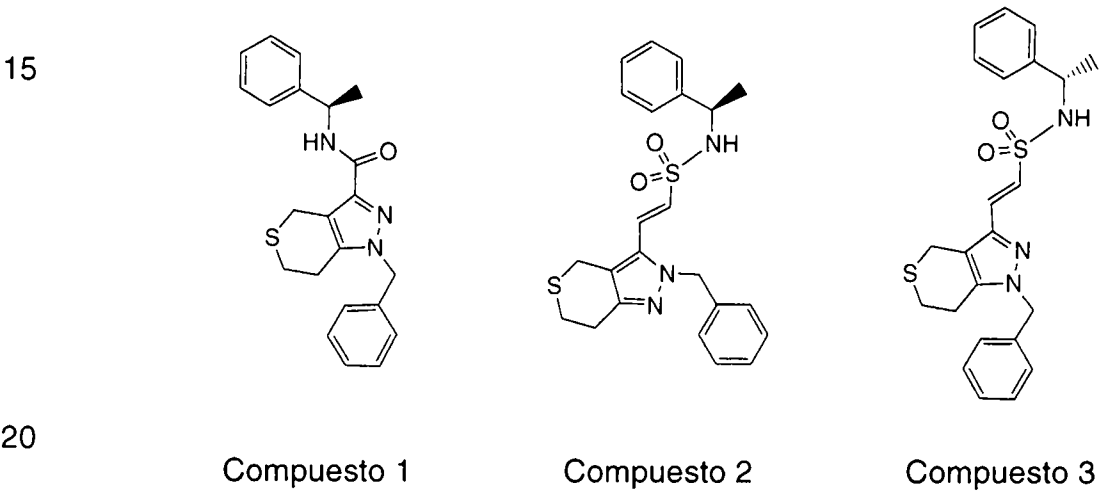
en donde X₂R₂, X₃R₃ y X₄R₄ se seleccionan dependientemente

de:

	Compuesto	X ₂ R ₂	X ₃ R ₃	X ₄ R ₄
5	4	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(fenil)- <i>R</i> -CH ₃	H
	10	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(fenil)- <i>S</i> -CH ₃	H
	16	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(ciclohexil)- <i>R</i> -CH ₃	H
	17	CH ₂ -fenilo	CH=CHSO ₂ NH-CH(ciclohexil)- <i>S</i> -CH ₃	H
	82	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)- <i>R</i> -CH ₃	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
10	83	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
	84	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(ciclohexil)- <i>R</i> -CH ₃	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
	85	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(ciclohexil)- <i>S</i> -CH ₃	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
	86	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)- <i>S</i> -CH ₃	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo
	87	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo	(<i>Z</i>)-CH-4-F-fenilo

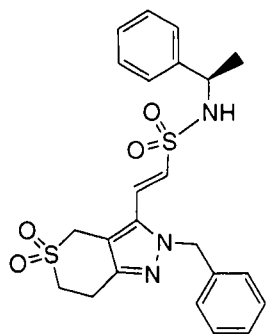
Los compuestos de la invención se representan también como

sigue:

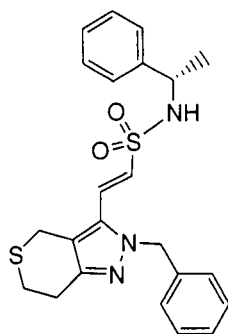


20

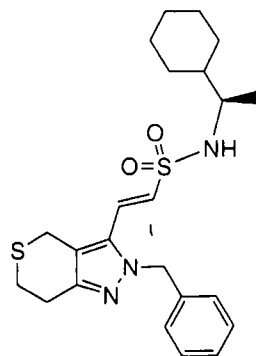
5



Compuesto 4

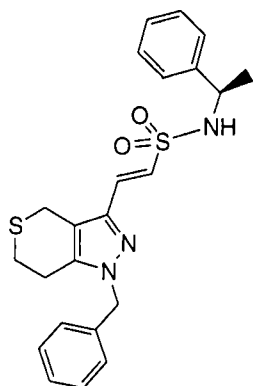


Compuesto 5

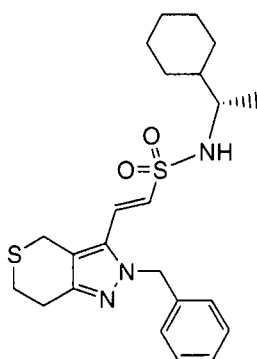


Compuesto 6

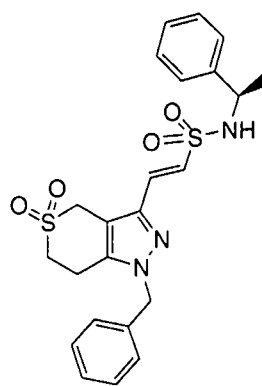
10



Compuesto 7

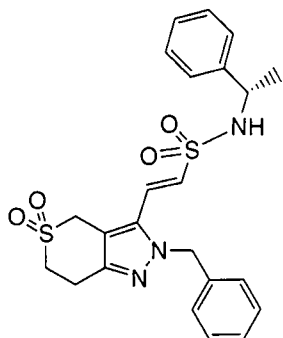


Compuesto 8

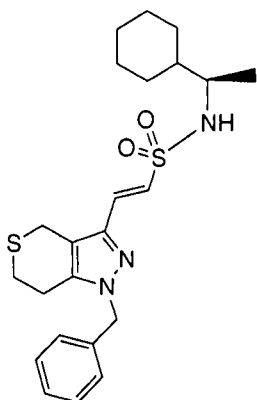


Compuesto 9

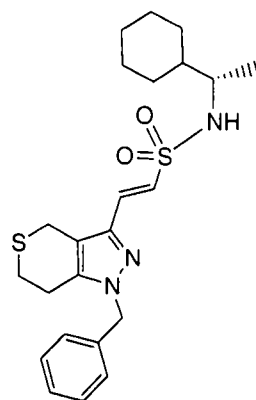
15



Compuesto 10



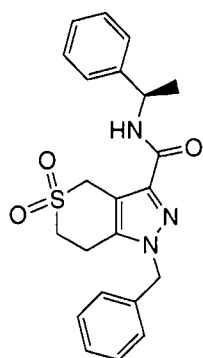
Compuesto 11



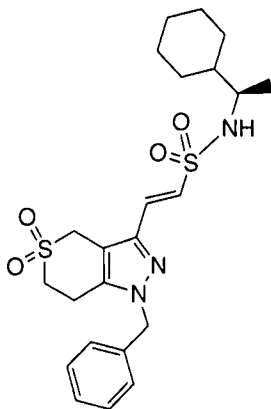
Compuesto 12

20

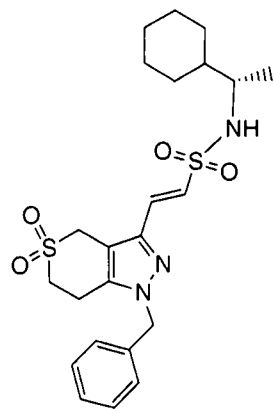
5



Compuesto 13

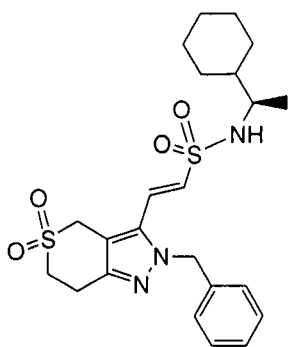


Compuesto 14

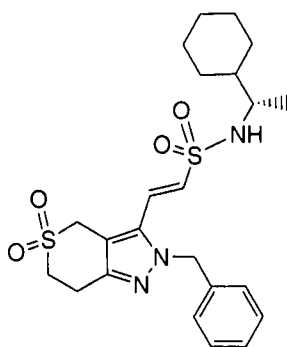


Compuesto 15

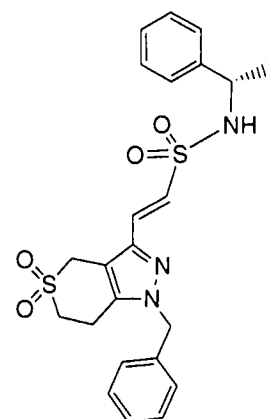
10



Compuesto 16

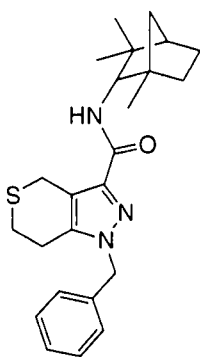


Compuesto 17

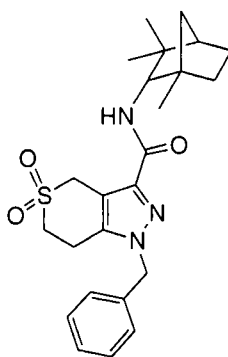


Compuesto 18

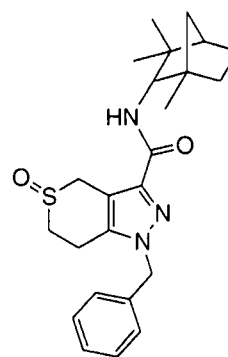
15



Compuesto 19



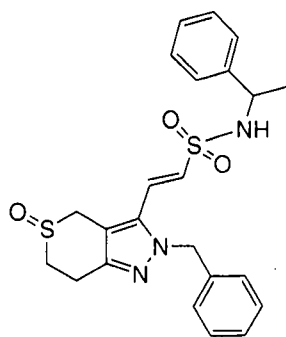
Compuesto 20



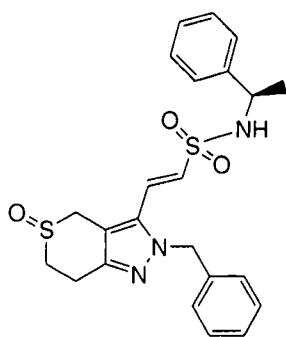
Compuesto 21

20

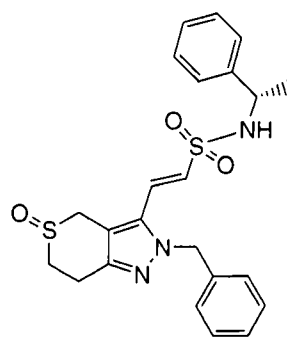
5



Compuesto 22

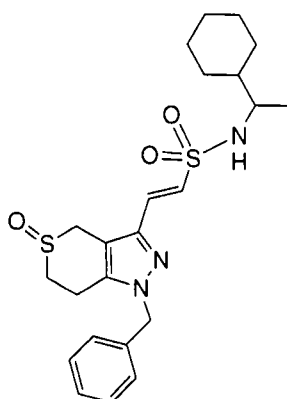


Compuesto 23

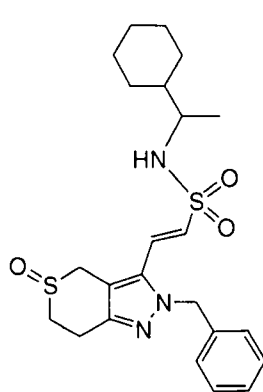


Compuesto 24

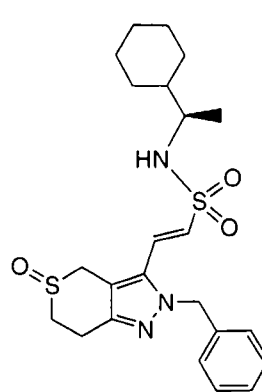
10



Compuesto 25

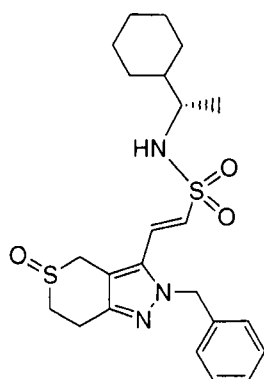


Compuesto 26

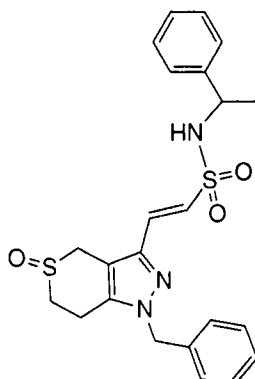


Compuesto 27

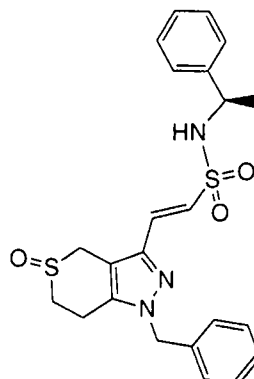
15



Compuesto 28



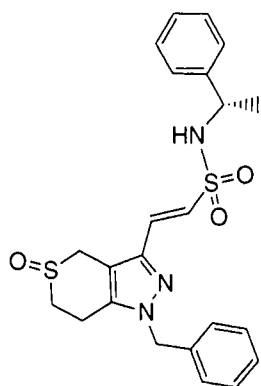
Compuesto 29



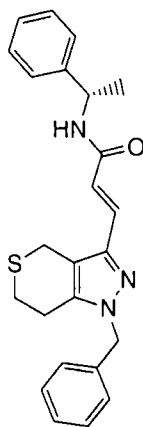
Compuesto 30

20

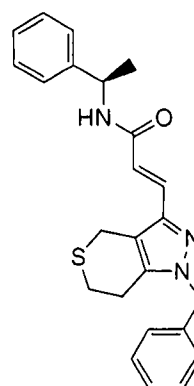
5



Compuesto 31

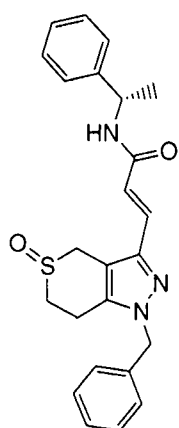


Compuesto 32

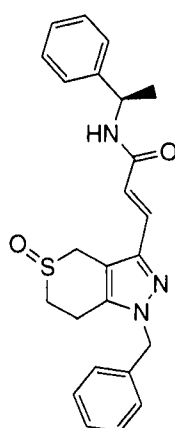


Compuesto 33

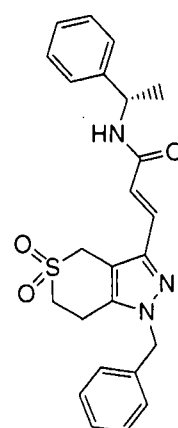
10



Compuesto 34

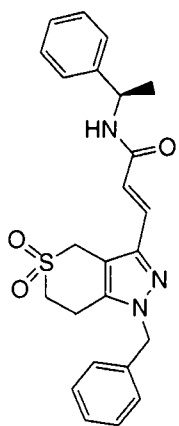


Compuesto 35

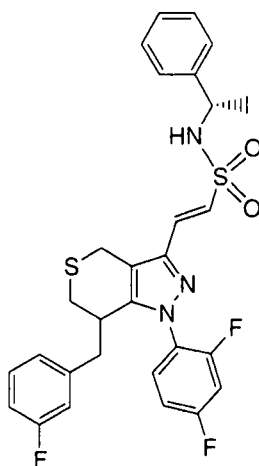


Compuesto 36

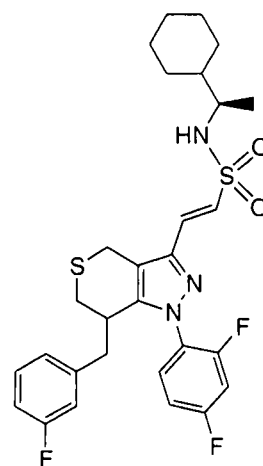
15



Compuesto 37



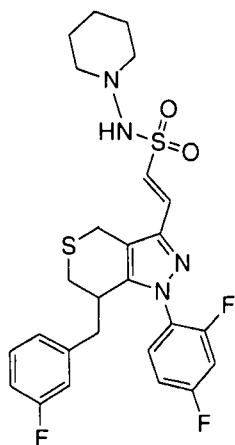
Compuesto 38



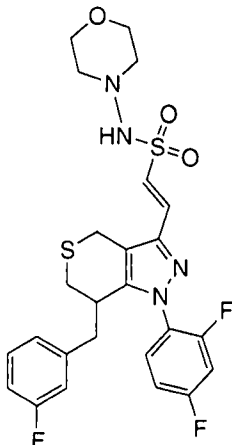
Compuesto 39

20

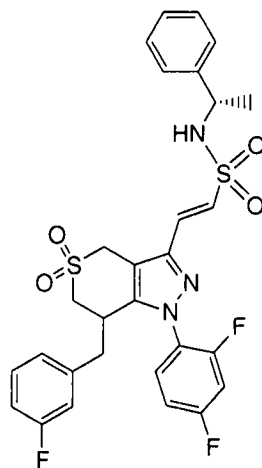
5



Compuesto 40

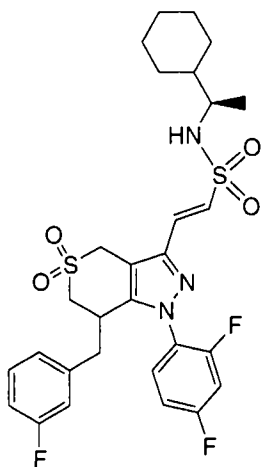


Compuesto 41

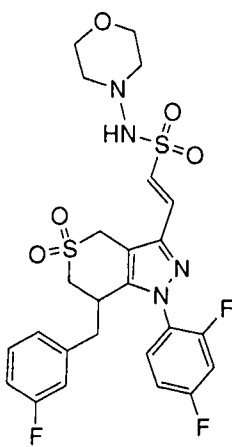


Compuesto 42

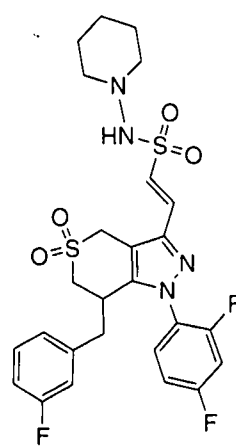
10



Compuesto 43

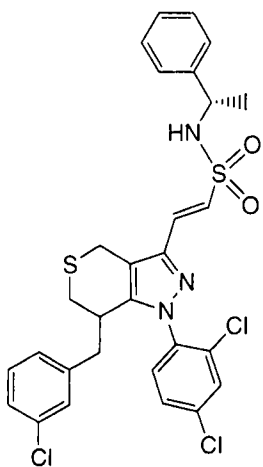


Compuesto 44

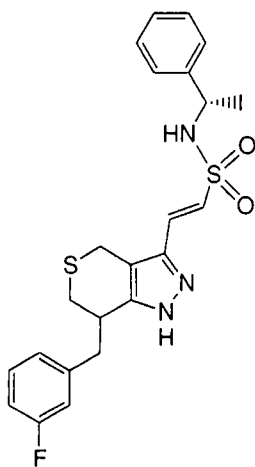


Compuesto 45

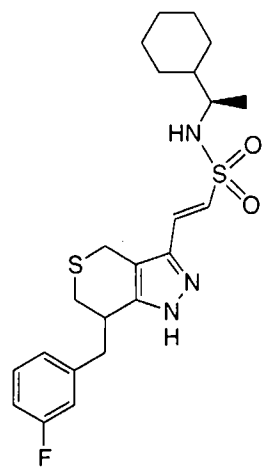
15



Compuesto 46



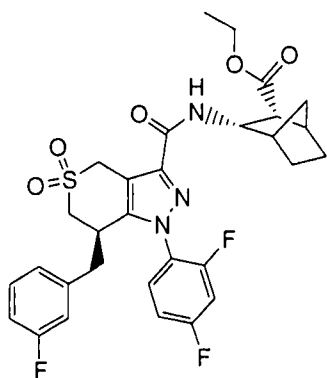
Compuesto 47



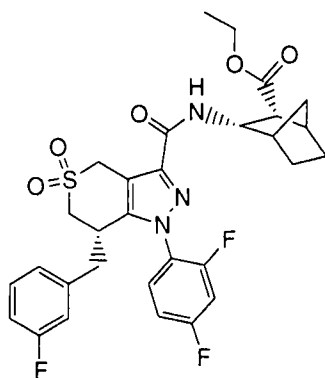
Compuesto 48

20

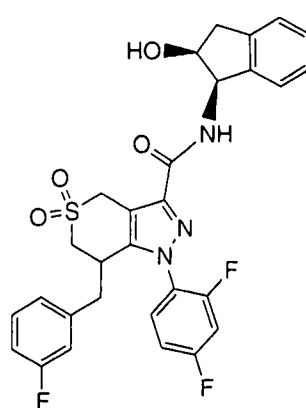
5



Compuesto 49

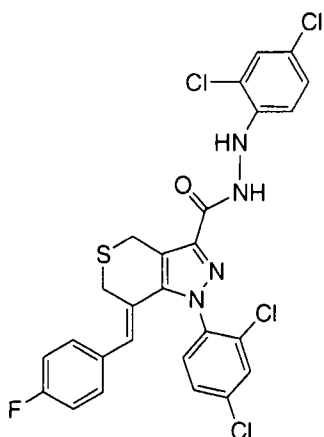


Compuesto 50

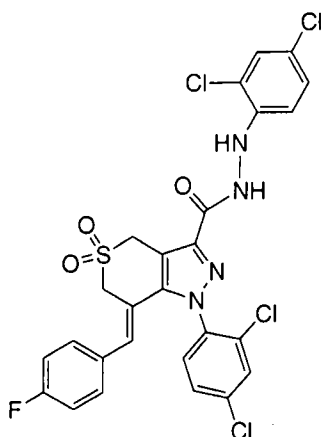


Compuesto 51

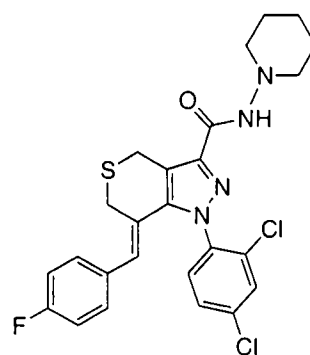
10



Compuesto 52

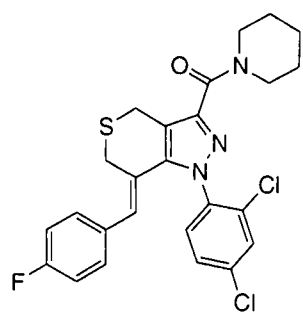


Compuesto 53

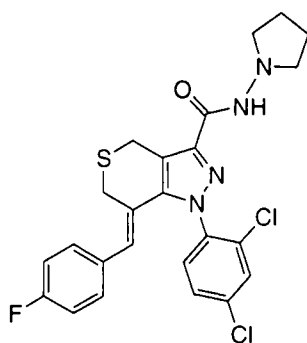


Compuesto 54

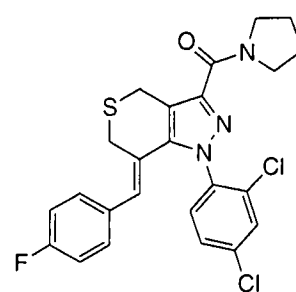
15



Compuesto 55



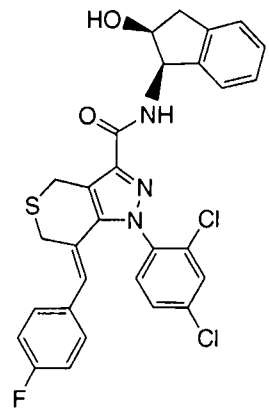
Compuesto 56



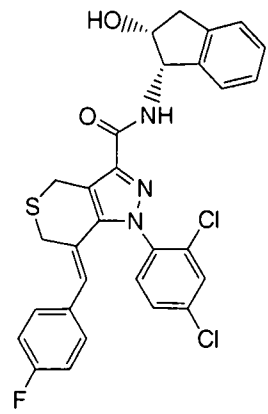
Compuesto 57

20

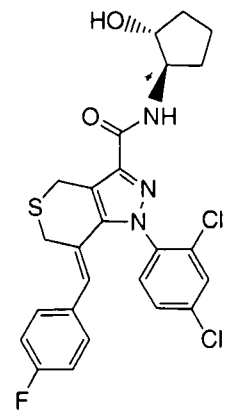
5



Compuesto 58

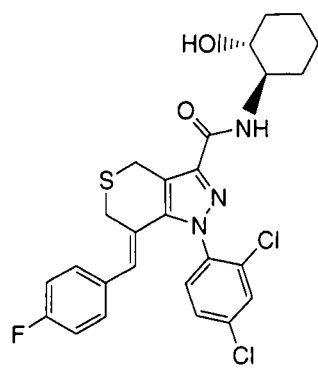


Compuesto 59

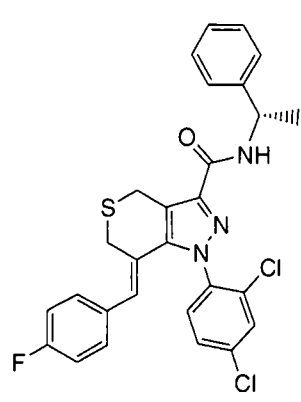


Compuesto 60

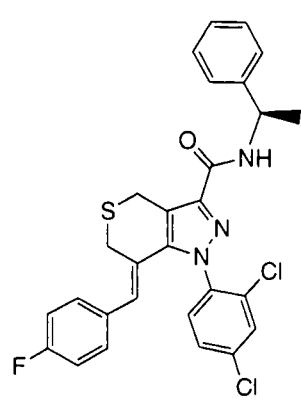
10



Compuesto 61

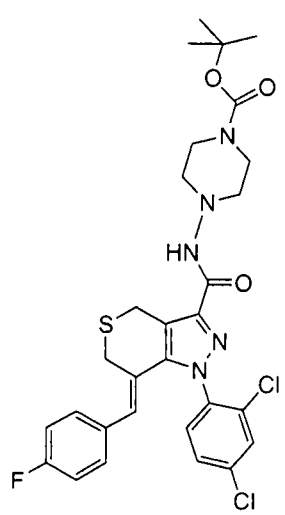


Compuesto 62

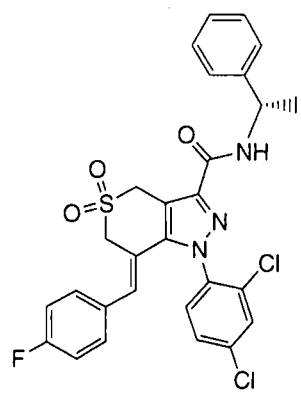


Compuesto 63

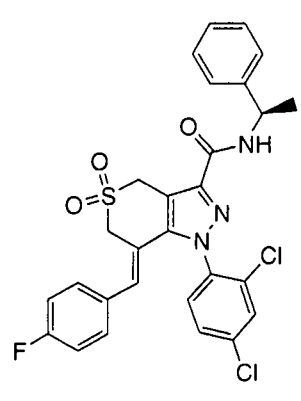
15



Compuesto 64



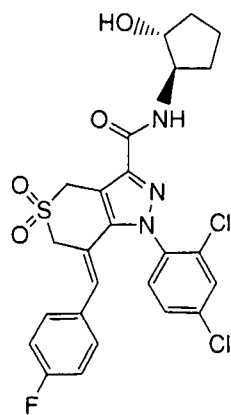
Compuesto 65



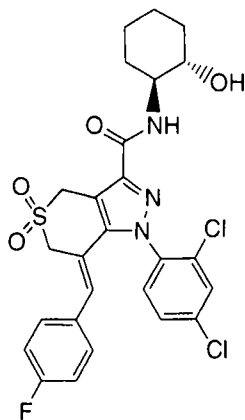
Compuesto 66

20

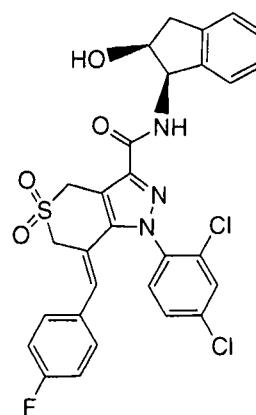
5



Compuesto 67

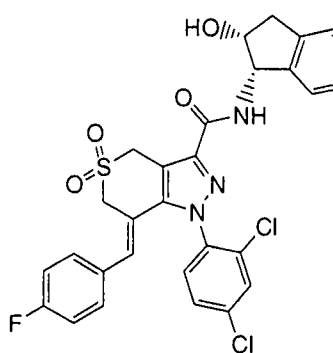


Compuesto 68

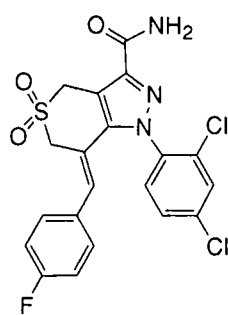


Compuesto 69

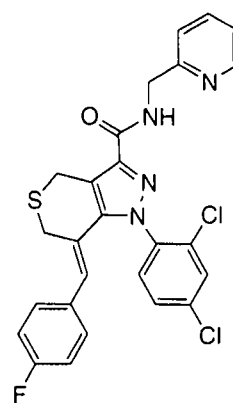
10



Compuesto 70

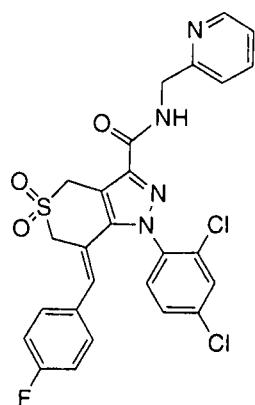


Compuesto 71

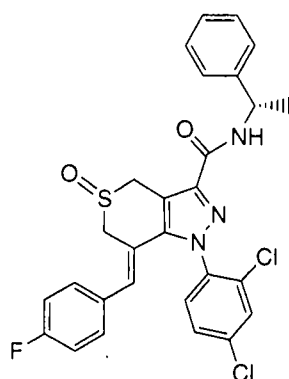


Compuesto 72

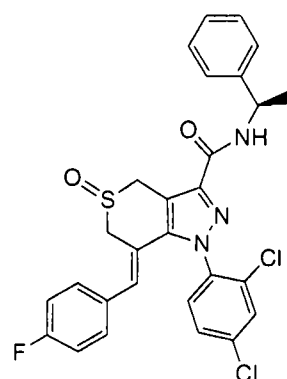
15



Compuesto 73



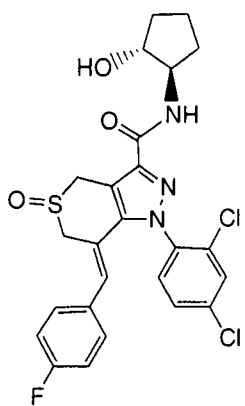
Compuesto 74



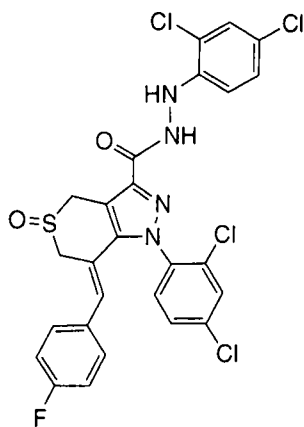
Compuesto 75

20

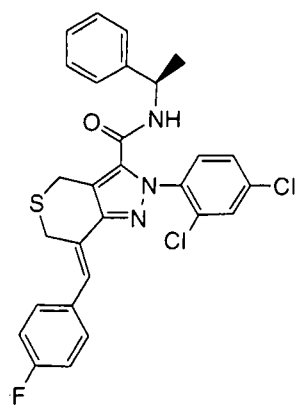
5



Compuesto 76

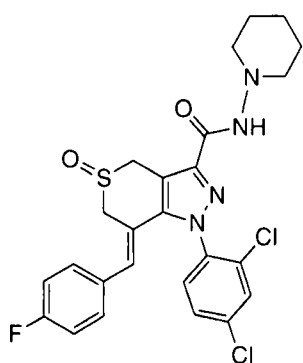


Compuesto 77

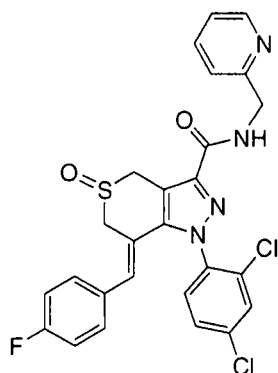


Compuesto 78

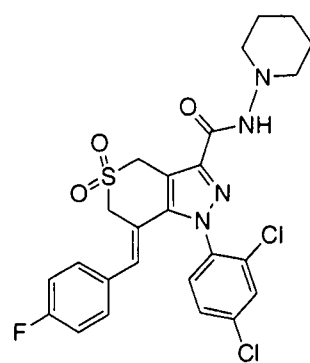
10



Compuesto 79

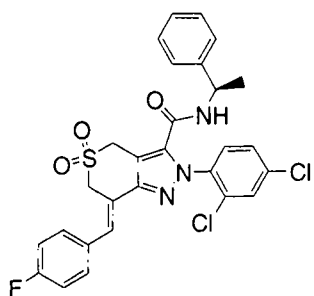


Compuesto 80

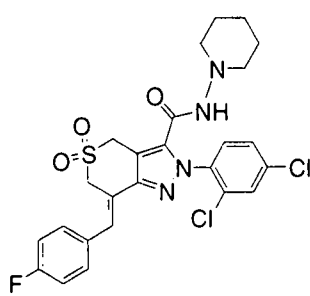


Compuesto 81

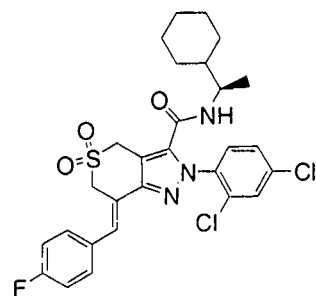
15



Compuesto 82



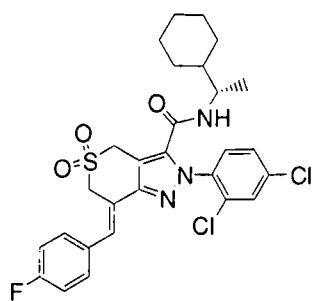
Compuesto 83



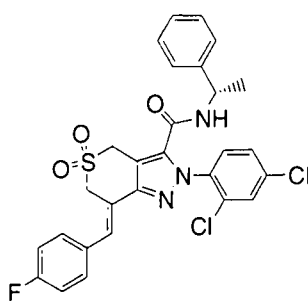
Compuesto 84

20

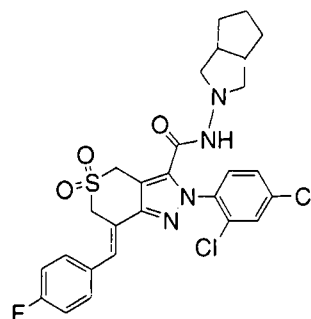
5



Compuesto 85

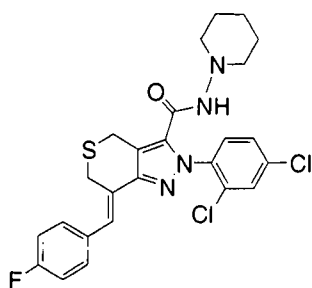


Compuesto 86

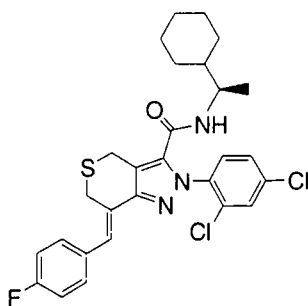


Compuesto 87

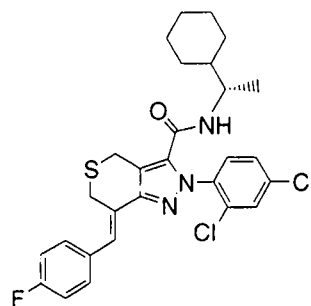
10



Compuesto 88

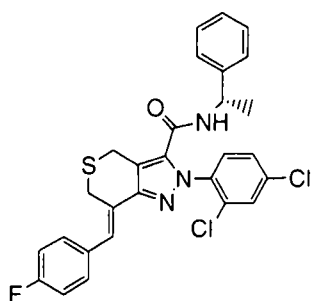


Compuesto 89

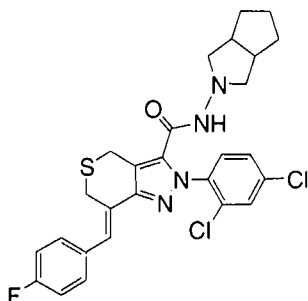


Compuesto 90

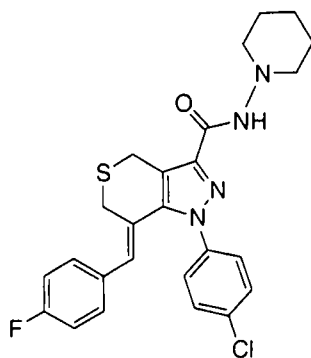
15



Compuesto 91



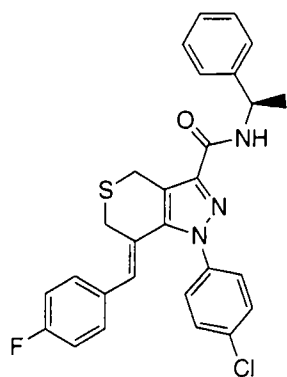
Compuesto 92



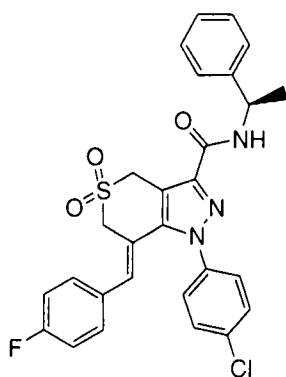
Compuesto 93

20

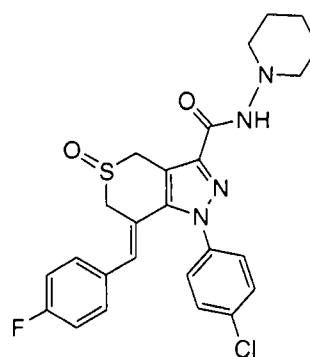
5



Compuesto 94

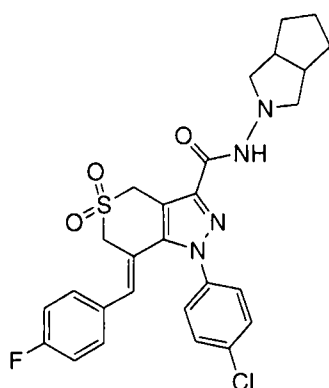


Compuesto 95

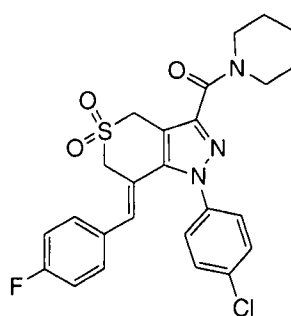


Compuesto 96

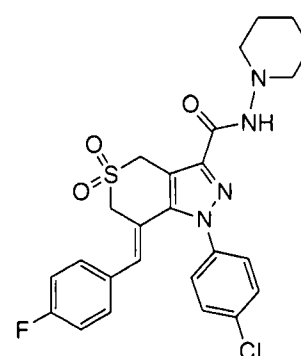
10



Compuesto 97

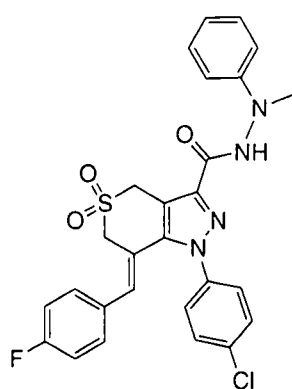


Compuesto 98

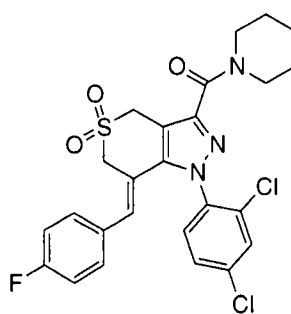


Compuesto 99

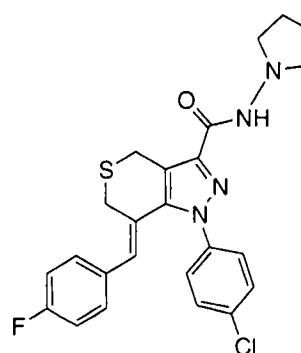
15



Compuesto 100



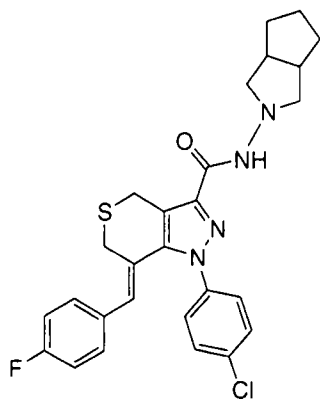
Compuesto 101



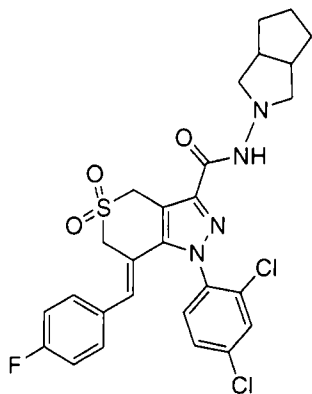
Compuesto 102

20

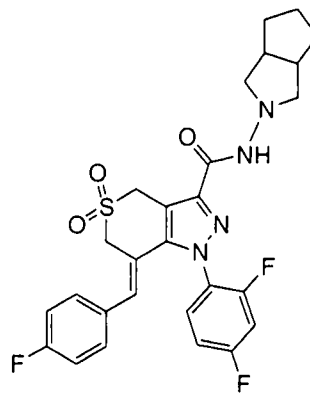
5



Compuesto 103

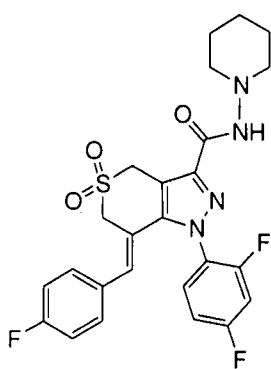


Compuesto 104

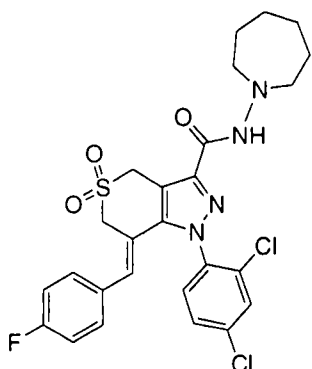


Compuesto 105

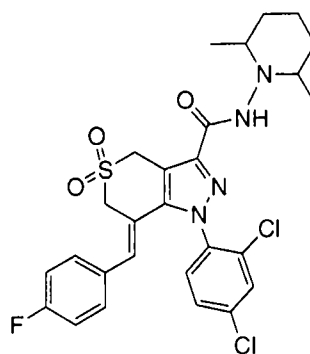
10



Compuesto 106

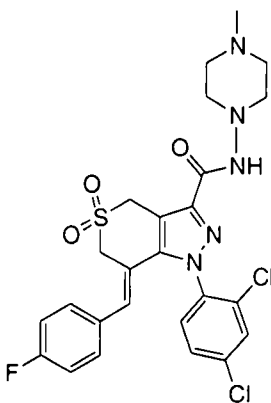


Compuesto 107

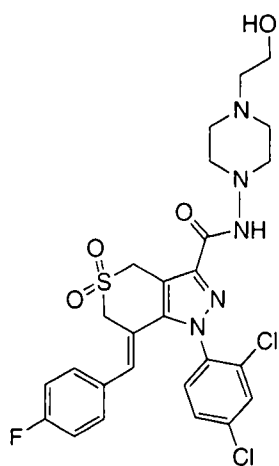


Compuesto 108

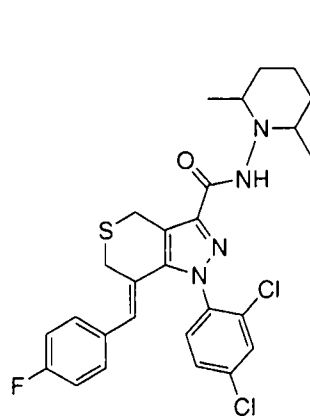
15



Compuesto 109



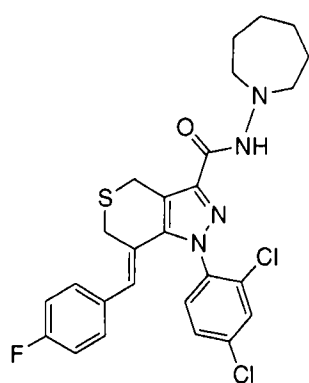
Compuesto 110



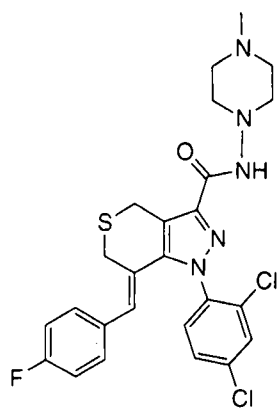
Compuesto 111

20

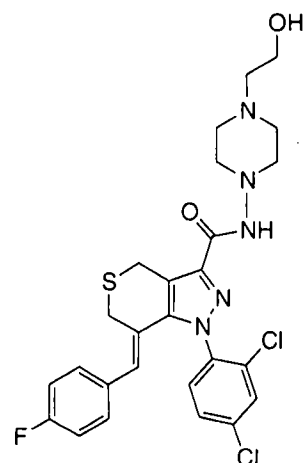
5



Compuesto 112

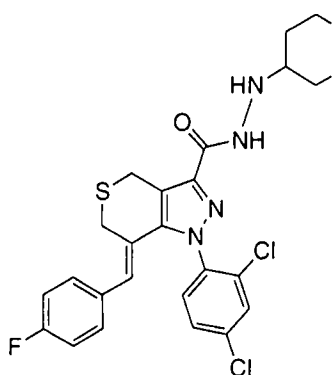


Compuesto 113

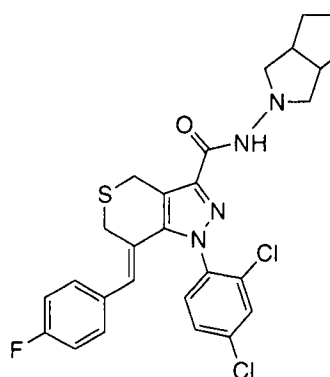


Compuesto 114

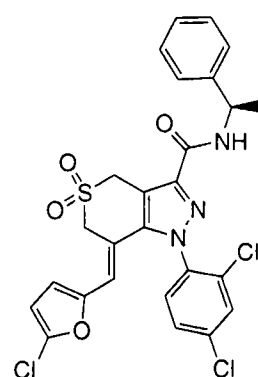
10



Compuesto 115

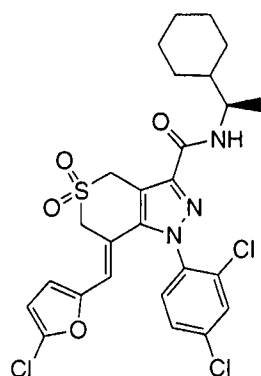


Compuesto 116

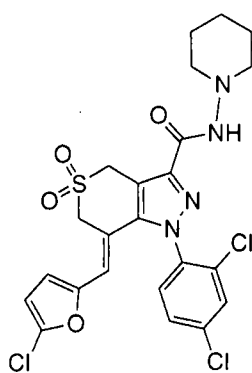


Compuesto 117

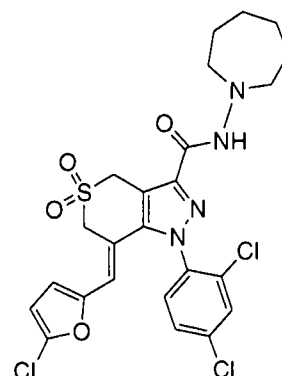
15



Compuesto 118



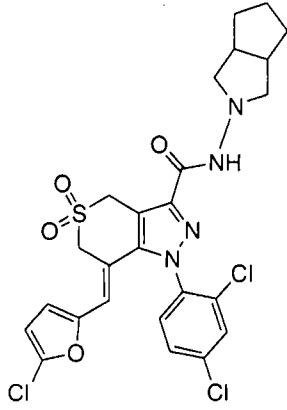
Compuesto 119



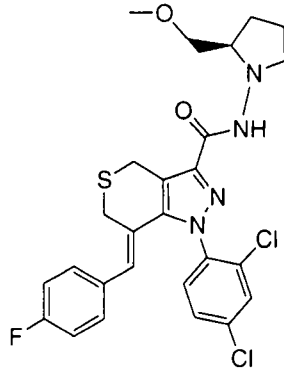
Compuesto 120

20

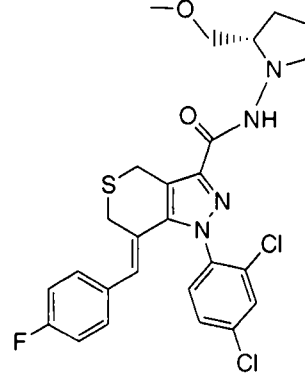
5



Compuesto 121

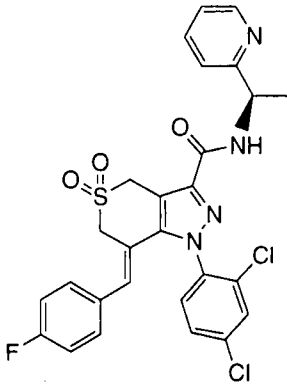


Compuesto 122

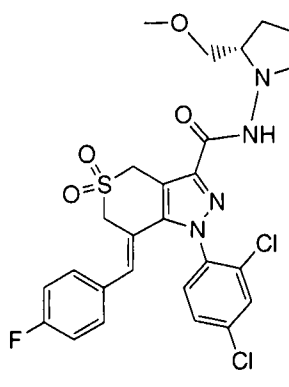


Compuesto 123

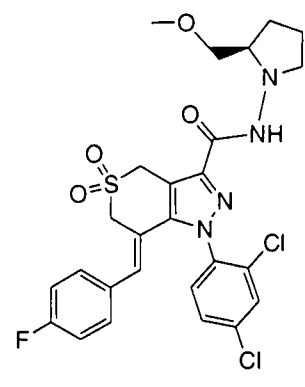
10



Compuesto 124

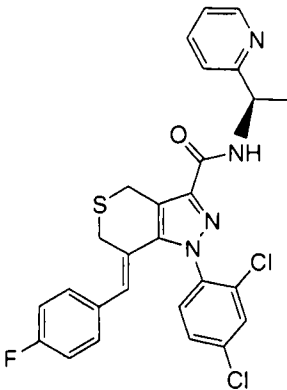


Compuesto 125

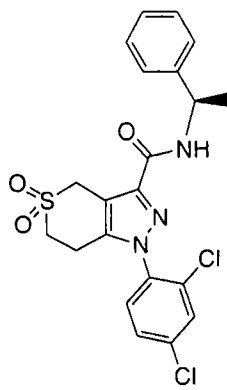


Compuesto 126

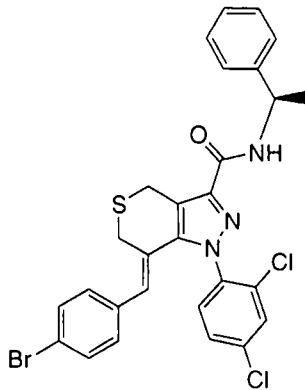
15



Compuesto 127



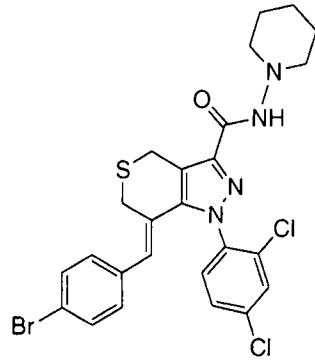
Compuesto 128



Compuesto 129

20

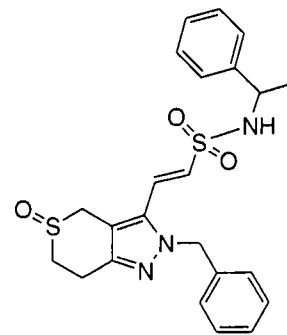
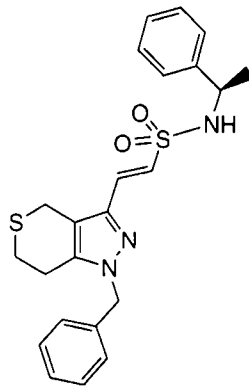
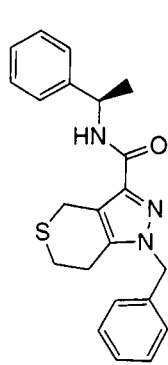
5



Compuesto 130

Compuestos seleccionados de la invención incluyen:

10



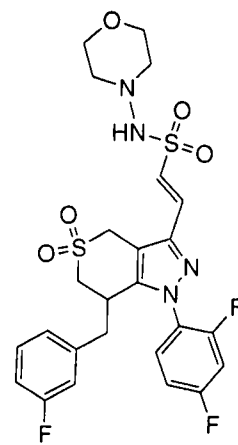
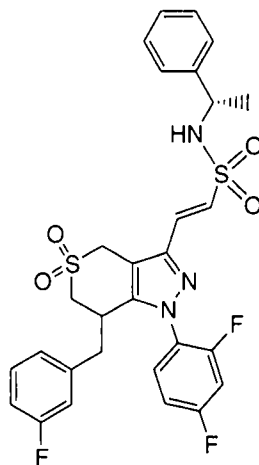
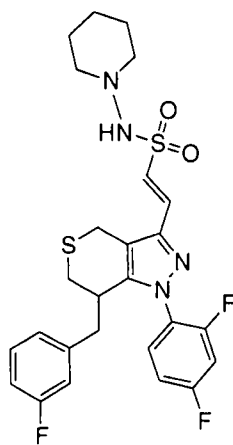
15

Compuesto 1

Compuesto 7

Compuesto 22

20

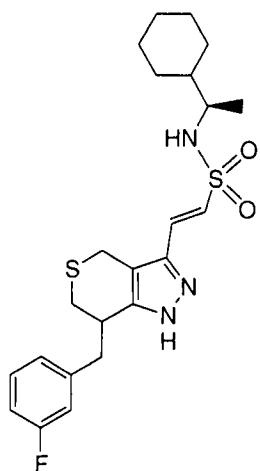


Compuesto 40

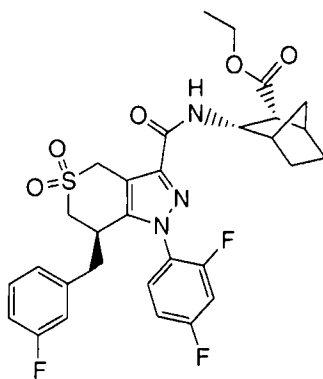
Compuesto 42

Compuesto 44

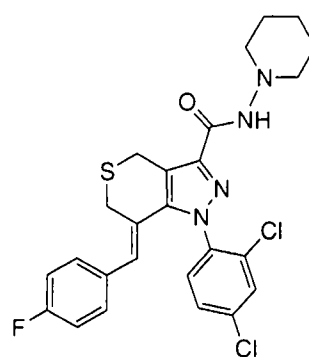
5



Compuesto 48

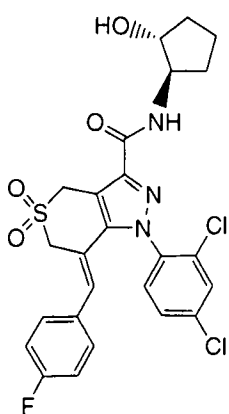


Compuesto 49

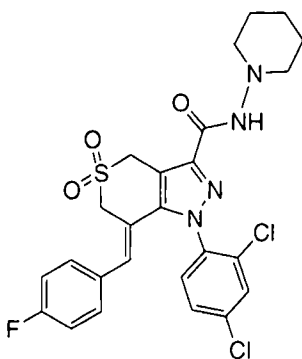


Compuesto 54

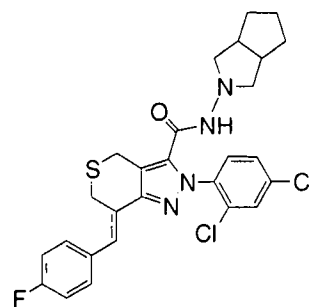
10



Compuesto 67

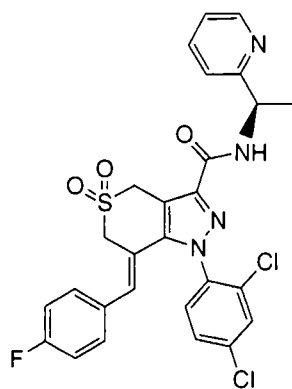


Compuesto 81



Compuesto 92

15



y Compuesto 124.

20

La presente invención está dirigida a un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o

5 profármaco, metabolito o composición del mismo.

La presente invención está dirigida a un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmulas (Ia) -

10 (If), o profármaco, metabolito o composición del mismo.

La presente invención está dirigida a un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto un producto y/o terapia de combinación que comprenda

15 una cantidad efectiva de un compuesto de fórmulas (I) - (If) y un agente terapéutico.

Los agentes terapéuticos contemplados para su uso en un producto y/o terapia de combinación de la presente invención, incluyen un anticonvulsivante (tales como topiramato, análogos de topiramato,

20 carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína, y similares, y mezclas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) o un agente contraceptivo (tales como contraceptivos que contengan sólo progestina, y contraceptivos que incluyan un componente de progestina y un

componente de estrógeno).

La invención incluye además una composición farmacéutica, en donde el contraceptivo es un contraceptivo oral, y en donde el contraceptivo incluye opcionalmente un componente de ácido fólico.

5 La invención incluye también un método de contracepción en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición, en donde la composición comprende un contraceptivo y un compuesto antagonista o agonista inverso del receptor CB1 de fórmulas (I) - (If), y en donde la composición reduce el impulso de fumar en el sujeto y/o asiste al sujeto en la
10 pérdida de peso.

La presente invención está dirigida también a un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, en donde el síndrome, trastorno o enfermedad está relacionado con apetito, metabolismo, diabetes,
15 presión intraocular asociada con glaucoma, trastornos sociales y del humor, convulsiones, abuso de sustancias, aprendizaje, cognición o memoria, contracción de órganos o espasmo muscular, trastornos del intestino, trastornos respiratorios, trastornos de movimiento o actividad locomotora, trastornos de inflamación e inmunes, crecimiento celular no regulado, manejo
20 del dolor, neuroprotección, y similares.

Definiciones de química y formas farmacéuticas

Cuando alguna variable (por ejemplo, anillo, heterociclilo, R₁, R₂,

etc.) ocurre más de una vez en una lista de sustituyentes, su definición en cada ocurrencia es independiente de cualquier otra ocurrencia.

Las líneas de enlace trazadas en un sistema de anillo de una variable sustituyente (tal como R_6 , R_{16} , etc.), indican que el sustituyente puede estar unido a cualquiera de los átomos de anillo sustituibles. Si el sistema de anillo es policíclico, el sustituyente puede estar unido a cualquiera de los átomos adecuados en el anillo en el cual la línea de enlace se traza.

Como se usa en la presente, se pretende que los siguientes términos tengan las siguientes definiciones.

10 “Alquilo” significa un sustituyente de radical de hidrocarburo monovalente de cadena recta o ramificada alifático o saturado o grupo de enlace de alquildiilo que tiene un número especificado de átomos de carbono, en donde el sustituyente del radical alquilo se deriva por la remoción de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo de carbono, y el grupo de enlace de alquildiilo se deriva por la remoción de un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono en la cadena. El término “alquilo de C_{1-8} ” significa un radical que tiene de 1 a 8 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. “Alquilo de C_{1-6} ” incluye metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo. Los radicales alquilo y alquildiilo pueden estar unidos a una molécula central por medio de un átomo de carbono terminal o por medio de un átomo de carbono dentro de la cadena. Asimismo, las variables sustituyentes pueden estar unidas a un radical alquilo o alquildiilo cuando es permitido por las valencias disponibles.

15

20

“Alcoxi” significa un radical alquilo unido a través de un átomo de enlace de oxígeno. “Alcoxi de C₁₋₄” incluye los radicales metoxi, etoxi, propoxi y butoxi. Un radical alcoxi puede estar unido a una molécula central, y puede ser sustituido además en donde se indica.

- 5 “Cicloalquilo” significa un radical de sistema de anillo cíclico saturado o parcialmente insaturado monovalente. Los sistemas de anillo de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantanilo, y similares.

- “Ariilo” significa un radical de sistema de anillo cíclico aromático
10 monovalente. Los sistemas de anillo de ariilo incluyen fenilo, naftalenilo, fluorenilo, indenilo, azuleno, antraceno, y similares.

- “Hetero”, cuando se usa como un prefijo para un sistema de anillo, se refiere al reemplazo de por lo menos un miembro de átomo de carbono en el sistema de anillo con un heteroátomo seleccionado de N, S, O u
15 O. Un heteroanillo puede tener 1, 2, 3 ó 4 miembros de átomo de carbono reemplazados por un átomo de nitrógeno. En forma alternativa, un anillo puede tener 0, 1, 2 ó 3 miembros de átomo de nitrógeno y 1 miembro de átomo de oxígeno o azufre. En forma alternativa, hasta dos miembros de anillo adyacentes pueden ser heteroátomos, en donde un heteroátomo es
20 nitrógeno y el otro heteroátomo se selecciona de N, S u O.

 “Heterociclilo” significa un radical de sistema de “hetero” anillo que tiene un anillo de cicloalquilo como la molécula central. Los sistemas de anillo de heterociclilo incluyen 2H-pirrol, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo,

1,3-dioxolanilo, 2-imidazolinilo (referido también como 4,5-dihidro-1H-imidazolilo), imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, tetrazolilo, tetrazolidinilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azetidino, azepanilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepanilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tienilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidro-piridazinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, y similares.

“Heteroarilo” significa un radical de sistema de anillo heteroaromático monovalente. Los sistemas de anillo de heteroarilo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizino, indolilo, azaindolilo, isoindolilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, indazolilo, azaindazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, 4H-quinolizino, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalzinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, y similares.

El término “benzofusionado” se refiere a un radical de sistema de anillo fusionado bicíclico formado por un radical monocíclico fusionado con un anillo de benceno; el radical benzofusionado puede estar unido a una molécula central por medio de cualquier anillo del sistema bicíclico.

El término “cicloalquilo benzofusionado” se refiere a un radical de sistema de anillo fusionado bicíclico, en donde un anillo de cicloalquilo está fusionado con un anillo de benceno. Los sistemas de anillo de cicloalquilo benzofusionados incluyen indanilo, 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, y similares.

El término "sustituido" se refiere a una molécula en la cual uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados con una o más variables
5 sustituyentes hasta esa cantidad permitida por las valencias disponibles.

El término "seleccionado dependientemente", se refiere a una o más variables sustituyentes que son especificadas en una combinación indicada para sustitución en una molécula central (por ejemplo, variables que se refieren a grupos de sustituyentes que aparecen en una lista tabular de
10 compuestos).

En general, se usan en la presente las reglas de nomenclatura de la IUPAC.

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en varias formas estereoisoméricas o tautómeras. La invención abarca dichos
15 compuestos moduladores del receptor CB, incluyendo compuestos activos en la forma de enantiómeros, mezclas racémicas y tautómeros esencialmente puros.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para su uso en medicamentos,
20 las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las formas de sal farmacéuticamente aceptable aprobadas por la FDA, incluyen sales catiónicas/básicas o aniónicas/ácidas farmacéuticamente aceptables.

Sales aniónicas/ácidas farmacéuticamente aceptables, incluyen las sales de acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, 5 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, tanato, tartrato, teoclato, 10 tosilato y trietyoduro.

Los compuestos de la invención incluyen formas de sal aniónicas farmacéuticamente aceptables, en donde las sales aniónicas incluyen las sales de acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, 15 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, 20 salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato y trietyoduro.

La forma de sal aniónica de un compuesto de la invención, incluye una sal aniónica seleccionada de las sales de acetato, bromuro,

camsilato, cloruro, edisilato, fumarato, bromhidrato, clorhidrato, yoduro, isetionato, lactato, mesilato, napsilato, salicilato, sulfato y tosilato.

5 Durante algunos de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3a. edición, John Wiley & Sons, 1999. Los
10 grupos protectores pueden ser removidos en una etapa subsiguiente conveniente, usando métodos conocidos en la técnica.

La invención incluye compuestos de varios isómeros, y mezclas de los mismos. El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular, pero difieren en propiedades físicas y/o
15 químicas. Dichas sustancias tienen el mismo número y tipo de átomos, pero difieren en estructura. La diferencia estructural puede ser en constitución (isómeros geométricos), o en una capacidad para hacer girar el plano de luz polarizada (estereoisómeros).

El término "estereoisómero" significa isómeros de constitución
20 idéntica que difieren en la disposición espacial de sus átomos. Los enantiómeros y diastereómeros son estereoisómeros en donde un átomo de carbono asimétricamente sustituido actúa como un centro quiral. El término "quiral" significa una molécula que no es superponible sobre su imagen de

espejo, implicando la ausencia de un eje y un plano o centro de simetría. El término "diastereómero" significa uno de un par de especies moleculares que son imágenes de espejo entre sí y no son superponibles. El término "diastereómero" significa estereoisómeros que no están relacionados como
5 imágenes de espejo. El símbolo "*" en una fórmula estructural, representa la presencia de un centro de carbono quiral. Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de átomos de carbono quirales. Los símbolos "R*" y "S*" denotan las configuraciones relativas de sustituyentes alrededor de átomos de carbono quirales.

10 El término "racemato" o "mezcla racémica", significa un compuesto de cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde el compuesto carece de actividad óptica. El término "actividad óptica", significa el grado al cual una molécula quiral o mezcla no racémica de moléculas quirales hace girar el plano de luz polarizada.

15 El término "isómero geométrico" significa isómeros que difieren en la orientación de átomos sustituyentes en relación a un doble enlace de carbono-carbono, a un anillo de cicloalquilo, o a un sistema bicíclico unido por puentes. Los átomos sustituyentes (diferentes de H) en cada lado de un doble enlace de carbono-carbono, pueden estar en una configuración E o Z. En la
20 configuración "E", los sustituyentes están en lados opuestos en relación al doble enlace de carbono-carbono. En la configuración "Z", los sustituyentes están orientados en el mismo lado en relación al doble enlace de carbono-carbono.

Los descriptores isoméricos ("R", "S", "S*", "R*", "E" y "Z") indican configuraciones de átomos respecto a una molécula central, y se pretende que se usen como se define en la literatura.

Los compuestos de la invención pueden prepararse como isómeros individuales mediante síntesis específica del isómero, o pueden resolverse a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen la combinación de la base libre (o ácido libre) de cada isómero de un par isomérico usando un ácido (o base) ópticamente activo para formar una sal ópticamente activa (seguida de cristalización fraccional y regeneración de la base libre), formando un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico mediante reacción con un auxiliar quiral adecuado (seguida de cristalización fraccional o separación cromatográfica y remoción del auxiliar quiral), o separación de una mezcla isomérica de un intermediario o un producto final usando varios métodos cromatográficos bien conocidos.

Además, los compuestos de la invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas. Dichas formas se incluyen en el alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes. Dichos solvatos son abarcados dentro del alcance de esta invención.

Uso terapéutico

Los compuestos de la presente invención son útiles en un

método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

Los receptores CB pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR), una superfamilia de receptores con un patrón distintivo de siete dominios de transmembrana, que inhiben canales de calcio tipo N y/o adenilato ciclasa, para inhibir canales de calcio tipo Q.

Los receptores CB1 están presentes en el SNC, expresados predominantemente en regiones del cerebro asociadas con la memoria y el movimiento, tales como el hipocampo (almacenamiento de memoria), cerebelo (coordinación de la función motora, postura y equilibrio), ganglios basales (control de movimiento), hipotálamo (regulación térmica, liberación neuroendocrina, apetito), médula espinal (nocicepción), corteza cerebral (emesis), y regiones periféricas tales como órganos linfoides (inmunidad innata y mediada por células), células de músculo liso vascular (presión sanguínea), tracto gastrointestinal (duodeno, íleon y plexo mientérico para el control de la emesis), células de músculo liso pulmonar (broncodilatación) y cuerpo ciliar ocular (presión intraocular).

Los receptores CB2 parecen ser expresados primariamente periféricamente en tejido linfoide (inmunidad innata y mediada por células), terminales de nervios periféricos (sistema nervioso periférico), células inmunes de bazo (modulación del sistema inmune) y retina (presión intraocular), y en el SNC en ARN mensajero de células granulares cerebelares

(coordinación de la función motora). La evidencia farmacológica y fisiológica sugiere también que puede haber otros subtipos de receptores CB que todavía tienen que ser clonados y caracterizados.

Existen áreas potenciales de aplicación clínica en donde la

5 activación o inhibición de un receptor CB parece mediar varios síndromes, trastornos o enfermedades. De esta manera, los moduladores de receptores CB, incluyendo los compuestos de fórmula (I), son útiles para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor de CB incluyendo, pero no limitado a, el control o la regulación del apetito,

10 metabolismo, obesidad, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma, trastornos sociales y del humor, trastornos relacionados con convulsiones, trastornos de abuso de sustancias, trastornos de aprendizaje, cognición y/o memoria, trastornos del intestino, trastornos respiratorios, trastornos de la actividad locomotora, trastornos de movimiento, trastornos inmunes,

15 trastornos de inflamación, trastornos gastrointestinales, contracción de órganos, espasmo muscular, crecimiento celular, dolor o manejo del mismo, o para su uso como un agente neuroprotector, y similares.

La presente invención incluye moduladores del receptor CB útiles para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad

20 mediado por el receptor CB. La utilidad de un compuesto de fórmula (I) como un modulador del receptor CB, puede determinarse de acuerdo a los métodos descritos en la presente. El alcance de dicho uso incluye tratar, mejorar o prevenir una pluralidad de síndromes, trastornos o enfermedades mediados

por el receptor CB.

Un compuesto de las fórmulas (I) - (If) para su uso como un modulador del receptor CB, incluye un compuesto que tiene una constante de inhibición media (IC_{50}) para unión al CB entre aproximadamente 5 μ M a

5 aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre

10 aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 1 nM.

Un compuesto de las fórmulas (I) - (If) para su uso como un modulador del receptor CB de la invención, incluye un compuesto que tiene

15 una IC_{50} de agonista de CB1 para actividad agonista de CB1, entre aproximadamente 5 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 100 nM a

20 aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 1 nM.

Un compuesto de las fórmulas (I) - (If) para su uso como un modulador del receptor CB de la invención, incluye un compuesto que tiene una IC₅₀ de antagonista de CB1 para actividad antagonista de CB1, entre aproximadamente 5 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 1 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 1 nM.

Un compuesto de las fórmulas (I) - (If) para su uso como un modulador del receptor CB de la invención, incluye un compuesto que tiene una IC₅₀ de agonista inverso de CB1 para actividad agonista inversa de CB1, entre aproximadamente 5 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 1 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 1 nM.

Un compuesto de las fórmulas (I) - (If) para su uso como un



modulador del receptor CB de la invención, incluye un compuesto que tiene una IC_{50} de agonista de CB2 para actividad agonista de CB2, entre aproximadamente 5 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 1 nM.

Un compuesto de las fórmulas (I) - (If) para su uso como un modulador del receptor CB de la invención, incluye un compuesto que tiene una IC_{50} de antagonista de CB2 para actividad antagonista de CB2, entre aproximadamente 5 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 1 nM.

Un compuesto de las fórmulas (I) - (If) para su uso como un modulador del receptor CB de la invención, incluye un compuesto que tiene

una IC_{50} de agonista inverso de CB2 para actividad de agonista inverso de CB2, entre aproximadamente 5 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 1 nM.

10 La presente invención está dirigida además a un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

La presente invención está dirigida también a un método para
15 tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, en donde el síndrome, trastorno o enfermedad está relacionado con apetito, metabolismo, obesidad, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma, trastornos sociales y del humor, convulsiones, abuso de sustancias, aprendizaje, cognición o memoria,
20 trastornos gastrointestinales, contracción de órganos o espasmo muscular, trastornos del intestino, trastornos respiratorios, trastornos de movimiento o actividad locomotora, trastornos de inflamación e inmunes o crecimiento celular no regulado, o para su uso en el manejo del dolor o como un agente de

neuroprotección para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB.

La presente invención está dirigida además a un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

“Receptor CB” significa cualquiera de los subtipos conocidos o hasta ahora desconocidos de la clase de receptores CB que pueden ser unidos por un compuesto de la presente invención, tales como el receptor CB1 o CB2. El término “modulador” se refiere además al uso de un compuesto de la invención como un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor CB.

El término “sujeto” significa un paciente, el cual puede ser un animal, de preferencia un mamífero, más preferiblemente un humano, que tiene una enfermedad o trastorno o está en riesgo de (o es susceptible a) desarrollar un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB.

El término “administrar”, con respecto a los métodos de la invención, significa un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad como se describe en la presente con un compuesto de la invención, o profármaco, metabolito o composición del mismo. Dichos métodos incluyen administrar una cantidad efectiva del mismo a diferentes horas durante el uso de una terapia o concurrentemente en forma de una combinación. La administración profiláctica puede ocurrir antes de la

manifestación de síntomas característicos de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB, de modo que el síndrome, trastorno o enfermedad sea prevenido o de otra manera retardado en su desarrollo. La administración terapéutica ocurre una vez que se hayan manifestado los

5 síntomas característicos de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB, de modo que el síndrome, trastorno o enfermedad sea tratado, mejorado o de otra manera retardado en su progresión. Se entenderá que los métodos de la invención abarcan todos los regímenes de tratamiento terapéutico conocidos.

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 que se convierte *in vivo* a un componente de profármaco activo; 2) un precursor relativamente inactivo que se convierte *in vivo* a un

15 componente de profármaco activo; o 3) un componente relativamente menos activo del compuesto que contribuye a la actividad biológica terapéutica después de que llega a estar disponible *in vivo* (es decir, como un metabolito). Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs",

20 ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

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

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

El término "cantidad efectiva", significa aquella cantidad de un compuesto de fórmula (I) que es efectiva en un animal o humano para tratar, mejorar o prevenir los síntomas del síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB que se esté tratando. La cantidad efectiva de un compuesto de la invención es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

"Síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB", se refiere a síndromes, trastornos o enfermedades asociados con una respuesta biológica mediada por un receptor CB, de modo que existe molestia o esperanza de vida disminuida para el organismo.

Los síndromes, trastornos o enfermedades mediados por el receptor CB pueden ocurrir en animales y humanos, e incluyen un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con apetito, metabolismo, obesidad, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma, trastornos sociales y del humor, convulsiones, abuso de sustancias, aprendizaje, cognición, memoria, trastornos gastrointestinales, contracción de órganos, espasmo muscular, trastornos respiratorios, trastornos de actividad locomotora, de movimiento, inmunes, de inflamación, crecimiento celular, dolor o neurodegenerativos.

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

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el 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 alanina aminotransferasa, inflamación, aterosclerosis, y similares.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con la obesidad, incluyen obesidad como resultado de genética, dieta, volumen de ingestión de alimento, enfermedad, trastorno o síndrome metabólico, enfermedad o trastorno hipotalámico, edad, actividad reducida, distribución anormal de la masa de tejido adiposo, distribución anormal de los compartimientos de tejido adiposo, y similares.

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

La diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulín dependiente), es un trastorno metabólico (es decir, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo), en el cual la disregulación de la glucosa y la resistencia a la insulina resultan en complicaciones médicas crónicas a largo plazo para adolescentes y adultos que afectan los ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos, y pueden llevar a ceguera, enfermedad renal de fase terminal, infarto al miocardio o amputación

de extremidades, y similares. La disregulación de la glucosa incluye la incapacidad para producir suficiente insulina (secreción anormal de insulina), y la incapacidad para usar efectivamente la insulina (resistencia a la acción de la insulina en órganos y tejidos que sirven como objetivo). Los individuos que

5 sufren de diabetes mellitus tipo II tienen una deficiencia relativa de insulina. Es decir, en dichos individuos, los niveles de insulina en plasma son de normales a altos en términos absolutos, aunque son menores que los predichos para el nivel de glucosa en plasma que está presente. La diabetes mellitus tipo II se caracteriza por los siguientes signos o síntomas clínicos: concentración de

10 glucosa en plasma persistentemente elevada 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 microvasculares y macrovasculares pueden llevar a ceguera, enfermedad renal de fase terminal,

15 amputación de extremidades e infarto al miocardio.

El síndrome de resistencia a la insulina (IRS) (referido también 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 enfermedad cardiovascular que incluye intolerancia a la glucosa,

20 hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, dislipidemia (por ejemplo, altos niveles de triglicéridos, bajos niveles de colesterol-HDL, y similares), hipertensión y obesidad.

Los síndromes, trastornos o enfermedades sociales o

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

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el abuso de sustancias, incluyen abuso de fármacos, retiro de fármacos, abuso
5 de alcohol, retiro de alcohol, retiro de nicotina, abuso de cocaína, retiro de cocaína, abuso de heroína, retiro de heroína, y similares.

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

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con espasmo muscular, incluyen esclerosis múltiple, parálisis cerebral, y similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades de la actividad locomotora y el movimiento, incluyen accidente cerebrovascular, enfermedad
15 de Parkinson, esclerosis múltiple, epilepsia, y similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el intestino, incluyen trastornos asociados con la falta de movilidad intestinal (ya sea acompañados por dolor, diarrea o constipación, o sin los mismos), síndrome de intestino irritable (y otras formas de falta de movilidad intestinal, y
20 similares), enfermedades inflamatorias del intestino (tales como colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, y similares) y enfermedad celíaca.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el sistema respiratorio, incluyen trastorno pulmonar obstructivo crónico,

enfisema, asma, bronquitis, y similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el sistema inmune o la inflamación, incluyen alergia, artritis reumatoide, dermatitis, enfermedad autoinmune, inmunodeficiencia, dolor neuropático crónico, y similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el crecimiento celular, incluyen proliferación disregulada de células de mamífero, proliferación de células de cáncer de mama, proliferación de células de cáncer de próstata, y similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el dolor, incluyen dolor mediado por la vía central y periférica, dolor de huesos y articulaciones, dolor asociado con dolor de cabeza por migraña, dolor canceroso, calambres menstruales, dolor de parto, y similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades de tipo neurodegenerativo, incluyen enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, epilepsia, isquemia o lesión bioquímica secundaria colateral a lesión traumática de cerebro o cabeza, inflamación del cerebro, lesión ocular o accidente cerebrovascular, o similares.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo mediado por el receptor CB, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con la diabetes, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado

con la obesidad, o un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el aprendizaje, cognición o memoria en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o composición del mismo.

5 Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por agonistas del receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

10 Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por agonistas inversos del receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

15 Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por antagonistas del receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

20 Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por agonistas del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de

fórmula (I).

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por antagonistas del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que
5 comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por agonistas inversos del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que
10 comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, mediado por agonistas inversos del receptor CB1 en un sujeto que
15 necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), en donde los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el apetito, incluyen obesidad, condición de sobrepeso, anorexia, bulimia, caquexia, apetito disregulado, y similares.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar,
20 mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con obesidad, mediado por agonistas inversos del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), en donde los síndromes, trastornos o

enfermedades relacionados con obesidad, incluyen obesidad como resultado de genética, dieta, volumen de ingestión de alimento, enfermedad, trastorno o síndrome metabólico, enfermedad o trastorno hipotalámico, edad, actividad reducida, distribución anormal de tejido adiposo, distribución anormal de

5 compartimientos de tejido adiposo, y similares.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo, mediado por agonistas inversos del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad

10 efectiva de un compuesto de fórmula (I), en donde los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el metabolismo incluyen síndrome metabólico, dislipidemia, presión sanguínea elevada, diabetes, sensibilidad o resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemias, hipertrigliceridemias, aterosclerosis, hepatomegalia, esteatosis, niveles

15 anormales de alanina aminotransferasa, inflamación, aterosclerosis, y similares.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por agonistas del receptor CB2 en un sujeto que necesita del mismo, que

20 comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por

antagonistas del receptor CB2 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por agonistas inversos del receptor CB2 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

La presente invención incluye además un método para el uso de un compuesto en un producto y/o terapia de combinación para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por receptores CB, relacionado con apetito, metabolismo, obesidad, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma, trastornos sociales y del humor, convulsiones, abuso de sustancias, aprendizaje, cognición, memoria, trastornos gastrointestinales, contracción de órganos, espasmo muscular, trastornos respiratorios, trastornos de actividad locomotora, de movimiento, inmunes, de inflamación, crecimiento celular, dolor o neurodegenerativos en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva del producto de combinación, en donde el producto es uno o más de un compuesto de fórmulas (I) – (If) combinado con uno o más agentes terapéuticos.

A menos que se especifique de otra manera, el “producto y/o terapia de combinación” significa una composición farmacéutica que

comprende un compuesto de fórmulas (I) - (If) en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Como los expertos en la técnica apreciarán, las dosificaciones del compuesto y los uno o más agentes terapéuticos se ajustan cuando se combinan para lograr una cantidad efectiva. Las cantidades
5 efectivas del compuesto y agente pueden optimizarse y combinarse independientemente para lograr un resultado sinérgico, por el cual la patología es reducida más de lo que sería si el compuesto o agente se usara solo.

Con respecto al método de uso de un producto y/o terapia de
10 combinación para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por receptores CB, el término "cantidad efectiva" significa aquella cantidad del compuesto y agente considerados en conjunto, de modo que el efecto combinado trata, mejora o previene los síntomas del síndrome, trastorno o enfermedad.

15 Con respecto al método de uso de un producto y/o terapia de combinación, se pretende también que el término "administrar" incluya co-administrar una cantidad efectiva del compuesto y el agente, la administración secuencial del compuesto y el agente, la administración de una composición individual que contiene al compuesto y al agente, o la administración
20 simultánea de composiciones divididas separadas que contienen al compuesto y al agente. Se entenderá además por lo tanto que los métodos de la invención abarcan todos los regímenes de tratamiento simultáneo o alterno.

Los agentes terapéuticos contemplados para su uso en un

producto y/o terapia de combinación de la presente invención, incluyen agentes contraceptivos o anticonvulsivantes, o composiciones de los mismos. Debe entenderse que los agentes contraceptivos adecuados para su uso en un producto y/o terapia de combinación no se limitan a contraceptivos orales, 5 sino incluyen también otros contraceptivos comúnmente disponibles, tales como aquellos que se administran transdérmicamente, mediante inyección o por medio de implante.

Por ejemplo, la cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) 10 y un anticonvulsivante, sería la cantidad del compuesto de fórmula (I) y la cantidad del anticonvulsivante, que cuando se toman en conjunto o secuencialmente, tienen un efecto combinado que es terapéuticamente o profilácticamente efectivo.

Además, los expertos en la técnica reconocerán que en el caso 15 del producto y/o terapia de combinación con una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva, como en el ejemplo anterior, la cantidad del compuesto de fórmula (I) y/o la cantidad del anticonvulsivante individualmente, pueden ser o no efectivas.

En donde la presente invención está dirigida a la administración 20 de un producto y/o terapia de combinación, el presente compuesto y el agente contraceptivo o anticonvulsivante pueden co-administrarse mediante cualquier medio adecuado, simultáneamente, secuencialmente, o en una composición farmacéutica individual.

En donde los presentes compuestos y los componentes de agente contraceptivo o anticonvulsivante se administran por separado, el número de dosificaciones de cada compuesto administrado por día puede no necesariamente ser igual, por ejemplo, en donde un compuesto puede tener una mayor duración de actividad, y se administrará por lo tanto con menos frecuencia.

Los compuestos y los agentes contraceptivos o anticonvulsivantes del producto y/o terapia de combinación, pueden administrarse por medio de las mismas vías de administración, o vías de administración diferentes.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más anticonvulsivantes.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista del receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más anticonvulsivantes.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar,

mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el antagonista del receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más anticonvulsivantes.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista inverso del receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más anticonvulsivantes.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más contraceptivos.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista del receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más contraceptivos.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el antagonista del receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o

5 terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más contraceptivos.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista inverso del receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que

10 comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más contraceptivos.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el

15 agonista del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más anticonvulsivantes.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar,

20 mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el antagonista del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un

compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más anticonvulsivantes.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que
5 comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más anticonvulsivantes.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el
10 agonista del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más contraceptivos.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar,
15 mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el antagonista del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más contraceptivos.

20 Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o

terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más contraceptivos.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el
5 apetito, mediado por el agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más anticonvulsivantes.

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

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con la obesidad, incluyen obesidad como resultado de genética, dieta, volumen de
15 ingestión de alimento, enfermedad, trastorno o síndrome metabólico, enfermedad o trastorno hipotalámico, edad, actividad reducida, distribución anormal de la masa de tejido adiposo, distribución anormal de los compartimientos de tejido adiposo, y similares.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar,
20 mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo, mediado por el agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de la presente

invención en un producto y/o terapia de combinación, con un anticonvulsivante o composición del mismo.

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

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar,
10 mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista del receptor CB2 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación, con un anticonvulsivante o composición
15 del mismo.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el antagonista del receptor CB2 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente o
20 profilácticamente efectiva de un compuesto de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación, con un anticonvulsivante o composición del mismo.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar,

mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista inverso del receptor CB2 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de la presente invención en un
5 producto y/o terapia de combinación, con un anticonvulsivante o composición del mismo.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar
10 al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más anticonvulsivantes seleccionados de topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina o fenitoína, o formas y mezclas farmacéuticamente aceptables de
15 los mismos.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o terapia de
20 combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más anticonvulsivantes seleccionados de topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina o fenitoína, o formas y mezclas farmacéuticamente

aceptables de los mismos.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB2 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende

5 administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más anticonvulsivantes seleccionados de topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina o fenitoína, o formas y mezclas farmacéuticamente

10 aceptables de los mismos.

El término "topiramato" significa sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)- β -D-fructopiranososa, un anticonvulsivante comercializado globalmente para el tratamiento de convulsiones en pacientes con epilepsia parcial simple y compleja, para el tratamiento de convulsiones en pacientes

15 con convulsiones primarias o secundarias generalizadas, y para el tratamiento de una variedad de síndromes, trastornos o enfermedades del sistema nervioso central y periférico.

El topiramato está disponible comúnmente para administración oral en tabletas redondas que contienen 25 mg, 100 mg o 200 mg de agente

20 activo, y como cápsulas espolvoreables de 15 mg y 25 mg para administración oral como cápsulas enteras o abiertas y espolvoreadas sobre alimento blando. La patente de E.U.A. No. 4,513,006, incorporada en la presente como referencia, describe topiramato y análogos de topiramato, su fabricación y su

uso para el tratamiento de epilepsia. Además, el topiramato puede obtenerse también mediante el procedimiento descrito en las patentes de E.U.A. Nos. 5,242,942 y 5,384,327, las cuales se incorporan en la presente como referencia.

- 5 El término "análogos de topiramato" significa compuestos de sulfamato de topiramato, los cuales se describen en la patente de E.U.A. No. 4,513,006 (véase, por ejemplo, la columna 1, renglones 36-65), incorporada en la presente como referencia.

Una cantidad efectiva de topiramato (o análogo de topiramato)
10 para su uso en un producto de combinación en un método de la presente invención, está en una escala seleccionada de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg una vez o dos veces al día, de aproximadamente 10 a aproximadamente 650 mg una vez o dos veces al día, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 325 mg una vez o dos veces al día.

- 15 El término "carbamazepina" significa 5H-dibenz[b,f]azepino-5-carboxamida, un anticonvulsivante y analgésico específico para neuralgia del trigémino, 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); la patente
20 de E.U.A. No. 2,948,718, incorporada en su totalidad en la presente como referencia, describe la carbamazepina y su método de uso.

Una cantidad efectiva de carbamazepina para su uso en un producto de combinación en un método de la presente invención, está en una

escala seleccionada de aproximadamente 200 a aproximadamente 1200 mg al día, o aproximadamente 400 mg al día.

El término "ácido valproico" significa ácido 2-propilpentanoico o ácido dipropilacético, un agente antiepiléptico disponible comercialmente como cápsulas elásticas blandas que contienen 250 mg de ácido valproico, y
5 como jarabe que contiene el equivalente de 250 mg de ácido valproico por 5 ml como la sal de sodio. El ácido valproico y varias sales farmacéuticamente aceptables se describen en la patente de E.U.A. No. 4,699,927, la cual se incorpora en su totalidad en la presente como referencia.

10 Una cantidad efectiva de ácido valproico para su uso en un producto de combinación en un método de la presente invención, está en una escala seleccionada de aproximadamente 250 a aproximadamente 2500 mg una vez al día, o aproximadamente 1000 mg una vez al día.

El término "lamotrigina" significa 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-
15 1,2,4-triazina, un fármaco antiepiléptico disponible comercialmente 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 o 25 mg de lamotrigina. La lamotrigina y sus usos se describen en la patente de E.U.A. No. 4,486,354, incorporada en su totalidad
20 en la presente como referencia.

Una cantidad efectiva de lamotrigina para su uso en un producto de combinación en un método de la presente invención, está en una escala seleccionada de aproximadamente 50 a aproximadamente 600 mg una vez o

dos veces al día, de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg una vez al día, o aproximadamente 320 mg una vez al día.

El término "gabapentina" significa ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético, un fármaco adjunto disponible
5 comercialmente para el tratamiento de epilepsia y neuralgia post-herpética en adultos, que contiene 100 mg, 300 mg y 400 mg de gabapentina, tabletas recubiertas 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 las patentes de E.U.A. No. 4,024,175 y
10 4,087,544, las cuales se incorporan en su totalidad en la presente como referencia.

Una cantidad efectiva de gabapentina para su uso en un producto de combinación en un método de la presente invención, está en una escala seleccionada de aproximadamente 300 a aproximadamente 3600 mg
15 una vez al día en dos a tres dosis divididas, de aproximadamente 300 a aproximadamente 1800 mg una vez al día, o aproximadamente 900 mg una vez al día.

El término "fenitoína sódica", significa sal de sodio de 5,5-difenilhidantoína, un anticonvulsivante disponible comercialmente para
20 administración oral como cápsulas que contienen 100 mg, 200 mg o 300 mg de fenitoína sódica.

Una cantidad efectiva de fenitoína sódica para su uso en un producto de combinación en un método de la presente invención, está en una

escala seleccionada de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg una vez al día, de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 mg una vez al día, o aproximadamente 300 mg una vez al día.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más contraceptivos o formas y mezclas farmacéuticamente aceptables del mismo.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más contraceptivos o formas y mezclas farmacéuticamente aceptables del mismo.

Un ejemplo de la invención incluye un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB2 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto y/o terapia de combinación, en donde el producto y/o terapia es uno o más de un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más contraceptivos o formas y mezclas

farmacéuticamente aceptables del mismo.

Contraceptivos adecuados para su 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
5 disponibles de Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, NJ. Debe entenderse también que contraceptivos adecuados para su uso en la invención, abarcan aquellos contraceptivos que incluyen un componente de ácido fólico.

El fumar y/o la obesidad se han identificado como factores de
10 riesgo en mujeres que toman contraceptivos orales. Se ha encontrado que antagonistas y agonistas inversos del receptor CB y, más particularmente, antagonistas y agonistas inversos del receptor CB1, son agentes terapéuticos útiles para reducir el impulso de fumar, y para asistir a los pacientes con trastornos de la alimentación para que pierdan peso.

15 Por consiguiente, la invención incluye además un método para reducir los factores de riesgo asociados con el fumar y/o la obesidad en mujeres que toman contraceptivos, co-administrando con un contraceptivo por lo menos uno de un compuesto antagonista del receptor CB1 y/o agonista inverso del receptor CB1 de fórmulas (I) - (If).

20 El uso de dichos compuestos o una composición o medicamento farmacéutico de los mismos, es para reducir el deseo de fumar y/o para asistir en la pérdida de peso en pacientes que toman contraceptivos.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención incluye una composición farmacéutica o medicamento que comprende una mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable opcional.

- 5 La presente invención incluye una composición farmacéutica o medicamento que comprende una mezcla de dos o más compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable opcional.

La presente invención incluye también una composición farmacéutica o medicamento que comprende una mezcla de un compuesto de
10 fórmula (I), un agente terapéutico y un vehículo farmacéuticamente aceptable opcional.

Dichas composiciones farmacéuticas son particularmente útiles para tratar a un sujeto que sufre de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo, un síndrome, trastorno o enfermedad
15 relacionado con el apetito, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con la diabetes, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con la obesidad, o un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el aprendizaje, cognición o memoria.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden
20 comprender, en forma alternativa o además de un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), o un profármaco o metabolito farmacéuticamente activo de dicho compuesto o sal en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término "composición" significa un producto que comprende por lo menos un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable o cualquiera de dichas alternativas a un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, así como cualquier producto que
5 resulte, directamente o indirectamente, de dichas combinaciones. La invención comprende además mezclar uno o más de los compuestos de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, e incluye aquellas composiciones que resultan de dicho procedimiento. Procedimientos contemplados incluyen técnicas farmacéuticas tanto tradicionales como
10 modernas.

El término "medicamento" significa un producto para su uso para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor CB.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa
15 composiciones y entidades moleculares que son de pureza y calidad suficiente para su uso en la formulación de una composición de la invención y que, cuando se administran adecuadamente a un animal o un humano, no producen una reacción adversa, alérgica o desfavorable. Puesto que se incluyen usos en veterinaria y en humanos dentro del alcance de la invención,
20 una formulación farmacéuticamente aceptable incluye una composición o medicamento para su uso en veterinaria o en humanos.

La composición puede tomar una amplia variedad de formas para efectuar el modo de administración, incluyendo administración ocular,

oral, sublingual, nasal (inhalada o insuflada), transdérmica, rectal, vaginal, tópica (con o sin oclusión), intravenosa (bolo e infusión), e inyección (intraperitonealmente, subcutáneamente, intramuscularmente, intratumoralmente o parenteralmente). Los compuestos pueden administrarse

5 también directamente al sistema nervioso incluyendo, pero no limitadas a, las vías de administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o periespinal, mediante suministro por medio de agujas intracraneales o intravertebrales y/o catéteres con o sin dispositivos de bombeo.

10 La composición puede estar en una unidad de dosificación tal como una tableta, píldora, cápsula, jarabe, elixir, emulsión, polvo, gránulo, liposoma, resina de intercambio iónico, solución ocular estéril o dispositivo de suministro ocular (tal como un lente de contacto y similares, que facilite la liberación inmediata, liberación de duración determinada o liberación

15 sostenida), solución o suspensión (para uso parenteral u oral), aerosol o rocío líquido dosificado, gota, ampula, dispositivo autoinyector o supositorio; para administración ocularmente, oralmente, intranasalmente, sublingualmente, parenteralmente o rectalmente, o por inhalación o insuflación.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen

20 formas sólidas tales como píldoras, tabletas, capletas, cápsulas (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación de duración determinada y liberación sostenida), gránulos y polvos; y formas líquidas tales como soluciones, jarabes, elíxires, emulsiones y suspensiones. Formas útiles

para administración ocular incluyen soluciones estériles o dispositivos de suministro ocular. Formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

En forma alternativa, la composición puede administrarse en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes. Por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo puede adaptarse para proveer una preparación de depósito para inyección intramuscular (por ejemplo, una sal de decanoato), o para proveer una solución para administración oftálmica.

La forma de dosificación que contiene a la composición de la misma contiene una cantidad efectiva del compuesto de la invención necesaria para proveer un efecto terapéutico o profiláctico. La composición puede contener de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 5000 mg (de preferencia, de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 500 mg) de un compuesto de la invención o forma de sal del mismo, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado para un sujeto que necesita del mismo.

Una cantidad efectiva contemplada puede variar de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día. De preferencia, la escala es de aproximadamente 0.003 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Más preferiblemente, la escala es de aproximadamente 0.005 a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal por día. La composición puede administrarse de acuerdo a un

régimen de dosificación, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día.

Para administración oral, la composición está de preferencia en la forma de una tableta o cápsula que contiene, por ejemplo, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 ó 500 miligramos del compuesto de la invención para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Las dosificaciones óptimas variarán, dependiendo de factores asociados con el paciente particular que esté siendo tratado (por ejemplo, edad, peso, dieta, hora de administración, la severidad y el avance de la condición que está siendo tratada, el compuesto que está siendo usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, y enfermedades concomitantes. Puede hacerse uso de la administración diaria o dosificación post-periódica. Una dosis óptima que se va a administrar, puede ser determinada fácilmente por los expertos en la técnica.

La composición oral se formula de preferencia como una composición homogénea, en donde el compuesto de la invención es disperso uniformemente por toda la mezcla, la cual puede subdividirse fácilmente en unidades de dosificación que contengan cantidades iguales de un compuesto de la invención. De preferencia, las composiciones se preparan mezclando un compuesto de la invención (o sal farmacéuticamente aceptable del mismo) con uno o más vehículos farmacéuticos.

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan una forma unitaria de dosificación oral ventajosa, en donde se usan

vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse de azúcar o pueden recubrirse de película, usando técnicas estándar. Las tabletas pueden recubrirse también o de otra manera pueden combinarse, para proveer un efecto terapéutico prolongado de liberación controlada.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse también mediante una composición de liberación lenta, en donde la composición incluye un vehículo de liberación lenta biodegradable (por ejemplo, un vehículo polimérico), o un vehículo de liberación lenta no biodegradable farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un vehículo de intercambio iónico).

10 Vehículos de liberación lenta biodegradables y no biodegradables son bien conocidos en la técnica. Se usan vehículos biodegradables que forman partículas o matrices que retienen un agente activo, y que lentamente se degradan/disuelven en un ambiente adecuado (por ejemplo, acuoso, ácido, básico, y similares), para liberar al agente.

15 El compuesto de fórmula (I) puede incorporarse para administración oralmente o mediante inyección en una forma líquida. En forma alternativa, los compuestos pueden administrarse parenteralmente por medio de inyección.

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse intranasalmente usando un vehículo intranasal adecuado. Los compuestos de la invención pueden administrarse tópicamente usando un vehículo transdérmico tópico o un parche transdérmico adecuado. La administración mediante un sistema de suministro transdérmico requiere un régimen de dosificación

continuo, más que intermitente.

Un compuesto representativo de fórmula (I), o una forma del mismo para su uso en los métodos terapéuticos y composiciones, medicinas o medicamentos farmacéuticos descritos en la presente, incluye un compuesto

5 seleccionado de:

[(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-bencil-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

[(1*S*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (*E*)-2-(1-bencil-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-il)-etensulfónico,

10 [(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-bencil-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida de ácido 1-bencil-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida de ácido 1-bencil-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida de ácido 1-bencil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁴-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

[(1*R*)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (*E*)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-il]-etensulfónico,

20 éster etílico de ácido (2*R*,3*S*)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-(7*S*)-(3-fluoro-bencil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico,

N'-(2,4-dicloro-fenil)-hidrazida de ácido (7*Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-

(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

N'-(2,4-dicloro-fenil)-hidrazida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-

(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

5 piperidin-1-ilamida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

(7Z)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona,

10 pirrolidin-1-ilamida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

(7Z)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

[(1*R*,2*S*)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

15 [(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-ciclopentil]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

20 [(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-ciclohexil]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

[(1*S*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

[(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-

fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

éster ter-butílico de ácido 4-[[*(7Z)*-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carbonil]-amino]-piperazin-1-carboxílico,

5 [(*1S*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (*7Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

[(*1R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (*7Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-

10 carboxílico,

[(*1S,2S*)-2-hidroxi-ciclohexil]-amida de ácido (*7Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

[(*1R,2S*)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida de ácido (*7Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

[(*1S,2R*)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida de ácido (*7Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

20 (piridin-2-ilmetil)-amida de ácido (*7Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

[(*1R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (*7Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-

fluoro-benciliden)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5 λ^4 -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

N'-(2,4-dicloro-fenil)-hidrazida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5 λ^4 -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-

5 carboxílico,

[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7Z)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-2,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

piperidin-1-ilamida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5 λ^4 -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

10 piperidin-1-ilamida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5 λ^6 -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7Z)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-5 λ^6 -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-

15 carboxílico,

piperidin-1-ilamida de ácido (7Z)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-5 λ^6 -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

20 [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (7Z)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-5 λ^6 -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (7Z)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-5 λ^6 -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-

carboxílico,

[(1*S*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7*Z*)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

5 (hexahidro-ciclopenta[*c*]pirrol-2-il)-amida de ácido (7*Z*)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

[(1*R*)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (7*Z*)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-2,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

10 piperidin-1-ilamida de ácido (7*Z*)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

[(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7*Z*)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

15 [(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7*Z*)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

(hexahidro-ciclopenta[*c*]pirrol-2-il)-amida de ácido (7*Z*)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

20 (7*Z*)-[1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona,

piperidin-1-ilamida de ácido (7*Z*)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-

carboxílico,

N'-metil-N'-fenil-hidrazida de ácido (7Z)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

5 (7Z)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona,

pirrolidin-1-ilamida de ácido (7Z)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (7Z)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

10 (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-difluoro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

15 azepan-1-ilamida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

20 (2,6-dimetil-piperidin-1-il)-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-

(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

azepan-1-ilamida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

5 N'-ciclohexil-hidrazida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

10 [(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7Z)-7-(5-cloro-furan-2-ilmetilen)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

[(1*R*)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (7Z)-7-(5-cloro-furan-2-ilmetilen)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

15 piperidin-1-ilamida de ácido (7Z)-7-(5-cloro-furan-2-ilmetilen)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

20 azepan-1-ilamida de ácido (7Z)-7-(5-cloro-furan-2-ilmetilen)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (7Z)-7-(5-cloro-furan-2-ilmetilen)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico,

[(2*R*)-2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il]-amida de ácido (7*Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

5 [(2*S*)-2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il]-amida de ácido (7*Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

[(1*R*)-1-(piridin-2-il)-etil]-amida de ácido (7*Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

10 [(2*S*)-2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il]-amida de ácido (7*Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

15 [(2*R*)-2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il]-amida de ácido (7*Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

[(1*R*)-1-(piridin-2-il)-etil]-amida de ácido (7*Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,

[(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7*Z*)-(4-bromo-benciliden)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico, y

20 piperidin-1-ilamida de ácido (7*Z*)-(4-bromo-benciliden)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico.

Métodos de síntesis

Compuestos representativos de la presente invención, pueden sintetizarse de acuerdo con los esquemas de síntesis generales descritos a continuación, y se ilustran más particularmente en los ejemplos de síntesis

5 específicos más adelante. Los esquemas generales y ejemplos específicos se ofrecen a manera de ilustración; no debe considerarse que la invención es limitada por las reacciones químicas y condiciones expresadas. Los métodos para preparar los varios materiales de partida usados en los esquemas y ejemplos, están bien dentro de la aptitud de los expertos en la técnica. No se

10 ha hecho intento alguno por optimizar los rendimientos obtenidos en algunos de los ejemplos de reacciones. Los expertos en la técnica sabrían cómo incrementar dichos rendimientos a través de variaciones de rutina en tiempos de reacción, temperaturas, solventes y/o reactivos.

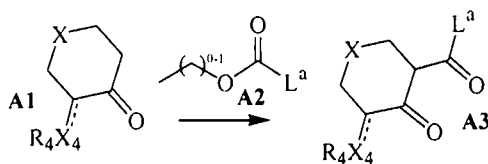
Los términos usados en la descripción de la invención, son

15 comúnmente usados y conocidos por los expertos en la técnica. Cuando se usan en la presente, las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

	Boc	éster de ácido t-butilico o ter-butiloxycarbonilo
	(Boc) ₂ O	dicarbonato de di-ter-butilo o dicarbonato de di-t-butilo
	CH ₂ Cl ₂	cloruro de metileno
	DMAP	
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
5	Et ₂ O	éter dietílico
	KOH	hidróxido de potasio
	KOtBu	ter-butóxido de potasio
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	LDA	diisopropilamida de litio
	LiOH	hidróxido de litio
	MeOH	metanol
	min/hr	minuto(s)/hora(s)
10	MS	espectro de masa mostrado como MS <i>m/z</i> M+H ⁺
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	NaIO ₄	periyodato de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NEt ₃	triethylamina
	RT/rt/r.t.	temperatura ambiente
	TEA	triethylamina
15	THF	tetrahydrofurano

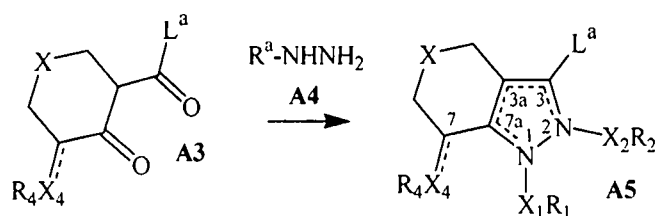
Todos los químicos disponibles comercialmente, se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin más purificación. Los componentes o equipo particulares usados en los ejemplos, tales como

20 recipientes de reacción, y similares, están también disponibles comercialmente.

ESQUEMA A

5 Un compuesto A1 de tetrahidro-tiopiran-4-ona sustituido se
añade gota a gota a una solución de LDA (en un solvente tal como THF
anhidro, y similares) a -78°C bajo un manto de atmósfera inerte (típicamente
usando nitrógeno gaseoso, y similares) cuando la porción L^a del compuesto
A2 es dialcoxi-metano, y similares. La mezcla se agita a -78°C por 1 hora, y
10 entonces se añade gota a gota una solución del compuesto A2 (en un
solvente tal como THF anhidro, y similares).

En forma alternativa, el compuesto A1 se añade gota a gota a
una solución de KOtBU (en un solvente tal como THF anhidro, y similares) a -
78°C bajo un manto de atmósfera inerte cuando la porción L^a del compuesto
15 A2 es dialcoxi-metano o alquil-carboxi, y similares). La mezcla se agita y se
deja calentando a temperatura ambiente por 15 horas, y la reacción se
extingue (típicamente usando agua). La capa orgánica se diluye (en un
solvente tal como EtOAc, y similares), se lava (con agua, una solución diluida
de HCl, y similares, o mezclas de la misma, o secuencialmente con agua y
20 salmuera), se separa y se seca (tal como con Na₂SO₄ anhidro, y similares), y
entonces se filtra, se concentra (típicamente en vacío) y se purifica, para dar
el compuesto A3.



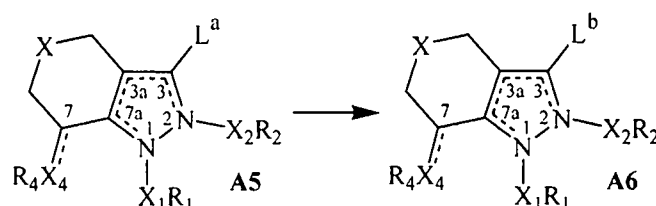
5 Una solución del compuesto A4 (en un solvente tal como MeOH, y similares), se añade a una solución del compuesto A3 (en un solvente tal como MeOH, y similares) a una temperatura de aproximadamente 0°C bajo una atmósfera inerte. La mezcla se agita y se calienta a temperatura ambiente durante un período de 15 horas, y entonces la reacción se extingue
10 (típicamente usando agua), y se diluye (en un solvente tal como EtOAc, y similares). La capa orgánica se lava (con agua, una solución diluida de HCl, y similares, o mezclas de la misma, o secuencialmente con agua y salmuera), se separa y se seca (tal como con Na₂SO₄ anhidro, y similares), y entonces se filtra, se concentra (típicamente en vacío) y opcionalmente se purifica, para
15 dar el compuesto A5.

En muchos casos, los compuestos de hidrazina sustituidos (de los cuales el compuesto A4 es representativo) están disponibles comercialmente en forma de sal o base libre. Cuando no están disponibles comercialmente, otras hidrazinas pueden prepararse mediante métodos
20 conocidos por los expertos en la técnica. De preferencia, el compuesto de hidrazina sustituido usado está disponible comercialmente, o puede prepararse como una base libre.

Cuando la forma de sal está presente, típicamente, la sal es una

sal de monoácido o diácido. Por ejemplo, la sal de clorhidrato o diclorhidrato del compuesto A4 es convertida a la base libre, llevada hacia adelante para preparar ciertos compuestos de la invención. La forma de base libre del compuesto A4 se prepara usando técnicas conocidas por los expertos en la materia. Típicamente, un exceso de K_2CO_3 se añade a una solución de la forma de sal de clorhidrato (exceso de 1.2 equivalentes) o diclorhidrato (exceso de 2.4 equivalentes) del compuesto A4 de hidrazina sustituido (disuelto en agua), y la mezcla se agita a temperatura ambiente por hasta 2 horas. La capa orgánica se extrae (usando CH_2Cl_2 , y similares), y se seca (típicamente usando Na_2SO_4 , y similares), y entonces la mezcla se filtra y se concentra (típicamente en vacío), para proveer el compuesto A4 como una base libre.

15

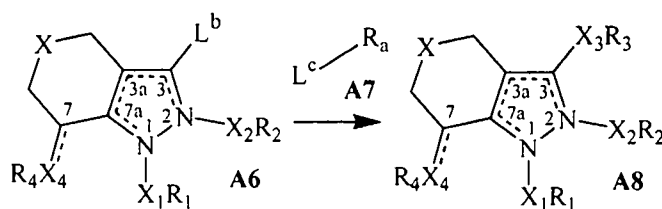


Una solución de reactivo se añade a una solución del compuesto A5 (en un solvente tal como acetona, y similares) a $0^\circ C$ bajo una atmósfera inerte. Cuando L^a es un dialcoxi-metano, la solución de reactivo puede ser HCl a 3N, y similares, que provee el aldehído L^b . Cuando L^a es un alquil-carboxi, la solución de reactivo puede ser LiOH, y similares, que provee L^b como un ácido carboxílico; el ácido carboxílico L^b resultante puede hacerse reaccionar además con una solución de reactivo tal como $SOCl_2$, y similares, para

proveer L^b como un cloruro de carboxilo.

Cuando la solución de reactivo es HCl a 3N, y similares, la mezcla se agita y se calienta a temperatura ambiente durante un período de 4 horas, y entonces la reacción se extingue (típicamente usando agua). La
5 mezcla de reacción se neutraliza a pH 7 (típicamente usando K_2CO_3) y se diluye (en un solvente tal como CH_2Cl_2 , y similares). La capa orgánica se lava (secuencialmente con agua y salmuera), se separa y se seca (tal como con Na_2SO_4 anhidro, y similares), y entonces se filtra, se concentra (típicamente, en vacío) y se purifica, para dar el compuesto A6 como una mezcla de
10 isómeros mayores y menores.

Cuando la solución de reactivo es LiOH, y similares, la mezcla se agita por 24 horas, y entonces se acidifica a pH 3 (típicamente usando HCl a 1N) y se extrae (típicamente usando EtOAc). La capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 , y entonces se filtra y se concentra en
15 vacío, para dar el compuesto A6 como una mezcla de isómeros mayores y menores.



20

Cuando L^b para el compuesto A6 es un aldehído, y L^c para el compuesto A7 es un grupo que reacciona con alquilo y R^a es $-Z-N(R_6)-Z_1R_7$, una solución de reactivo tal como KOtBu a 1M (en un solvente tal como THF,

y similares), se añade gota a gota a una solución del compuesto A7 (en un solvente tal como THF anhidro) a -78°C bajo una atmósfera inerte, y la mezcla se agita a -78°C por 45 minutos. Entonces, se añade gota a gota una solución del compuesto A6 (en un solvente tal como THF). La mezcla se agita y se
5 calienta a temperatura ambiente durante un período de 15 horas, y entonces la reacción se extingue (típicamente usando agua). La capa orgánica se diluye (en un solvente tal como EtOAc, y similares) y se lava (con agua y salmuera), se separa y se seca (tal como con Na_2SO_4 anhidro, y similares), y entonces se filtra, se concentra (típicamente, en vacío) y opcionalmente se purifica, para
10 dar el compuesto A8 de fórmula (I).

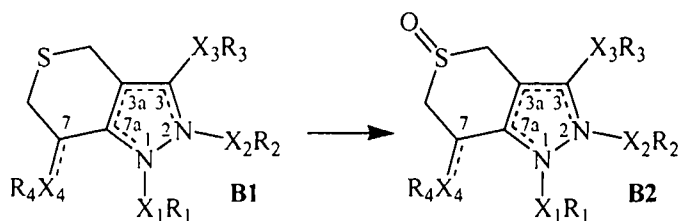
Cuando L^b es un cloruro de carboxilo y L^c es un grupo que reacciona con amina, y R^a es heterociclo o $-\text{N}(\text{R}_6)-\text{Z}_1\text{R}_7$ (en ciertas modalidades, el nitrógeno del sistema de anillo de heterociclilo de R^a puede ser la amina L^c reactiva), una solución de reactivo tal como TEA (en un
15 solvente tal como DCM, y similares) se añade a una solución del compuesto A7 (en un solvente tal como DCM anhidro) a casi temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte, y la mezcla se agita por 15 minutos.

Una solución del compuesto A6 (en un solvente tal como DCM) se añade gota a gota, y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 2
20 horas. La reacción se diluye (típicamente con DCM) y se lava (típicamente usando agua). La capa orgánica se separa y se seca (tal como con Na_2SO_4 anhidro, y similares), y entonces se filtra, se concentra (típicamente en vacío) y se purifica mediante cromatografía de vaporización instantánea, para dar el

compuesto A8 de fórmula (I).

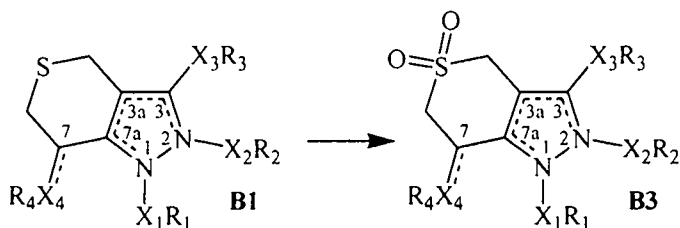
ESQUEMA B

5



Se añade NaIO_4 a una solución del compuesto B1 (en un solvente tal como MeOH, THF, agua, y similares, o mezclas de los mismos) a 0°C bajo una atmósfera inerte. La mezcla se agita y se calienta a temperatura ambiente durante un período de 20 horas, y entonces la reacción se extingue y se diluye (con un solvente tal como EtOAc, y similares). La capa orgánica se lava (con agua y salmuera), se separa y se seca (tal como con Na_2SO_4 anhidro, y similares), y entonces se filtra, se concentra (típicamente en vacío) y se purifica, para dar el compuesto B2.

20



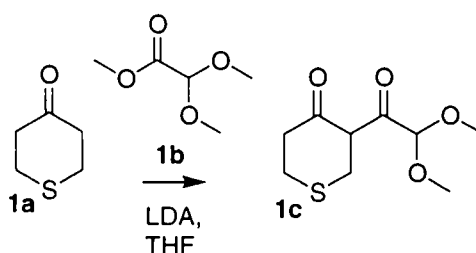
Se añade Oxone[®] a una solución del compuesto B1 (en un solvente tal como MeOH, agua, y similares, o mezclas de los mismos) a 0°C bajo una atmósfera inerte. La mezcla se agita y se calienta a temperatura ambiente durante un período de 12 horas, y entonces la reacción se extingue

y se diluye (con un solvente tal como EtOAc, y similares). La capa orgánica se lava (con agua y salmuera), se separa y se seca (tal como con Na₂SO₄ anhidro, y similares), y entonces se filtra, se concentra (típicamente, en vacío) y se purifica, para dar el compuesto B3.

5 Los ejemplos de síntesis específicos siguientes describen más completamente la preparación de compuestos particulares, los cuales son ilustraciones no limitativas de compuestos destinados para ser incluidos dentro del alcance de la presente invención. Mediante el uso de los procedimientos provistos en la presente, el experto en la técnica puede
10 preparar otros compuestos que son asimismo representativos de la invención, haciendo variar los materiales de partida, reactivos y condiciones usados.

EJEMPLO 1

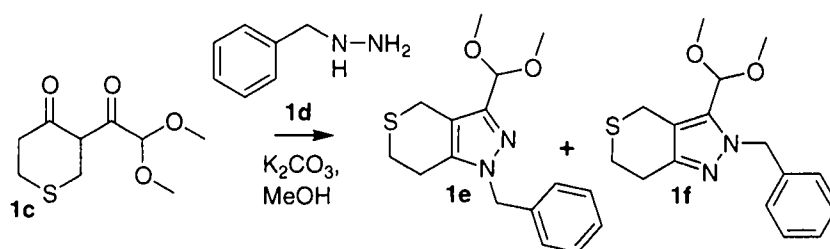
[(1*R*)-1-Fenil-etil]-amida de ácido (*E*)-2-(1-bencil-1,4,6,7-tetrahydro- 15 tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-il)-etensulfónico (compuesto 7)



20 El compuesto 1a de tetrahydro-4*H*-tiopiran-4-ona (5.0 g, 43 mmoles) se añadió gota a gota a una solución de LDA (28.6 mL, 51.6 mmoles) en THF anhidro (50 mL) a -78°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -78°C por 1 hora, y entonces se añadió gota a gota el compuesto 1b

éster metílico de ácido dimetoxiacético (5.78 g, 43.0 mmoles) en THF anhidro (5 mL). La solución se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante un período de 15 horas, y entonces la reacción se extinguió con agua (5 mL). La capa orgánica se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na_2SO_4 anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar un aceite crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 10% en hexano), para dar el compuesto 1c (6.56 g, 70%).

10

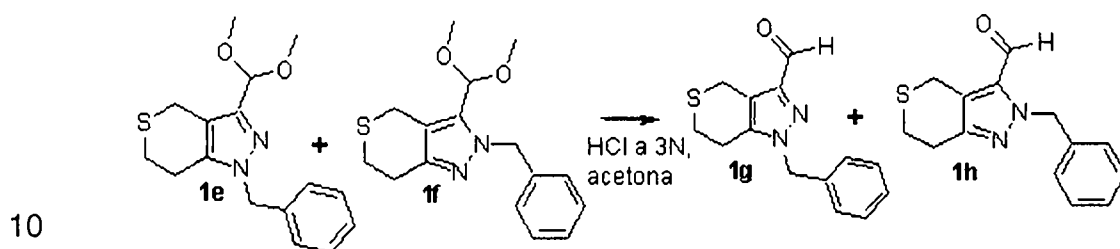


Un exceso de K_2CO_3 (7.5 g) se añadió a una solución de diclorhidrato de bencilhidrazina (7.00 g, 35.9 mmoles) en Et_2O (100 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, y la reacción se extinguió con agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío, para dar el compuesto 1d de bencilhidrazina (4.17 g, 34.2 mmoles).

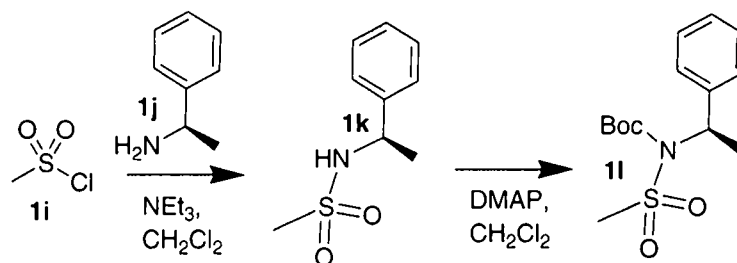
20

El compuesto 1d de bencilhidrazina (3.63 g, 29.8 mmoles) en MeOH (10 mL) se añadió a una solución del compuesto 1c (6.5 g, 30 mmoles) en MeOH (75 mL) a 0°C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante un período de 15 horas. La reacción

se extinguió con agua (20 mL) y se diluyó con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na_2SO_4 anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar un aceite crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 10% en hexano), para dar una mezcla de un isómero mayor compuesto 1e y un isómero menor compuesto 1f (6.76 g, 75%).



Se añadió HCl a 3N (8 mL) a una solución de la mezcla del compuesto 1e y el compuesto 1f (6.5 g, 21 mmoles) en acetona (50 mL) a 0°C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante un período de 4 horas. La reacción se extinguió con agua (20 mL), se neutralizó a pH 7 con K_2CO_3 , y se diluyó con CH_2Cl_2 (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na_2SO_4 anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar un aceite crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 10% en hexano), para dar un isómero mayor compuesto 1g de carbaldehído (3.49 g, 63%) y un isómero menor compuesto 1h de carbaldehído (1.75 g, 31%) como un aceite incoloro.



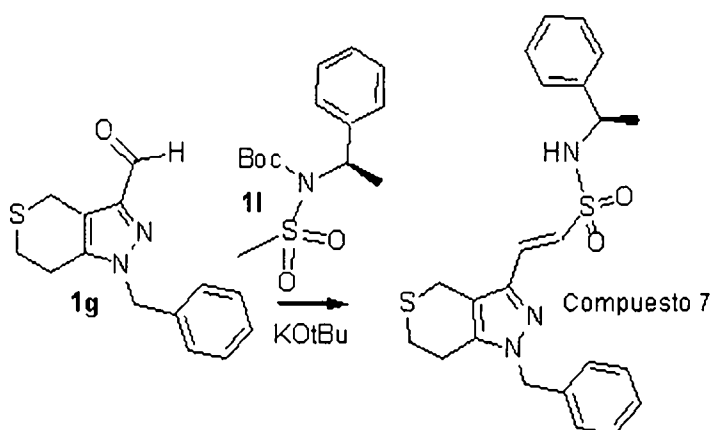
5

Se añadieron NEt_3 (2.43 mL, 17.46 mmoles) y el compuesto 1i
 cloruro de metansulfonilo (2.0 g, 17 mmoles) a una solución del compuesto 1j
 (1.75 g, 17.5 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó y
 se calentó a temperatura ambiente durante un período de 3 horas, y entonces
 10 la reacción se extinguió con agua (5 mL). La capa orgánica se diluyó con
 CH_2Cl_2 (100 mL) y se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con
 Na_2SO_4 anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío, para dar el
 compuesto 1k de sulfonamida correspondiente como un aceite.

Se añadieron dicarbonato de di-ter-butilo (4.57 g, 21.0 mmoles) y
 15 DMAP (8 mg) a una solución del compuesto 1k en CH_2Cl_2 (10 mL) a 0°C bajo
 una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente
 durante la noche, y entonces la reacción se extinguió con una solución
 saturada de NaHCO_3 (10 mL). La capa orgánica se diluyó con CH_2Cl_2 (100
 mL) y se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na_2SO_4 anhidro,
 20 y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar una metansulfonamida
 cruda protegida con Boc, la cual se purificó mediante cromatografía de
 vaporización instantánea usando EtOAc a 10% en hexano, para dar el
 compuesto 11 (3.89 g, 80%) como un aceite incoloro (el método anterior fue

una adaptación del procedimiento descrito en Tozer MJ, Woolford AJA y Linney IA, *Synlett*, 1998, 2, 186-188).

5



10

Una solución a 1M de KOtBu en THF (0.75 mL, 0.75 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del compuesto 11 (0.050 g, 0.250 mmoles) en THF anhidro (5 mL) a -78°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó por 45 minutos, y entonces se añadió gota a gota el compuesto 1g de 1-bencil-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carbaldehído (0.116 g, 0.250 mmoles) diluido en THF (3 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante un período de 15 horas, y entonces la reacción se extinguió con agua (5 mL). La capa orgánica se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 20% en hexano), para dar el compuesto 7 (0.082 g, 75%) como un sólido blanco.

20

MS m/z 440.1 (MH⁺); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.43-7.15 (m, 11H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.59-

4.54 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.91 (s, 2H), 1.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

Mediante el uso del procedimiento del ejemplo 1, otros compuestos que son representativos de la invención pueden prepararse haciendo variar los materiales de partida, reactivos y condiciones usados,

5 tales como:

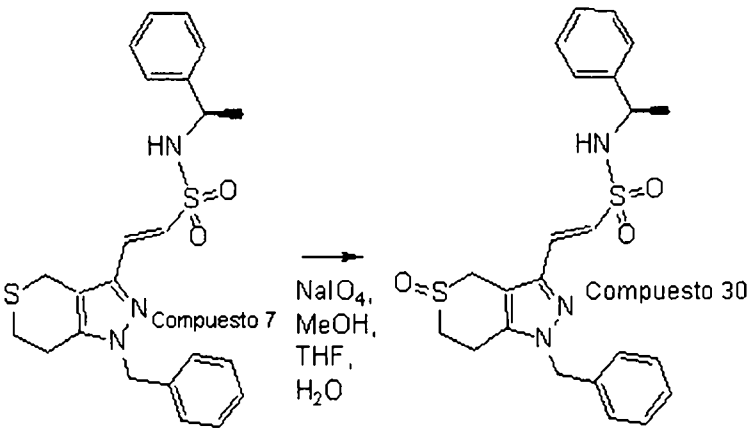
Compuesto	Nombre	MS
11	[(1 <i>R</i>)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-(1-bencil-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il)-etensulfónico	446.1

10

EJEMPLO 2

[(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (*E*)-2-(1-bencil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁴-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-il)-etensulfónico (compuesto 30)

15



20

Se añadió NaIO₄ (0.038 g, 0.18 mmoles) a una solución del compuesto 7 de amida (0.04 g, 0.09 mmoles) en una mezcla de MeOH, THF y agua (4 mL) (1:1:2) a 0°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante un período de 20 horas, y se diluyó

entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar un aceite crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea, para dar el compuesto 30 (0.032 g, 80%) como un sólido blanco.

5 MS *m/z* 456 (MH⁺).

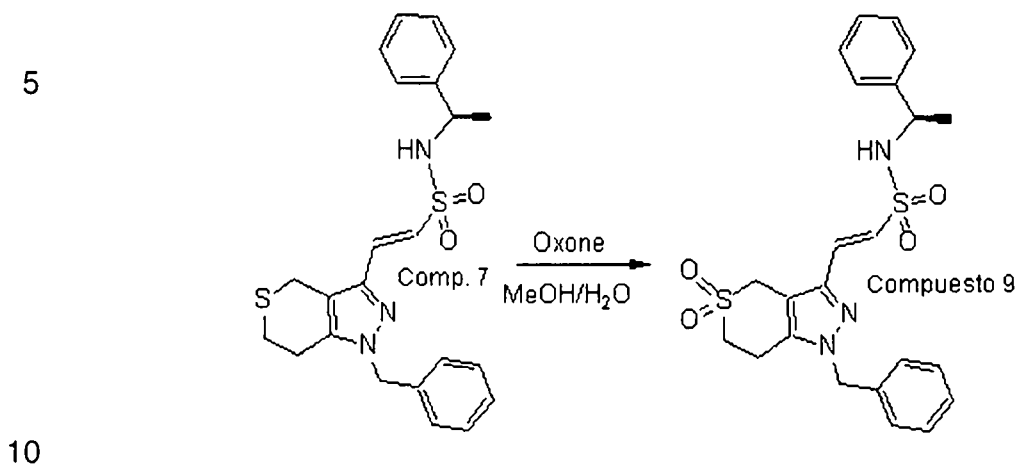
Mediante el uso del procedimiento del ejemplo 2, otros compuestos que son representativos de la invención pueden prepararse haciendo variar los materiales de partida, reactivos y condiciones usados, tales como:

10	Compuesto	Nombre	MS
	21	(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida de ácido 1-bencil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁴ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	426
	22	(1-fenil-etil)-amida de ácido (<i>E</i>)-2-(2-bencil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-5λ ⁴ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-il)-etensulfónico	456.1
15	23	[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-(2-bencil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-5λ ⁴ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-il)-etensulfónico	456.1
	24	[(1 <i>S</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-(2-bencil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-5λ ⁴ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-il)-etensulfónico	456.1
	25	(1-ciclohexil-etil)amida de ácido (<i>E</i>)-2-(1-bencil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁴ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-il)-etensulfónico	462.1
20	26	(1-ciclohexil-etil)-amida de ácido (<i>E</i>)-2-(2-bencil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-5λ ⁴ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-il)-etensulfónico	462.1
	27	[(1 <i>R</i>)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-(2-bencil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-5λ ⁴ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-il)-etensulfónico	462.1

Compuesto	Nombre	MS
5	28 [(1 <i>S</i>)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-(2-bencil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-5λ ⁴ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il)-etensulfónico	462.1
	29 (1-fenil-etil)-amida de ácido (<i>E</i>)-2-(1-bencil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁴ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il)-etensulfónico	456
	31 [(1 <i>S</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-(1-bencil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁴ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il)-etensulfónico	456
	34 (2 <i>E</i>)-3-(1-bencil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁴ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il)-N-[(1 <i>S</i>)-1-fenil-etil]-acrilamida	420.1
	35 (2 <i>E</i>)-3-(1-bencil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁴ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il)-N-[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-acrilamida	420.1
10	74 [(1 <i>S</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁴ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	554
	75 [(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁴ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	554
	76 [(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-ciclopentil]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁴ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	558 (+Na)
15	77 N'-(2,4-dicloro-fenil)-hidrazida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁴ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	612
	79 piperidin-1-ilamida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁴ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	533.1
	80 (piridin-2-ilmetil)-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁴ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	541
20	96 piperidin-1-ilamida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁴ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	499.2

EJEMPLO 3

[(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (*E*)-2-(1-bencil-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4-3-*c*]pirazol-3-il)-etensulfónico (compuesto 9)



Se añadió Oxone[®] (0.202 g, 0.330 mmoles) a una solución del compuesto 7 (0.05 g, 0.11 mmoles) en una mezcla de MeOH y agua (1:1) a 0°C bajo una atmósfera de N₂. La solución se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante un período de 12 horas, y entonces se diluyó con EtOAc. La

15 capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar un aceite crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea, para dar el compuesto 9 (0.049 g, 95%) como un sólido blanco.

MS *m/z* 472.1 (MH⁺); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38-7.15 (m, 11H), 6.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.44-4.39 (m, 1H), 3.31 (dd, *J* = 15.6, 15.8 Hz, 1H), 2.87-2.80 (m, 6H), 1.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

20

Mediante el uso del procedimiento del ejemplo 3, otros

compuestos que son representativos de la invención pueden prepararse haciendo variar los materiales de partida, reactivos y condiciones usados, tales como:

	Compuesto	Nombre	MS
5	4	[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-(2-bencil-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il)-etensulfónico	472.2
	10	[(1 <i>S</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-(2-bencil-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il)-etensulfónico	472
	13	[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-bencil-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	410
10	14	[(1 <i>R</i>)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-(1-bencil-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il)-etensulfónico	478
	15	[(1 <i>S</i>)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-(1-bencil-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il)-etensulfónico	478
	16	[(1 <i>R</i>)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-(2-bencil-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il)-etensulfónico	478.2
15	17	[(1 <i>S</i>)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-(2-bencil-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il)-etensulfónico	478.2
	18	[(1 <i>S</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-(1-bencil-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il)-etensulfónico	472.1
	20	(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida de ácido 1-bencil-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	442
20	36	(2 <i>E</i>)-3-(1-bencil-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il)-N-[(1 <i>S</i>)-1-fenil-etil]-acrilamida	436
	37	(2 <i>E</i>)-3-(1-bencil-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il)-N-[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-acrilamida	436

Compuesto	Nombre	MS
5	42 [(1 <i>S</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il]-etensulfónico	602.1
	43 [(1 <i>R</i>)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il]-etensulfónico	608.1
	44 morfolin-4-ilamida de ácido (<i>E</i>)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il]-etensulfónico	583
	45 piperidin-1-ilamida de ácido (<i>E</i>)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il]-etensulfónico	579.2
10	49 éster etílico de ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-(7 <i>R</i>)-(3-fluoro-bencil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico	602.1
	50 éster etílico de ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-(7 <i>S</i>)-(3-fluoro-bencil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico	602.1
15	51 [(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida de ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	568
	53 <i>N'</i> -(2,4-dicloro-fenil)-hidrazida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	627
	65 [(1 <i>S</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	570
20		

Compuesto	Nombre	MS
5	66 [(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	570
	67 [(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-ciclopentil]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	550
	68 [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-hidroxi-ciclohexil]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	564
10	69 [(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	598
	70 [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	598
15	71 amida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	465
	73 (piridin-2-ilmetil)-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	557.1
	81 piperidin-1-ilamida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	549.1
20	82 [(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	571.1
	83 piperidin-1-ilamida de ácido (7 <i>Z</i>)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	549

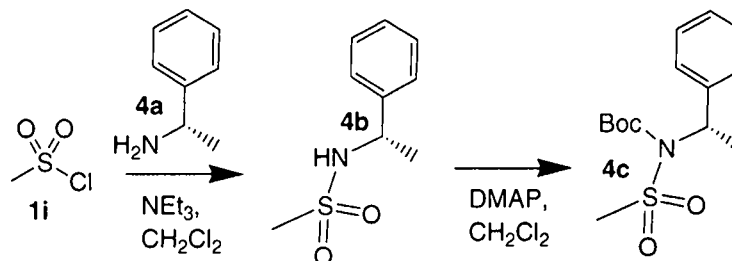
	Compuesto	Nombre	MS
5	84	[(1 <i>R</i>)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	576.2
	85	[(1 <i>S</i>)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	571.2
	86	[(1 <i>S</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	571
10	87	(hexahidro-ciclopenta[<i>c</i>]pirrol-2-il)-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	575.1
	95	[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	536
15	97	(hexahidro-ciclopenta[<i>c</i>]pirrol-2-il)-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	541
	98	(7 <i>Z</i>)-[1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona	499
	99	piperidin-1-ilamida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	515
20	100	N'-metil-N'-fenil-hidrazida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	536.9
	101	(7 <i>Z</i>)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -5λ ⁶ -tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona	534

Compuesto	Nombre	MS
5	104 (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	576
	105 (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-difluoro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	543.2
	106 piperidin-1-ilamida de ácido (7Z)-1-(2,4-difluoro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	517.2
	107 azepan-1-ilamida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	563.1
	108 (2,6-dimetil-piperidin-1-il)-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	577
10	109 (4-metil-piperazin-1-il)-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	566.1
	110 [4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	595
15	117 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7Z)-7-(5-cloro-furan-2-ilmetilen)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	575.8
	118 [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (7Z)-7-(5-cloro-furan-2-ilmetilen)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	583.9
	119 piperidin-1-ilamida de ácido (7Z)-7-(5-cloro-furan-2-ilmetilen)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	554.8

Compuesto	Nombre	MS
120	azepan-1-ilamida de ácido (7Z)-7-(5-cloro-furan-2-ilmetilen)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	569.1
5	121 (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (7Z)-7-(5-cloro-furan-2-ilmetilen)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	581
	124 [(1R)-1-(piridin-2-il)-etil]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	571
10	125 [(2S)-2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	579
	126 [(2R)-2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	579
	128 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ ⁶ -tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	464
15		
20		

EJEMPLO 4**[(1S)-1-Fenil-etil]-amida de ácido (E)-2-(1-bencil-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4-3-c]pirazol-3-il)-etensulfónico (compuesto 3)**

5

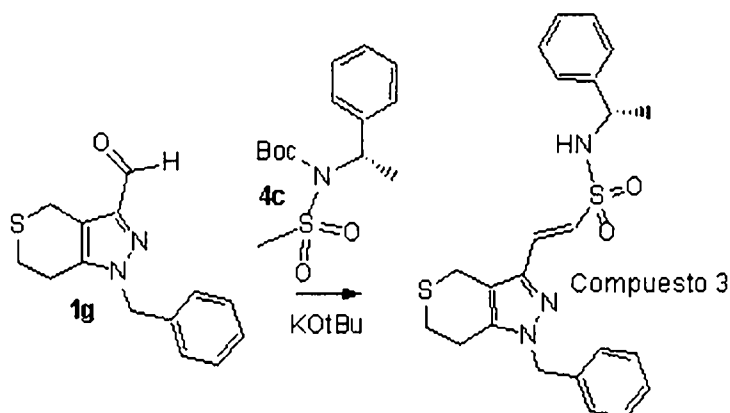


Mediante el uso del procedimiento adaptado de Tozer del
 10 ejemplo 1, se añadieron NEt₃ y el compuesto 1i de cloruro de metansulfonilo a
 una solución del compuesto 4a de (α^1S)- α -metil-bencenmetanamina a 0°C
 bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó y se calentó a temperatura
 ambiente durante un período de 3 horas, y entonces la reacción se extinguió
 con agua. La capa orgánica se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua y
 15 salmuera, y entonces se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro. El producto se
 filtró y se concentró en vacío, para dar el compuesto 4b de N-[(1S)-1-fenil-etil]-
 metansulfonamida como un aceite.

Se añadieron dicarbonato de di-t-butilo y DMAP a una solución
 del compuesto 4b en CH₂Cl₂ a 0°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se
 20 agitó y se calentó a temperatura ambiente durante la noche, y entonces la
 reacción se extinguió con una solución saturada de NaHCO₃. La capa
 orgánica se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua y salmuera, se separó y se
 secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para

dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 10% en hexano), para dar el compuesto 4c de N-(t-butoxi carbonil)-N-[(1S)-fenil-etil]-metansulfonamida como un aceite incoloro.

5



10 Una solución a 1M de KOtBu en THF (0.80 mL, 0.80 mmoles) se
añadió gota a gota a una solución del compuesto 4c de metansulfonamida
(0.120 mg, 0.40 mmoles) en THF anhidro (10 mL) a -78°C bajo una atmósfera
de N₂. La mezcla se agitó por aproximadamente 45 minutos, y entonces se
añadió gota a gota el compuesto 1g de carbaldehído (0.100 g, 0.4 mmoles)
15 diluido en THF (3 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante
un período de 15 horas, y entonces la reacción se extinguió con agua (5 mL).
La capa orgánica se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua y salmuera,
se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró
20 en vacío para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante
cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 20% en
hexano), para dar el compuesto 3 (0.134 g, 76%) como un sólido blanco.

MS *m/z* 440.1 (MH⁺).

Mediante el procedimiento del ejemplo 4, otros compuestos que son representativos de la invención pueden prepararse haciendo variar los materiales de partida, reactivos y condiciones usados, tales como:

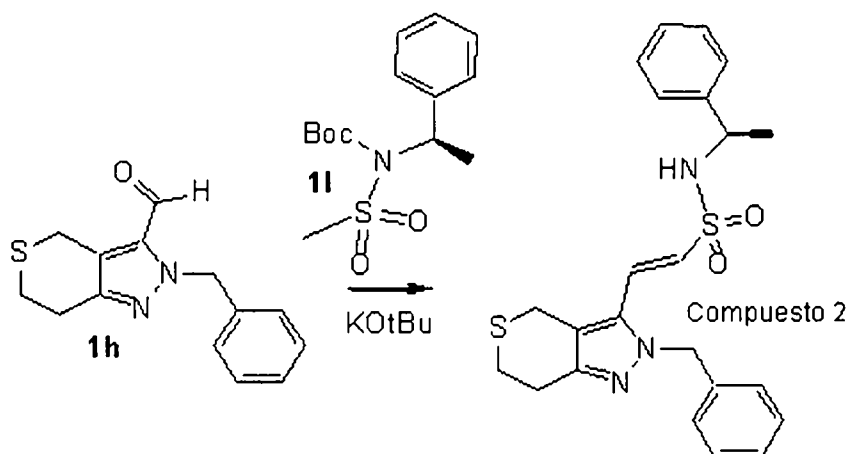
	Compuesto	Nombre	MS
5	12	[(1 <i>S</i>)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-(1-bencil-1,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il)-etensulfónico	446.1

EJEMPLO 5

[(1*R*)-1-Fenil-etil]-amida de ácido (*E*)-2-(2-bencil-2,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-il)-etensulfónico (compuesto 2)

10

15



Una solución a 1M de KOtBu en THF (0.75 mL, 0.75 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del compuesto 1l (0.050 g, 0.250 mmoles) en THF anhidro (5 mL) a -78°C bajo una atmósfera de N₂. Después de 45 minutos, se añadió gota a gota el compuesto 1h de 2-bencil-2,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carbaldehído (0.116 g, 0.250 mmoles) diluido en THF (3 mL). La solución se calentó a temperatura ambiente durante un período de

15 horas, y entonces la reacción se extinguió con agua (5 mL). La capa orgánica se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 20% en hexano), para dar el compuesto 2 (0.082 g, 75%) como un sólido blanco.

MS *m/z* 440.1 (MH⁺).

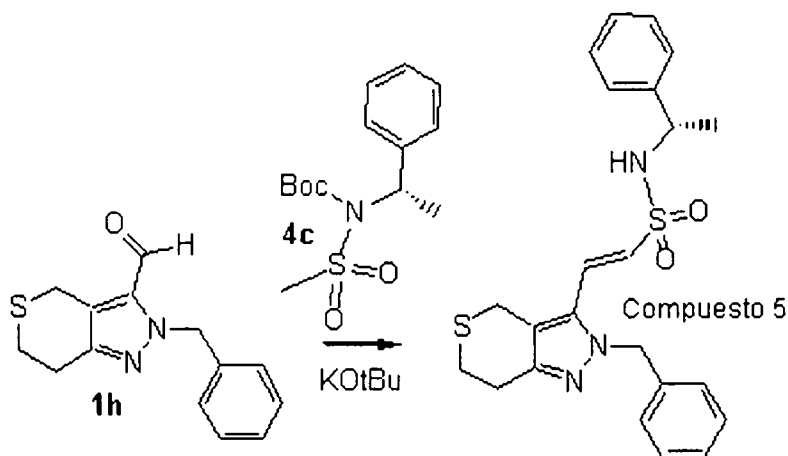
Mediante el uso del procedimiento del ejemplo 5, otros compuestos que son representativos de la invención pueden prepararse haciendo variar los materiales de partida, reactivos y condiciones usados, tales como:

Compuesto	Nombre	MS
6	[(1 <i>R</i>)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-(2-bencil-2,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il)-etensulfónico	446.3

EJEMPLO 6**[(1*S*)-1-Fenil-etil]-amida de ácido (*E*)-2-(2-bencil-2,4,6,7-tetrahidro-
tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-il)-etensulfónico (compuesto 5)**

5

10



Una solución a 1M de KOtBu en THF (1.6 mL, 1.6 mmoles) se
añadió gota a gota a una solución del compuesto 4c de metansulfonamida
(0.220 g, 0.74 mmoles) en THF anhidro (10 mL) a -78°C bajo una atmósfera
de N₂. Después de 45 minutos, se añadió gota a gota el compuesto 1h de
15 carbaldehído (0.190 g, 0.74 mmoles) diluido en THF (3 mL). La solución se
calentó a temperatura ambiente, y la reacción se extinguió con agua (5 mL).
La capa orgánica se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua y
salmuera, se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se
concentró en vacío para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante
20 cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 20% en
hexano), para dar el compuesto 5 (0.230 g, 71%).

MS *m/z* 440.1 (MH⁺).

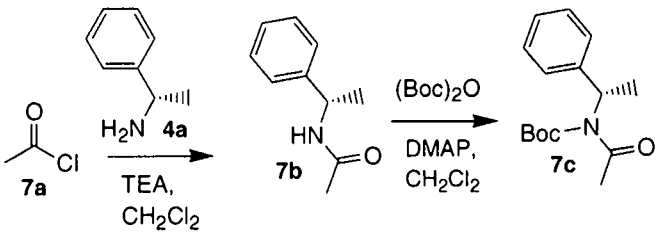
Mediante el uso del procedimiento del ejemplo 6, otros

compuestos que son representativos de la invención pueden prepararse haciendo variar los materiales de partida, reactivos y condiciones usados, tales como:

	Compuesto	Nombre	MS
5	8	[(1 <i>S</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-(2-bencil-2,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il)-etensulfónico	446.1

EJEMPLO 7

10 **(2*E*)-3-(1-Bencil-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-il)-N-[(1*S*)-1-fenil-etil]-acrilamida (compuesto 32)**

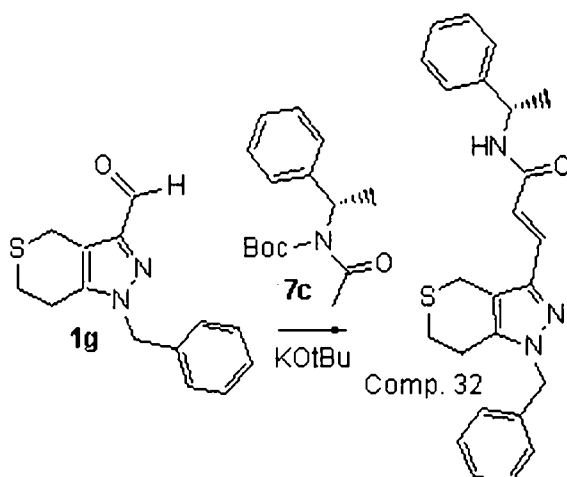


15 Se añadieron el compuesto 7a de cloruro de acetilo (0.70 g, 8.90 mmoles) y TEA (0.90 g) a una solución del compuesto 4a de (α^1 S)- α -metil-bencenmetanamina (1.0 g, 8.2 mmoles) en CH₂Cl₂ (12 mL) a 0°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante un período de 2 horas, y entonces la reacción se extinguió con agua

20 (50 mL). La capa orgánica se diluyó con CH₂Cl₂ (50 mL) y se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío, para dar el compuesto 7b de N-(1*S*)-1-fenil-etil-acetamida correspondiente como un aceite.

Se añadieron (Boc)₂O (1.48 g, 6.45 mmoles) y DMAP (100 mg) a una solución del compuesto 7b de acetamida en CH₂Cl₂ (16 mL) a 0°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante la noche, y entonces la reacción se extinguió con una solución saturada de NaHCO₃ (10 mL). La capa orgánica se diluyó con CH₂Cl₂ (50 mL) y se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 20% en hexano), para dar el compuesto 7c de éster ter-butilico de ácido acetil-(1S)-1-fenil-etil-carbámico (0.4 g, 24%) como un aceite.

15



20

Mediante el uso del procedimiento adaptado de Tozer del ejemplo 1, se añadió gota a gota una solución a 1M de KOtBu en THF (1.2 mL, 1.2 mmoles) a una solución del compuesto 7c (0.08 g, 0.30 mmoles) en THF anhidro (6 mL) a -78°C bajo una atmósfera de N₂. Después de aproximadamente 30 minutos, se añadió gota a gota el compuesto 1g (0.07 g, 0.30 mmoles) diluido en THF (2 mL). La mezcla se agitó y se calentó a

temperatura ambiente durante un período de 18 horas, y entonces la reacción se extinguió con agua (2 mL). La capa orgánica se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 25% en hexano), para dar el compuesto 32 (0.093 g, 77%) como un sólido.

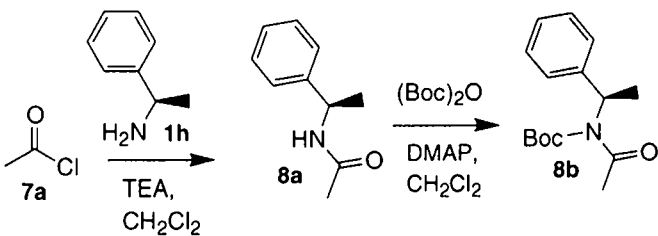
MS *m/z* 403.1 (MH⁺).

10

EJEMPLO 8

(2*E*)-3-(1-Bencil-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-il)-N-[(1*R*)-1-fenil-etil]-acrilamida (compuesto 33)

15

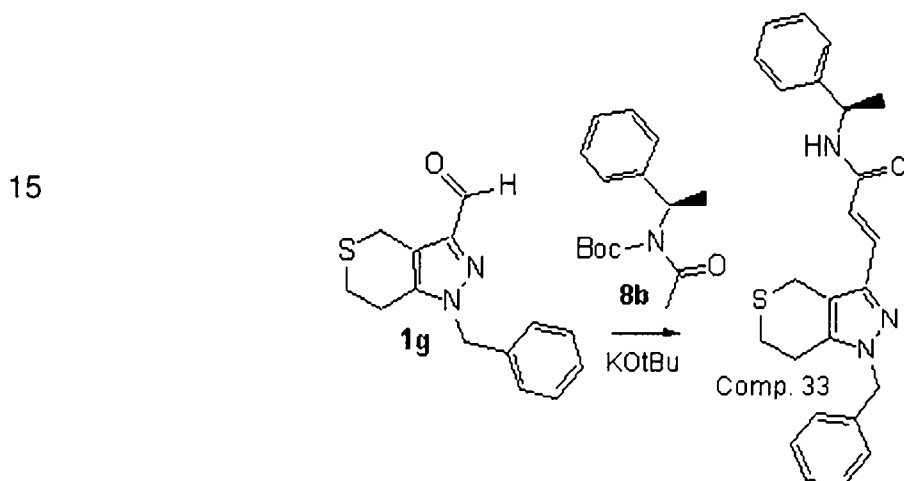


20

Se añadieron el compuesto 7a de cloruro de acetilo (0.8 g, 10 mmoles) y TEA a una solución del compuesto 1h de (α^1R)- α -metil-bencenmetanamina (1.2 g, 10 mmoles) en CH₂Cl₂ (12 mL) a 0°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente, y entonces la reacción se extinguió con agua (30 mL). La capa orgánica se diluyó con CH₂Cl₂ (50 mL) y se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío, para dar el

compuesto 8a de *N*-(1*S*)-1-fenil-etil-acetamida correspondiente como un aceite.

Se añadieron (Boc)₂O (2.18 g) y DMAP (100 mg) a una solución del compuesto 8a de acetamida en CH₂Cl₂ (16 mL) a 0°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente, y entonces la reacción se extinguió con una solución saturada de NaHCO₃ (10 mL). La capa orgánica se diluyó con CH₂Cl₂ (50 mL) y se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 20% en hexano), para dar el compuesto 8b de éster ter-butilico de ácido acetil-(1*S*)-1-fenil-etil-carbámico (0.6 g, 23%) como un aceite.



20 Mediante el uso del procedimiento adaptado de Tozer del ejemplo 1, se añadió gota a gota una solución de KOTBu en THF (2.5 mL, 2.5 mmoles) a una solución del compuesto 8b de éster ter-butilico (0.26 g, 1.0 mmoles) en THF anhidro (10 mL) a -78°C bajo una atmósfera de N₂. Después

de 45 minutos, se añadió gota a gota el compuesto 1 g (0.25 g, 1.0 mmoles) diluido en THF (3 mL). La mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante un período de 18 horas, y entonces la reacción se extinguió con agua (10 mL). La capa orgánica se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 25% en hexano), para dar el compuesto 33 (0.25 g, 62%) como un sólido.

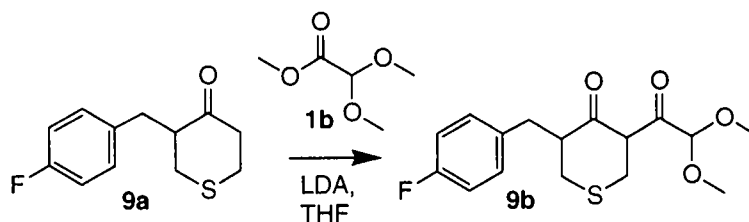
MS m/z 404.1 (MH⁺).

10

EJEMPLO 9

[(1*S*)-1-Fenil-etil]-amida de ácido (*E*)-2-[7-(3-fluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-il]-etensulfónico (compuesto 47)

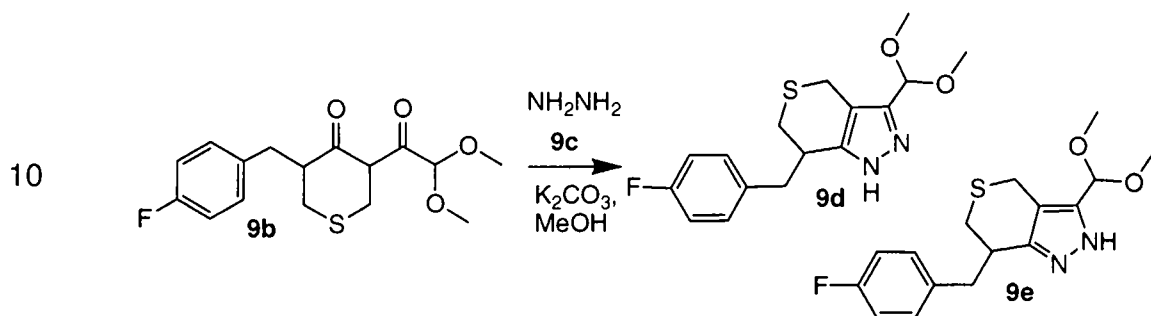
15



20

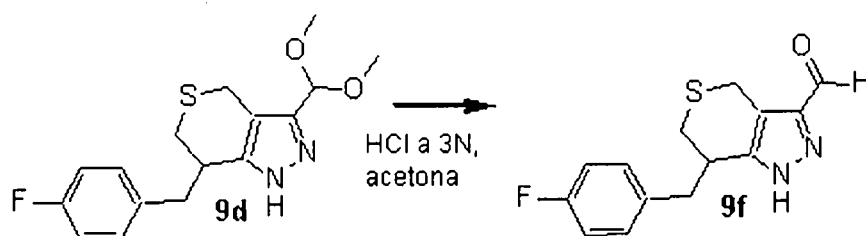
Se añadió gota a gota el compuesto 9a de 3-(3-fluoro-fenil)-tetrahydro-4*H*-tiopiran-4-ona (2.24 g, 10 mmoles) a una solución de LDA en THF anhidro (60 mL) a -78°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -78°C por 30 minutos, y se añadió gota a gota el compuesto 1b de éster metílico de ácido dimetoxiacético (1.3 g, 10 mmoles) en THF anhidro (5 mL). La solución se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante un período

de 12 horas, y entonces la reacción se extinguió con agua (10 mL). La capa orgánica se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar un aceite crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 5% en hexano), para dar el compuesto 9b de 3-(2,2-dimetoxi-acetil)-5-(3-fluoro-fenil)-tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona (2.1 g, 64%) como un aceite.



Se añadió el compuesto 9c de hidrazina (0.2 g, 6.5 mmoles) a una solución del compuesto 9b (2.1 g, 6.4 mmoles) en MeOH (60 mL) a 0°C bajo una atmósfera de N₂. La solución se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante un período de 16 horas. La reacción se extinguió con agua (50 mL) y se diluyó con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar un aceite crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 30% en hexano), para dar una mezcla de sólido blanco del compuesto 9d de 3-dimetoximetil-7-(4-fluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol (1.2 g, 57%) como el isómero mayor, y el compuesto 9e de 3-dimetoximetil-7-(4-

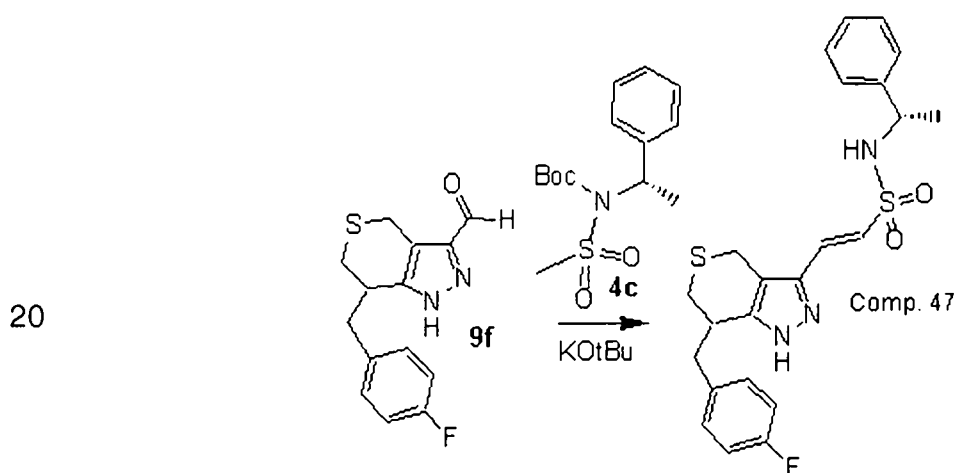
fluoro-bencil)-2,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol como el isómero menor.



Se añadió HCl a 3N (1.0 mL) a una solución de la mezcla del compuesto 9d (1.2 g, 3.7 mmoles) en acetona (40 mL) a 0°C bajo una atmósfera de N₂. La solución se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante un período de 2 horas. La reacción se neutralizó a pH 7 con K₂CO₃ y se diluyó con CH₂Cl₂ (60 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar un aceite crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 10% en hexano), para dar el compuesto 9f de 7-(3-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carbaldehído (0.95 g, 93%) como un sólido.

10

15



Una solución a 1.0 M de KOtBu en THF (1.7 mL, 1.7 mmoles) se

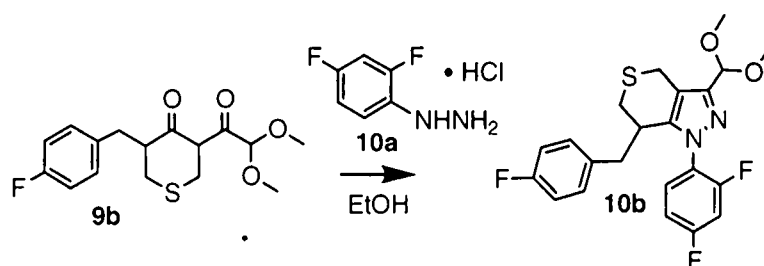
añadió gota a gota a una solución del compuesto 4c de metansulfonamida (0.21 g, 0.70 mmoles) en THF anhidro (15 mL) a -78°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó por aproximadamente 30 minutos, y entonces se añadió gota a gota el compuesto 9f de carbaldehído (0.19 g, 0.70 mmoles) diluido en THF (3 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante un período de 18 horas, y entonces la reacción se extinguió con agua (10 mL). La capa orgánica se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 25% en hexano), para proveer el compuesto 47 (0.20 g, 65%) como un sólido blanco.

MS *m/z* 458 (MH⁺).

EJEMPLO 10

15 [(1*S*)-1-Fenil-etil]-amida de ácido (*E*)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-7-(3-fluorobencil)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-il]-etensulfónico
(compuesto 38)

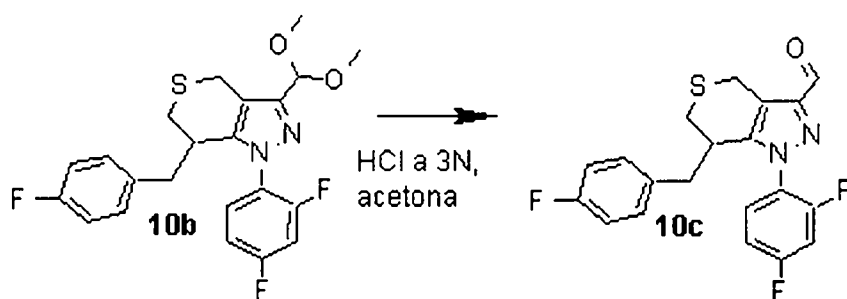
20



Se añadieron el compuesto 10a de clorhidrato de 2,4-difluorofenilhidrazina anhidro (0.9 g, 4.9 mmoles) y K₂CO₃ (0.78 g, 5.6

mmoles) a una solución del compuesto 9b (1.6 g, 4.9 mmoles) en EtOH (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por un período de 16 horas, se filtró y se lavó con EtOH, y entonces se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluido con EtOAc a 20% en hexano), para dar el

5 compuesto 10b (1.34 g, 62%) como un sólido blanco.

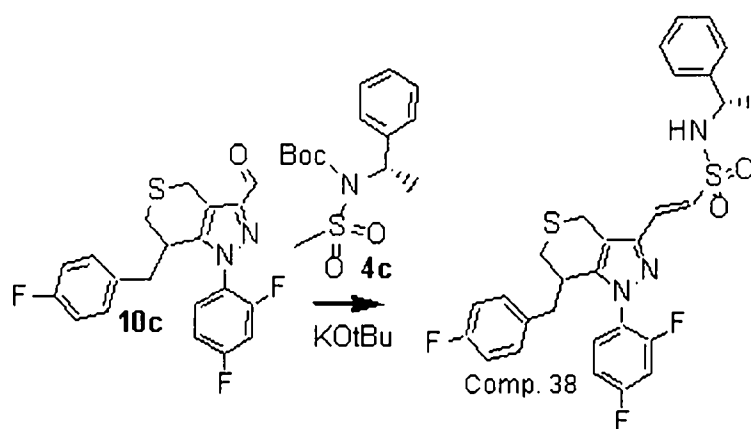


10 Se añadió HCl a 3N (2 mL) a una solución del compuesto 10b (1.34 g, 3.1 mmoles) en acetona (20 mL) a 0°C bajo una atmósfera de N₂. La solución se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante un período de 3 horas. La reacción se extinguió con agua (10 mL), se neutralizó a pH 7 con K₂CO₃ y se diluyó con CH₂Cl₂ (60 mL). La capa orgánica se lavó con agua y

15 salmuera, se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar un aceite crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 10% en hexano), para dar el compuesto 10c de 1-(2,4-difluoro-fenil)-7-(3-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carbaldehído (1.1 g, 91%) como un

20 sólido blanco.

5



Se añadió gota a gota una solución a 1.0M de KOtBu en THF (0.4 mL, 0.4 mmoles) a una solución del compuesto 4c de metansulfonamida (0.045 g, 0.15 mmoles) en THF anhidro (5 mL) a -78°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó por 45 minutos, y entonces se añadió gota a gota el compuesto 10c de carbaldehído (0.06 g, 0.15 mmoles) diluido en THF (2.5 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante un período de 18 horas, y entonces la reacción se extinguió con agua (5 mL). La capa orgánica se diluyó con EtOAc (25 mL) y se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 25% en hexano), para proveer el compuesto 38 (0.058 g, 68%) como un sólido blanco.

MS *m/z* 570.2 (MH⁺).

Mediante el uso del procedimiento del ejemplo 10, otros compuestos que son representativos de la invención pueden prepararse haciendo variar los materiales de partida, reactivos y condiciones usados, tales como:

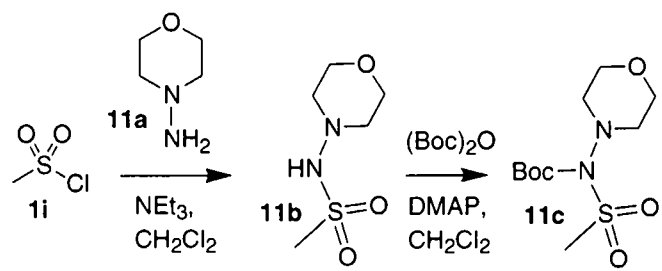
Compuesto	Nombre	MS	
39	[(1 <i>R</i>)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il]-etensulfónico	576	
5	40	piperidin-1-ilamida de ácido (<i>E</i>)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il]-etensulfónico	549.2
	46	[(1 <i>S</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-[7-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il]-etensulfónico	619
	48	[(1 <i>R</i>)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (<i>E</i>)-2-[7-(3-fluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il]-etensulfónico	464.1

EJEMPLO 11

Morfolin-4-ilamida de ácido (*E*)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-il]-etensulfónico (compuesto

15

41)



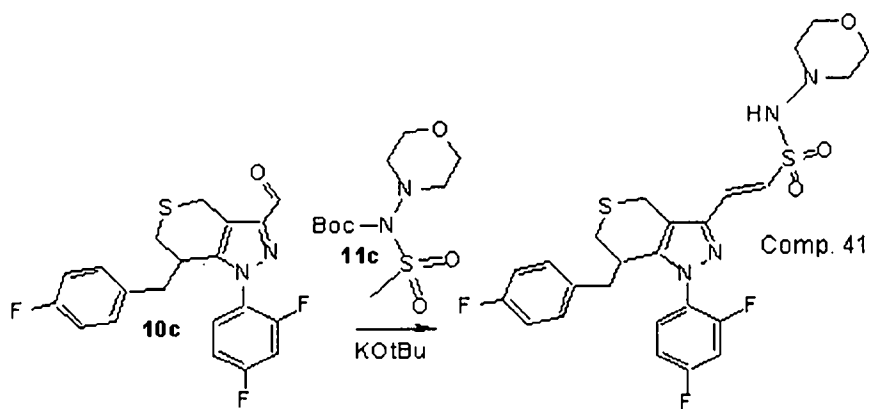
20

Mediante el uso del procedimiento adaptado de Tozer del ejemplo 1, se añadieron NEt₃ (2.8 mL) y el compuesto 1i de cloruro de metansulfonilo (2.3 g, 20.0 mmoles) a una solución del compuesto 11a de

morfolin-4-ilamina (2.1 g, 20.0 mmoles) en 20 mL de CH_2Cl_2 a 0°C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante un período de 2 horas, y entonces la reacción se extinguió con agua (10 mL). La capa orgánica se diluyó con CH_2Cl_2 (60 mL) y se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na_2SO_4 anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar el compuesto 11b de *N*-morfolin-4-il-metansulfonamida como un aceite.

Se añadieron $(\text{Boc})_2\text{O}$ (4.70 g) y DMAP (0.10 g) a una solución del compuesto 11b en CH_2Cl_2 (30 mL) a 0°C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante la noche, y entonces la reacción se extinguió con una solución saturada de NaHCO_3 (20 mL). La capa orgánica se diluyó con CH_2Cl_2 (60 mL) y se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na_2SO_4 anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 10% en hexano), para dar el compuesto 11c de *N*-(*t*-butoxi carbonil)-*N*-morfolin-4-il-metansulfonamida (4.5 g, 81%) como un sólido blanco.

20

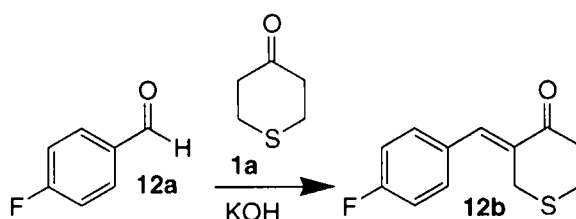


Se añadió gota a gota una solución a 1.0 M de KOtBu en THF (0.4 mL, 0.4 mmoles) a una solución del compuesto 11c de metansulfonamida (0.042 g, 0.15 mmoles) en THF anhidro (5 mL) a -78°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó por aproximadamente 45 minutos, y entonces se
5 añadió gota a gota el compuesto 10c de carbaldehído (0.06 g, 0.15 mmoles) diluido en THF. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y la reacción se extinguió con agua. La capa orgánica se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante
10 cromatografía de vaporización instantánea, para proveer el compuesto 41.

MS *m/z* 551.1 (MH⁺).

EJEMPLO 12

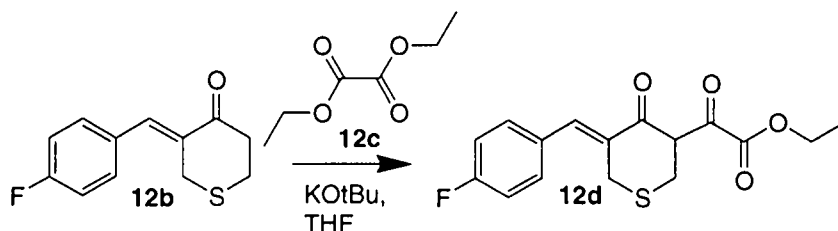
(7Z)-[1-(2,4-Dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-
15 tiopiran[4,3-c]pirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona (compuesto 55)



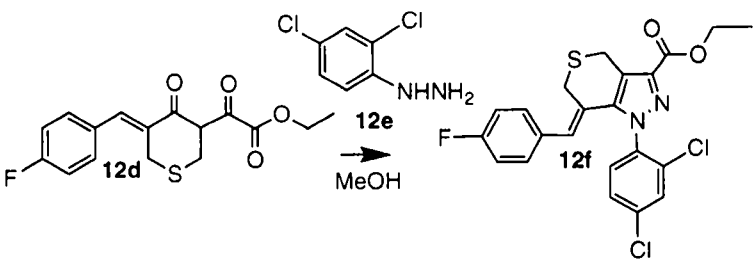
20 Se añadió KOH acuoso (0.3 g en 250 mL de agua) al compuesto 12a de 4-fluoro-benzaldehído (4.82 g, 38.9 mmoles) y el compuesto 1a de tetrahidro-4*H*-tiopiran-4-ona (4.5 g, 38.8 mmoles), y la mezcla se calentó a aproximadamente 65°C por 24 horas, y entonces se enfrió a temperatura

ambiente y se agitó por 2 horas. La mezcla se acidificó a pH 7 con HCl a 1.0N (2 mL) y se diluyó con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró para proveer un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluido con EtOAc a 8% en hexano), para dar el compuesto 12b de 3-(4-fluoro-benciliden)-tetrahydro-4H-tiopiran-4-ona (4.8 g, 48.5%) como un sólido blanco.

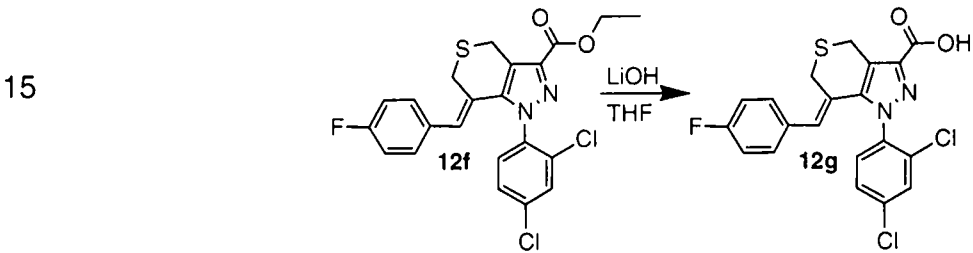
10



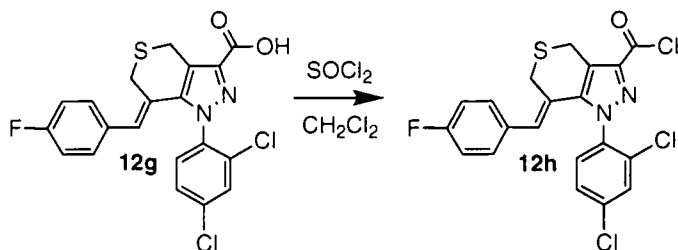
Se añadió el compuesto 12c de éster dietílico de ácido oxálico (1.43 g, 10 mmoles) en THF (5 mL) a una solución del compuesto 12b (2.2 g, 10 mmoles) en THF (60 mL) a 0°C seguido de la adición, gota a gota, de una solución a 1.0M de KOtBu en THF (16.0 mL, 16.0 mmoles). La mezcla se dejó calentando a temperatura ambiente durante un período de 2 horas, y entonces la reacción se extinguió con HCl a 1N (2 mL). La capa orgánica se extrajo con Et₂O (100 mL) y se lavó con salmuera, se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, y entonces se filtró y se concentró en vacío, para dar el compuesto 12d de éster etílico de ácido [5-(4-fluoro-benciliden)-4-oxo-tetrahydro-tiopiran-3-il]-oxo-acético como un sólido pardo. El compuesto 12d se usó en el siguiente paso sin más purificación.



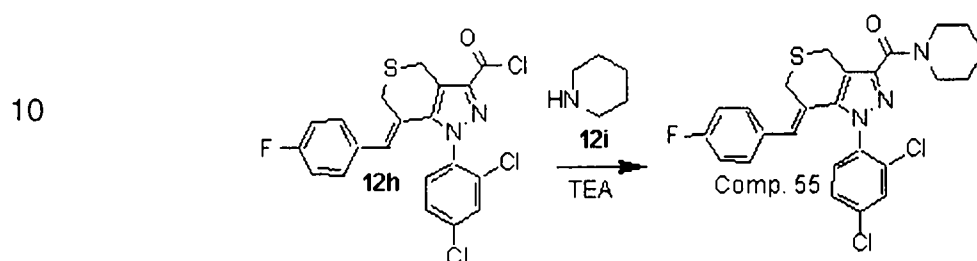
5 Se añadió el compuesto 12e de 2,4-dicloro-fenil-hidrazina (1.8 g, 10 mmoles) a una solución del compuesto 12d (3.38 g, 10.1 mmoles) en MeOH (60 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante la noche, y se añadió 1 mL de HCl concentrado. La mezcla de reacción se dejó agitando por otras 6 horas, se concentró hasta sequedad y se purificó entonces mediante cromatografía de vaporización instantánea (eluido con EtOAc a 15% en hexano), para dar el compuesto 12f de éster etílico de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-
10 tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (2.4 g, 51%) como un sólido.



15 Se añadió LiOH (1.2 equivalentes) al compuesto 12f (2.4 g, 5.1 mmoles) en una mezcla 9:3:1 de THF (65 mL), EtOH (21 mL) y agua (7 mL). La mezcla se agitó por 24 horas, se acidificó a aproximadamente pH 3 con HCl a 1N, y se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, y entonces se filtró y se concentró en vacío, para dar el compuesto 12g (2.05 g, 93%) como un sólido blanco.
20



- 5 Se añadió cloruro de tionilo (1.8 g, 15 mmoles) a una solución del compuesto 12g (2.0 g) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 . La reacción se agitó por 12 horas y se concentró en vacío, para dar el compuesto 12h de cloruro de ácido.



- Se añadió el compuesto 12h (0.05 g, 0.10 mmoles) a una solución del compuesto 12i de piperidina (0.011 g, 0.11 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 mL) y TEA (0.14 mL, 0.12 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, y se diluyó entonces con CH_2Cl_2 (10 mL) y se lavó con agua (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , y entonces se filtró, se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluido con EtOAc a 20% en hexano), para proveer el compuesto 55.

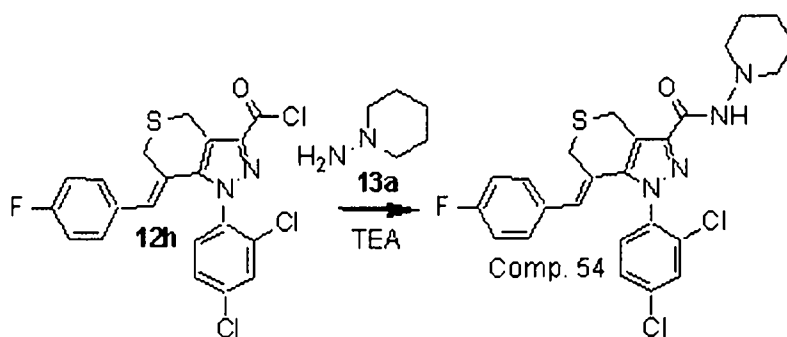
- 20 Mediante el uso del procedimiento del ejemplo 12, otros compuestos que son representativos de la invención pueden prepararse haciendo variar los materiales de partida, reactivos y condiciones usados, tales como:

Compuesto	Nombre	MS
1	[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-bencil-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	378
19	(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida de ácido 1-bencil-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	410
5	57 (7 <i>Z</i>)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-il]-pirrolidin-1-il-metanona	488

EJEMPLO 13

Piperidin-1-ilamida de ácido (7*Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico

(compuesto 54)



Se añadió el compuesto 12h (0.045 g, 0.10 mmoles) a una solución del compuesto 13a de 1-amino-piperidina (0.01 g, 0.11 mmoles) en CH_2Cl_2 (6 mL) y TEA (0.14 mL, 0.12 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, y entonces se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mL) y se lavó con agua (5 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , y entonces se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluido con EtOAc a 20% en hexano), para proveer el compuesto 54 (0.03 g, 58%) como

un sólido amarillo claro.

MS *m/z* 517 (MH⁺).

Mediante el uso del procedimiento del ejemplo 13, otros compuestos que son representativos de la invención pueden prepararse haciendo variar los materiales de partida, reactivos y condiciones usados, tales como:

Compuesto	Nombre	MS
52	N'-(2,4-dicloro-fenil)-hidrazida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	595
10 56	pirrolidin-1-ilamida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	503
58	[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	566.1
59	[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	566
15 60	[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-ciclopentil]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	518
61	[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-ciclohexil]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	532
20 64	éster ter-butílico de ácido 4-{[(7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carbonil]-amino}-piperazin-1-carboxílico	618.8
72	(piridin-2-ilmetil)-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	525.2

Compuesto	Nombre	MS
5	88 piperidin-1-ilamida de ácido (7Z)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-2,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	517
	92 (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (7Z)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-2,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	543.1
	93 piperidin-1-ilamida de ácido (7Z)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	483
	102 pirrolidin-1-ilamida de ácido (7Z)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	469
	103 (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (7Z)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	509
10	(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	545
	112 azepan-1-ilamida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	531
	113 (4-metil-piperazin-1-il)-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	532
15	[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	562
	115 N'-ciclohexil-hidrazida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	531.1
20	116 (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	543
	122 [(2R)-2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico	548

Compuesto	Nombre	MS
123	[(2 <i>S</i>)-2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluorobenciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	546.9
130	piperidin-1-ilamida de ácido (7 <i>Z</i>)-(4-bromobenciliden)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	577

5

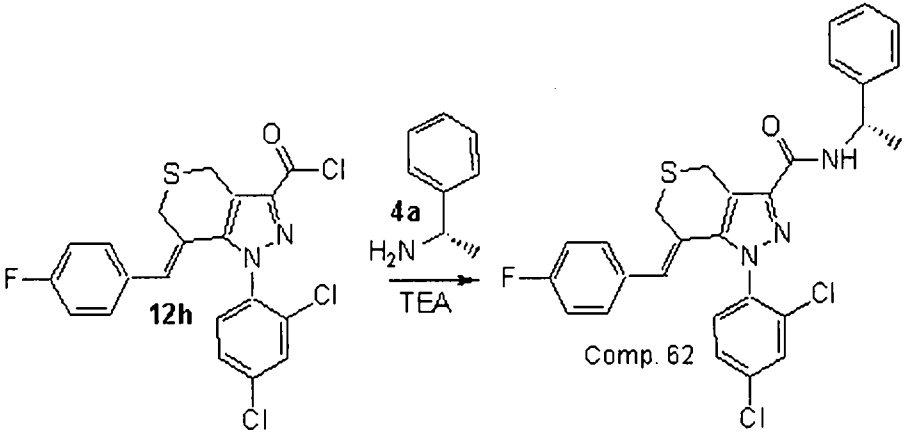
EJEMPLO 14

[(1*S*)-1-Fenil-etil]-amida de ácido (7*Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluorobenciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico

10

(compuesto 62)

15



20

Se añadió el compuesto 12h (0.045 g, 0.1 mmoles) a una solución del compuesto 4a de (α^1S)- α -metil-benzenmetanamina (0.014 g, 0.12 mmoles) en CH₂Cl₂ y TEA (0.14 mL, 0.12 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, y entonces se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL) y se lavó con agua (5 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y entonces se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluido con

EtOAc a 15% en hexano), para proveer el compuesto 62 (0.04 g, 74%) como un sólido amarillo claro.

MS *m/z* 538 (MH⁺).

Mediante el uso del procedimiento del ejemplo 14, otros
5 compuestos que son representativos de la invención pueden prepararse haciendo variar los materiales de partida, reactivos y condiciones usados, tales como:

	Compuesto	Nombre	MS
10	63	[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	538.1
	78	[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-2,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	538
	89	[(1 <i>R</i>)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-2,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	545.1
15	90	[(1 <i>S</i>)-1-ciclohexil-etil]amida de ácido (7 <i>Z</i>)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-2,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	544.2
	91	[(1 <i>S</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-2,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	537
	94	[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	504.1
20	127	[(1 <i>R</i>)-1-(piridin-2-il)-etil]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	539.1
	129	[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7 <i>Z</i>)-(4-bromo-benciliden)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahydro-tiopiran[4,3- <i>c</i>]pirazol-3-carboxílico	598

Mediante el uso de los métodos y procedimientos de los esquemas y ejemplos anteriores, otros compuestos y sus equivalentes que

son representativos de la invención pueden ser preparados por los expertos en la técnica haciendo variar los materiales de partida, reactivos y condiciones usados.

Otros compuestos pueden ser obtenidos de acuerdo a los métodos de síntesis de la presente invención por los expertos en la técnica, difiriendo sólo en los materiales de partida, reactivos y condiciones posibles usados en los presentes métodos.

EJEMPLOS BIOLOGICOS

10

Los siguientes ejemplos ilustran que los compuestos de la presente invención son moduladores de receptores CB útiles para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por receptores CB en un sujeto que necesita de los mismos.

15

EJEMPLO 1

Prueba de unión para agonistas o agonistas inversos de CB1 o CB2

Los receptores CB-1 y CB-2 de humano fueron expresados establemente en células SK-N-MC transfectadas con pcDNA3 CB-1 (humano) o pcDNA3 CB-2 (humano). Las células se desarrollaron en matraces de cultivo de células T-180 bajo condiciones estándar de cultivo de células a 37°C en una atmósfera de CO₂ a 5%. Las células fueron cosechadas

mediante tripsinización y homogenizadas en un regulador de pH de homogenización (Tris a 10 mM, $MgCl_2$ a 0.2 mM, KCl a 5 mM, con los inhibidores de proteasa aprotinina, leupeptina, pepstatina A y bacitracina), y centrifugadas (2000 g). El sobrenadante se centrifugó entonces en sacarosa a 2M (31,300 g), para producir una pella de membrana semipurificada. La pella se resuspendió en homogenización y se almacenó a $-80^{\circ}C$.

En el día de la prueba, la pella se descongeló sobre hielo, y se diluyó en regulador de pH de prueba (Tris-HCl a 50 mM, $MgCl_2$ a 50 mM, EDTA a 2.5 mM, 0.5 mg/mL de albúmina de suero de bovino libre de ácidos grasos, pH 7.5). La membrana diluida se añadió con regulador de pH, compuesto de prueba o estándar y el radioligando $[H]^3$ -CP-55,940 (0.2 nM) a las cavidades de una placa de polipropileno de 96 cavidades. Se midió la unión no específica en cavidades que contenían WIN 55,212 a 10 μM . La placa se cubrió y se incubó por 90 minutos a $30^{\circ}C$. Los contenidos se aspiraron entonces sobre una placa de fondo plano Packard Unifilter GF/C prehumedecida con polietilenimina a 0.5%. Las cavidades de la placa de polipropileno se enjuagaron y se aspiraron siete veces con una solución de solución salina a 0.9% - Tween 20 a 0.5%. La placa Unifilter se secó, se añadió un coctel de escintilación a cada cavidad, y los conteos que representan la unión se cuantificaron en un contador de escintilación TopCount.

Resultados de la unión del receptor CB1 y CB2

Los valores de unión de IC₅₀ para los compuestos puestos a prueba se calcularon mediante regresión lineal, y se obtuvieron de estudios en los cuales se usaron concentraciones variables del compuesto. En donde no se obtuvo una IC₅₀, los resultados de prueba se proveen como por ciento de inhibición a una concentración de prueba de ^a0.2 μM, ^b1 μM o ^c10 μM.

CUADRO 1

IC₅₀ de unión del receptor canabinoide CB1 (μM)

10	Compuesto IC ₅₀ de CB1 (μM)		Compuesto IC ₅₀ de CB1 (μM)	
	1	0.16	69	0.023
15	2	^b 13%	70	0.012
	3	^b 23%	71	^a 18%
	4	^b 12%	72	^a 48%
	5	^b 9%	73	^a 56%
	6	^b 16%	74	^a 45%
	7	^b 15%	75	0.014
	8	^b 8%	76	^a 20%
	9	^b 6%	77	^a 55%
	10	^b 0%	78	^a 62%
	11	^b 29%	79	0.16
20	12	^b 15%	80	^a 21%
	13	^b 38%	81	0.032
	14	^b 0%	82	0.048
	15	^b 4%	83	0.027
	16	^b 0%	84	0.002
	17	^b 0%	85	0.035
	18	^b 0%	86	0.021
	19	0.005	87	0.018
	20	0.022	88	^a 46%

	Compuesto	IC ₅₀ de CB1 (μM)	Compuesto	IC ₅₀ de CB1 (μM)
5	21	^b 53%	89	0.074
	22	^b 11%, ^c 0%	90	^a 31%
	25	^c 0%, ^c 6%	91	^a 38%
	26	^c 12%, ^c 43%	92	^a 47%
	29	^c 8%	93	0.036
	32	^c 35%	94	0.011
	33	^b 35%, ^c 9%	95	0.009
	34	^c 11%	96	^a 43%
	35	^c 4%	97	0.068
	36	^b 25.5%, ^c 1%	98	^a 51%
	37	^c 11%	99	^a 66%
	38	^a 28%	100	0.025
10	39	^a 55%	101	^a 61%
	40	^a 12%	102	^a 76%
	41	^a 9%	103	^a 62%
	42	^a 31%	104	^a 76%
	43	^a 41%	105	^a 50%
	44	^a 3%	106	^a 32%
	45	^a 33%	107	^a 92%
	46	^a 43%	108	^a 88%
	47	^a 24%	109	^a 4%
	48	^a 15%	110	^a 13%
15	49	^a 33%	111	0.014
	50	^a 50%	112	0.01
	51	^a 35%	113	^a 17%
	52	^a 66%	114	^a 6%
	53	^a 55%	115	0.079
	54	0.034	116	0.011
20	55	^a 52%	117	0.009
	56	0.035	118	0.008
	57	^a 56%	119	0.081

5

Compuesto IC ₅₀ de CB1 (μM)		Compuesto IC ₅₀ de CB1 (μM)	
58	0.04	120	0.033
59	0.042	121	0.048
60	^a 60%	122	0.006
61	^a 60%	123	^a 61%
62	0.048	124	0.005
63	0.009	125	0.058
64	0.024	126	^a 55%
65	0.005	127	0.007
66	0.004	128	^a 5%
67	^a 46%	129	0.006
68	^a 52%	130	0.021

10

CUADRO 2

IC₅₀ de unión del receptor canabinoide CB2 (μM)

15

20

Compuesto IC ₅₀ de CB2 (μM)		Compuesto IC ₅₀ de CB2 (μM)	
1	0.062	69	^a 10%
2	^b 0%	70	^a 19%
3	^b 74%	71	^a 13%
4	^b 0%	72	^a 10%
5	^b 9%	73	^a 13%
6	^b 0%	74	^a 8%
7	^b 44%	75	^a 2%
8	^b 5%	76	^a 0%
9	^b 6%	77	^a 9%
10	^b 36%	78	^a 11%
11	^b 39%	79	^a 10%
12	^b 42%	80	^a 2%
13	^b 55%	81	^a 24%
14	^b 0%	82	^a 19%

	Compuesto	IC ₅₀ de CB2 (μM)	Compuesto	IC ₅₀ de CB2 (μM)
5	15	^b 0%	83	^a 17%
	16	^b 0%	84	^a 17%
	17	^b 24%	85	^a 20%
	18	^b 40%	86	^a 14%
	19	0.0007	87	^a 4%
	20	0.005	88	9%
	21	0.056	89	^a 10%
	22	^b 0% ^c 2%	90	^a 18%
	25	^c 23%, ^c 25%, ^c 10%	91	^a 14%
	26	^c 22%, ^c 32%	92	^a 8%
10	29	^c 1%, ^c 32%	93	^a 26%
	32	^c 47%	94	^a 22%
	33	6.8	95	^a 15%
	34	^c 21%	96	^a 9%
	35	^c 28%	97	^a 8%
	36	^c 45%, ^c 3%	98	^a 14%
	37	^c 7%	99	^a 12%
	38	^a 15%	100	^a 9%
	39	^a 37%	101	^a 24%
	40	^a 10%	102	^a 23%
15	41	^a 8%	103	^a 5%
	42	^a 20%	104	^a 10%
	43	^a 11%	105	^a 11%
	44	^a 9%	106	^a 6%
	45	^a 8%	107	^a 23%
	46	^a 18%	108	^a 18%
	47	^a 26%	109	^a 6%
	48	^a 11%	110	^a 7%
	49	^a 6%	111	^a 16%
	50	^a 24%	112	^a 8%
20	51	^a 9%	113	^a 0%
	52	^a 28%	114	^a 5%

	Compuesto	IC ₅₀ de CB2 (μM)	Compuesto	IC ₅₀ de CB2 (μM)
5	53	^a 30%	115	^a 19%
	54	^a 25%	116	^a 18%
	55	^a 10%	117	^a 18%
	56	^a 15%	118	^a 11%
	57	^a 21%	119	^a 17%
	58	^a 25%	120	^a 12%
	59	^a 25%	121	^a 15%
	60	^a 17%	122	^a 18%
	61	^a 31%	123	^a 12%
	62	^a 17%	124	^a 12%
10	63	^a 6%	125	^a 8%
	64	^a 0%	126	^a 0%
	65	^a 17%	127	^a 19%
	66	^a 24%	128	^a 10%
	67	^a 15%	129	^a 26%
	68	^a 19%	130	^a 34%

EJEMPLO 2

15 **Prueba funcional basada en células para efectos agonista y agonista**
inverso de CB1 o CB2 sobre la actividad intracelular de adenilato ciclasa

20 Los receptores CB1 y CB2 son receptores acoplados a proteína G (GPCR), que influyen sobre la función de las células mediante la proteína Gi. Estos receptores modulan la actividad de la adenilato ciclasa intracelular, que a su vez produce el mensajero de señales intracelulares AMP cíclico (AMPc).

A la línea de referencia, o durante condiciones no unidas al

ligando, estos receptores son constitutivamente activos y suprimen tónicamente la actividad de la adenilato ciclasa. La unión de un agonista causa más activación del receptor, y produce supresión adicional de la actividad de la adenilato ciclasa. La unión de un agonista inverso inhibe la actividad

5 constitutiva de los receptores, y resulta en un incremento en la actividad de la adenilato ciclasa.

Mediante el monitoreo de la actividad intracelular de la adenilato ciclasa, puede determinarse la capacidad de los compuestos para actuar como agonistas o agonistas inversos.

10

Prueba

Se evaluaron compuestos de prueba en células SK-NC las cuales, usando procedimientos de transfección estándar, fueron transfectadas establemente en ADNc humano para pcDNA3-CRE β -gal y pcDNA3 CB-1

15 (humano) o pcDNA3 CB-2 (humano). Mediante la expresión de CRE β -gal, las células produjeron β -galactosidasa en respuesta a la activación del promotor CRE por el AMPc. Células que expresan CRE β -gal y el receptor CB1 o CB2 humano, producirán menos β -galactosidasa cuando se tratan con un agonista de CB1/CB2, y producirán más β -galactosidasa cuando se tratan con un

20 agonista inverso de CB1/CB2.

Crecimiento de las células

Las células se desarrollaron en placas de 96 cavidades bajo

condiciones de cultivo de células estándar a 37°C en una atmósfera de CO₂ a 5%. Después de 3 días, los medios se removieron y se añadió a las células un compuesto de prueba en los medios (en donde los medios fueron complementados con L-glutamina a 2 mM, piruvato de sodio a 1M, FBS (suero de bovino fetal) a 0.1% de bajo contenido de ácidos grasos) y antibióticos. Las placas se incubaron por 30 minutos a 37°C, y las células de la placa se trataron entonces con forskolin durante un período de 4 a 6 horas, y entonces fueron lavadas y lisadas. La actividad de β-galactosidasa se cuantificó usando reactivos de equipo disponibles comercialmente (Promega Corp. Madison, WI) y un lector de placa Vmax (Molecular Devices, Inc).

Cambio mediado por el receptor CB1 en la expresión de CRE β-gal

Para células que expresan CRE β-gal y el receptor CB1, agonistas de CB1 redujeron la actividad de β-galactosidasa en una forma dependiente de la dosis, y agonistas inversos de CB1 incrementaron la actividad de β-galactosidasa en una forma dependiente de la dosis.

El cambio en actividad de β-galactosidasa se determinó ajustando el valor de actividad de las células tratadas con un vehículo a 100%, y expresando la actividad de β-galactosidasa medida en una célula tratada con compuesto correspondiente como un porcentaje de la actividad de la célula tratada con vehículo.

Resultados del receptor CB1

Los valores de EC₅₀ e IC₅₀ para compuestos puestos a prueba se calcularon mediante regresión lineal, y se obtuvieron de estudios en los cuales se usaron concentraciones variables de compuesto.

5

Resultados funcionales del receptor CB1

Los valores de EC₅₀ para compuestos puestos a prueba se calcularon mediante regresión lineal, y se obtuvieron de estudios en los cuales se usaron concentraciones variables de compuesto. En donde no se obtuvo una EC₅₀, se proveen resultados de prueba como el por ciento de inhibición a una concentración de prueba de 1 µM. ^a Valor de prueba en IC₅₀; indica actividad agonista.

10

CUADRO 3

15

EC₅₀ funcional del receptor CB1 (µM)

Compuesto	EC ₅₀ de CB1 (µM)	Compuesto	EC ₅₀ de CB1 (µM)
1	0.07 ^a	20	0.06 ^a
3	17%	21	6.3 ^a
13	7.88	25	1%
19	0.03 ^a	33	24%

20

EJEMPLO 4

Tratamiento agudo (ratones Ob/Ob)

El efecto de la administración aguda de una sola dosis de un compuesto de la presente invención, se puso a prueba en ratones ob/ob obesos hiperfágicos. Se administró oralmente a los animales (gavaje) compuesto de prueba o vehículo. Se monitorearon peso corporal, triglicéridos en plasma y glucosa en plasma.

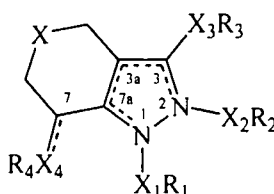
Los animales a los que se les administró un compuesto de prueba tuvieron una disminución relativamente dependiente de la dosis en peso corporal, triglicéridos en plasma y glucosa en plasma, en comparación con animales a los que se les administró vehículo.

Se entenderá que la descripción anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos que han enfatizado ciertos aspectos. Se entenderá también que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y modificaciones usuales que están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes. Sin embargo, numerosos otros equivalentes no elaborados o discutidos específicamente pueden no obstante estar dentro del espíritu y alcance de la presente invención y las reivindicaciones, y se pretende que sean incluidos.

A lo largo de esta solicitud, se citan varias publicaciones. La descripción de estas publicaciones se incorpora en la presente como referencia en esta solicitud, para describir más enteramente el estado de la

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Un compuesto de fórmula (I):



- 10 en donde: las líneas de trazos entre las posiciones 2-3 y las posiciones 3a-7a
en la fórmula (I), representan cada una la ubicación para un doble enlace
cuando X_1R_1 está presente; las líneas de trazos entre las posiciones 3-3a y las
posiciones 7a-1 en la fórmula (I), representan cada una la ubicación para un
doble enlace cuando X_2R_2 está presente; la línea de trazos entre la posición 7
15 y X_4R_4 en la fórmula (I) representa la ubicación para un doble enlace; X es
azufre, sulfoxo o sulfonilo; X_1 está ausente o es alquileo inferior; X_2 está
ausente o es alquileo inferior; en donde sólo uno de X_1R_1 y X_2R_2 está
presente; X_3 está ausente o es alquileo inferior o alquilideno inferior; cuando
la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está ausente, entonces X_4 está
20 ausente o es alquileo inferior; cuando la línea de trazos entre la posición 7 y
 X_4R_4 está presente, entonces X_4 está ausente; R_1 es hidrógeno, arilo,
cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde cada uno de arilo, cicloalquilo
de C_3-C_{12} o heterociclilo es opcionalmente sustituido en una o más posiciones

por halógeno, alquilo inferior, hidroxí o alcoxi inferior; R_2 es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde cada uno de arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, alquilo inferior, hidroxí o alcoxi inferior; R_3 es $-C(O)$ -heterociclilo o $-Z-N(R_6)-Z_1R_7$ (opcionalmente sustituido en el heterociclilo por uno o más de hidroxí, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilenó inferior-, hidroxí-alquilenó-, ariloxi o arilalcoxi); cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está ausente, entonces R_4 es hidrógeno, hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, arilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones por hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno), heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo en una o más posiciones por hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno) o cicloalquilo de C_3-C_{12} (opcionalmente sustituido en el cicloalquilo de C_3-C_{12} en una o más posiciones por hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno); cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, entonces R_4 es CH-arilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones por hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno) o CH-heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo en una o más posiciones por hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno); R_6 y R_7 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo inferior, $-NR_8R_9$, arilo (opcionalmente sustituido en el arilo por uno o más de hidroxí, halógeno, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, hidroxí-alquilenó-, ariloxi o arilalcoxi), cicloalquilo de C_3-C_{12} (opcionalmente sustituido

en el cicloalquilo de C₃-C₁₂ por uno o más de hidroxilo, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, hidroxilo-alquilenol-, ariloxi, arilalcoxi o alquilenol inferior) o heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo por uno o más de hidroxilo, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilenol inferior-, hidroxilo-alquilenol-, ariloxi o arilalcoxi); R₈ y R₉ son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo, heterociclilo, cicloalquilo de C₃-C₁₂ o arilo (opcionalmente sustituido en el arilo por uno o más de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi, halógeno, heterociclilo o arilo-alquilenol inferior-); Z es carbonilo o sulfonilo; Z₁ está ausente o es alquilenol inferior opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi o alcóxicarbonilo inferior; o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X₄R₄ está ausente, entonces X₄ está ausente o es alquilenol inferior, y R₄ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, arilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones por alcoxi inferior o halógeno), heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo

en una o más posiciones por halógeno) o cicloalquilo de C_3-C_8 .

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está ausente, entonces X_4 está ausente y R_4 es hidrógeno.

5 5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X_3 está ausente o es alquilideno inferior; R_3 es $-C(O)$ -heterociclilo o $-Z-N(R_6)-Z_1R_7$ (opcionalmente sustituido en el heterociclilo por uno o más de hidroxilo, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquileo inferior-, hidroxialquileo-, ariloxi o arilalcoxi); Z es carbonilo o sulfonilo; Z_1 está ausente o es alquileo inferior; y R_6 y R_7 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo inferior, $-NR_8R_9$, arilo (opcionalmente sustituido en el arilo por uno o más de hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, hidroxialquileo-, ariloxi o arilalcoxi), cicloalquilo de C_3-C_{12} (opcionalmente sustituido en el cicloalquilo de C_3-C_{12} por uno o más de hidroxilo, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, hidroxialquileo-, ariloxi, arilalcoxi o alquileo inferior) o heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo por uno o más de hidroxilo, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquileo inferior-, hidroxialquileo-, ariloxi o arilalcoxi), en donde R_8 y R_9 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo, heterociclilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o arilo (opcionalmente sustituido en el arilo por uno o más de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi, halógeno, heterociclilo o arilo-alquileo inferior-).

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X_3 está ausente o es alquilideno inferior; R_3 es -C(O)-heterociclilo o -Z-N(R_6)-Z $_1$ R $_7$; Z es carbonilo o sulfonilo; Z $_1$ está ausente o es alquileo inferior; y R_6 y R_7 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo inferior, -NR $_8$ R $_9$, arilo (opcionalmente sustituido en el arilo por uno o más de hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxilo-alquileo-), cicloalquilo de C $_3$ -C $_{12}$ (opcionalmente sustituido en el cicloalquilo de C $_3$ -C $_{12}$ por uno o más de hidroxilo, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxilo, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior o hidroxilo-alquileo-) o heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo por uno o más de hidroxilo, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxilo, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquileo inferior- o hidroxilo-alquileo-), en donde R_8 y R_9 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo, heterociclilo, cicloalquilo de C $_3$ -C $_{12}$ o arilo (opcionalmente sustituido en el arilo por uno o más de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi o halógeno).

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X_3 está ausente o es alquilideno inferior; R_3 es -C(O)-heterociclilo o -Z-N(R_6)-Z $_1$ R $_7$; Z es carbonilo o sulfonilo; Z $_1$ está ausente o es alquileo inferior; y R_6 y R_7 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo inferior, -NR $_8$ R $_9$, arilo, cicloalquilo de C $_3$ -C $_{12}$ (opcionalmente sustituido en el cicloalquilo de C $_3$ -C $_{12}$ por uno o más de hidroxilo, alquilo inferior o alcóxicarbonilo) o heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo por uno o más de alquilo inferior, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior-alquileo inferior-

o hidroxi-alquileo-), en donde R_8 y R_9 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o arilo (opcionalmente sustituido en el arilo por uno o más de halógeno).

8.- 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 C_3-C_{12} o arilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno).

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, entonces X_4 está ausente, y R_4 es CH-arilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno) o CH-heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo en una o más posiciones por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno).

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, entonces X_4 está ausente, y R_4 es CH-arilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno) o CH-heterociclilo (opcionalmente sustituido en el heterociclilo en una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno).

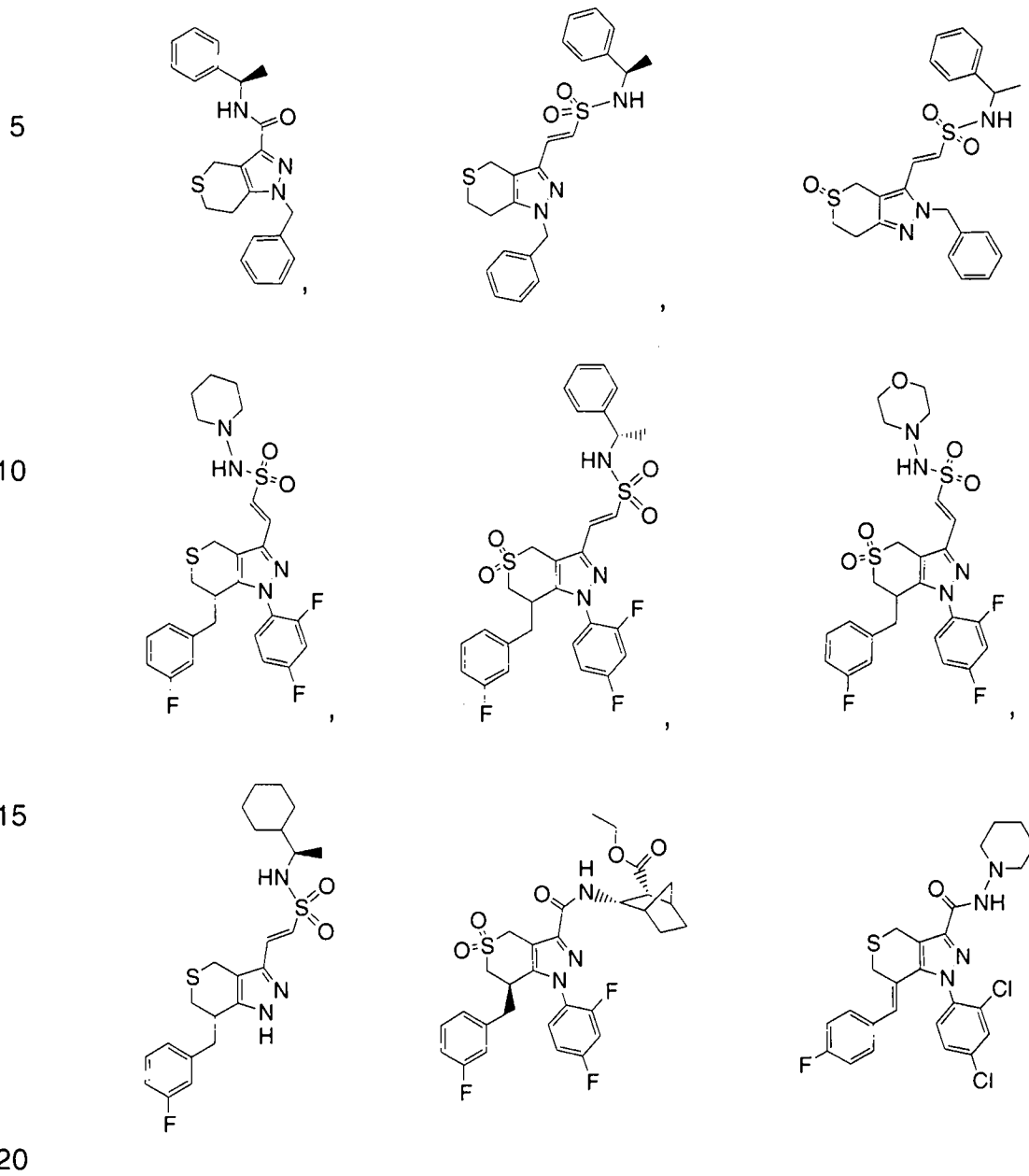
11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque cuando la línea de trazos entre la posición 7 y

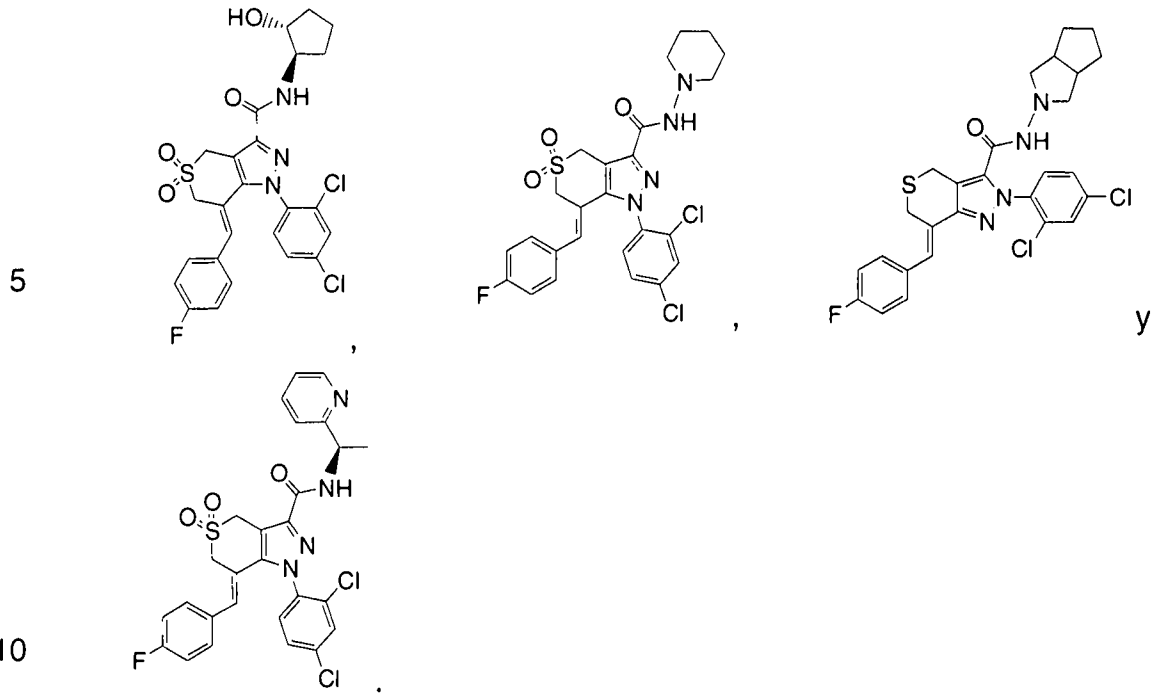
X_4R_4 está presente, entonces X_4 está ausente, y R_4 es CH-fenilo, CH-tienilo o CH-furilo (opcionalmente sustituido en el fenilo, tienilo o furilo en una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno).

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado además porque X es azufre, sulfoxo o sulfonilo; X_1 está ausente o es alquileo inferior; R_1 es hidrógeno, cicloalquilo de C_3-C_{12} o arilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno); cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está ausente, entonces X_4 está ausente, y R_4 es hidrógeno; X_3 está
10 ausente o es alquilideno inferior; R_3 es $-C(O)$ -heterociclilo o $-Z-N(R_6)-Z_1R_7$; Z es carbonilo o sulfonilo; Z_1 está ausente o es alquileo inferior; R_6 y R_7 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo inferior, $-NR_8R_9$, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} (opcionalmente sustituido en el cicloalquilo de C_3-C_{12} por uno o más de hidroxilo, alquilo inferior o alcóxicarbonilo) o heterociclilo (opcionalmente
15 sustituido en el heterociclilo por uno o más de alquilo inferior, alcóxicarbonilo, alcoxi inferior-alquileo inferior- o hidroxilo-alquileo-), en donde R_8 y R_9 son cada uno individualmente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o arilo (opcionalmente sustituido en el arilo por uno o más de halógeno); X_2 está ausente o es alquileo inferior; R_2 es cicloalquilo de C_3-C_{12} o arilo
20 (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno); y, cuando la línea de trazos entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, entonces X_4 está ausente, y R_4 es CH-fenilo, CH-tienilo o CH-furilo (opcionalmente sustituido en el fenilo, tienilo o furilo en

una o más posiciones por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno).

13.- Un compuesto de la fórmula:





- 14.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de: [(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-bencil-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico, [(1*S*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (*E*)-2-(1-bencil-1,4,6,7-tetrahidro-
 15 tiopiran[4-3-*c*]pirazol-3-il)-etensulfónico, [(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-bencil-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico,
 (1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida de ácido 1-bencil-1,4,6,7-tetrahidro-
 tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico, (1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida de
 ácido 1-bencil-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-
 20 carboxílico, (1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida de ácido 1-bencil-5-oxo-
 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁴-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico, [(1*R*)-1-ciclohexil-
 etil]-amida de ácido (*E*)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-1,4,6,7-
 tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-il)-etensulfónico, éster etílico de ácido (2*R*,3*S*)-

- 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-(7*S*)-(3-fluoro-bencil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico, N'-(2,4-dicloro-fenil)-hidrazida de ácido (7*Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico, N'-(2,4-dicloro-fenil)-hidrazida de ácido (7*Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida de ácido (7*Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico, (7*Z*)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-il]-piperidin-1-il-
- 10 metanona, pirrolidin-1-ilamida de ácido (7*Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico, (7*Z*)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-il]-pirrolidin-1-il-metanona, [(1*R*,2*S*)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida de ácido (7*Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-
- 15 carboxílico, [(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida de ácido (7*Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico, [(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-ciclopentil]-amida de ácido (7*Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico, [(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-ciclohexil]-amida de ácido (7*Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-
- 20 1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico, [(1*S*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7*Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico, [(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7*Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-

- carboxílico, éster ter-butílico de ácido 4-[[*(7Z)*-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carbonil]-amino}-piperazin-1-carboxílico, [(1*S*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (*7Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-
- 5 carboxílico, [(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (*7Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico, [(1*S*,2*S*)-2-hidroxi-ciclohexil]-amida de ácido (*7Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-
- 10 carboxílico, [(1*R*,2*S*)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida de ácido (*7Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico, [(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida de ácido (*7Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico, (piridin-2-ilmetil)-amida de ácido (*7Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-
- 15 tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico, [(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (*7Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁴-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico, *N'*-(2,4-dicloro-fenil)-hidrazida de ácido (*7Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁴-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-
- 20 3-carboxílico, [(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (*7Z*)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-2,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida de ácido (*7Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁴-tiopiran[4,3-*c*]pirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida de ácido (*7Z*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-

- 5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, [(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7*Z*)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-5λ⁶-
- tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida de ácido (7*Z*)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-5λ⁶-
- 5 tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, [(1*R*)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (7*Z*)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-5λ⁶-
- tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, [(1*S*)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (7*Z*)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-5λ⁶-
- tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, [(1*S*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7*Z*)-2-(2,4-
- 10 dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-5λ⁶-
- tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (7*Z*)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-5λ⁶-
- tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, [(1*R*)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (7*Z*)-2-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-2,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-
- 15 c]pirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida de ácido (7*Z*)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, [(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7*Z*)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, [(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7*Z*)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-
- 20 tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (7*Z*)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-
- tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, (7*Z*)-[1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-il]-

- piperidin-1-il-metanona, piperidin-1-ilamida de ácido (7Z)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, N'-metil-N'-fenil-hidrazida de ácido (7Z)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-
- 5 carboxílico, (7Z)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona, pirrolidin-1-ilamida de ácido (7Z)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (7Z)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-
- 10 c]pirazol-3-carboxílico, (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-difluoro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, azepan-1-ilamida de ácido
- 15 (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, (2,6-dimetil-piperidin-1-il)-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, (2,6-dimetil-piperidin-1-il)-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-
- 20 c]pirazol-3-carboxílico, azepan-1-ilamida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, N'-ciclohexil-hidrazida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, (hexahidro-

- ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, [(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7Z)-7-(5-cloro-furan-2-ilmetilen)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, [(1*R*)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido (7Z)-7-(5-cloro-furan-2-ilmetilen)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida de ácido (7Z)-7-(5-cloro-furan-2-ilmetilen)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, azepan-1-ilamida de ácido (7Z)-7-(5-cloro-furan-2-ilmetilen)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (7Z)-7-(5-cloro-furan-2-ilmetilen)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, [(2*R*)-2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, [(2*S*)-2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, [(1*R*)-1-(piridin-2-il)-etil]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, [(2*S*)-2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, [(2*R*)-2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il]-amida de ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-5λ⁶-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, [(1*R*)-1-(piridin-2-il)-etil]-amida de

ácido (7Z)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (7Z)-(4-bromo-benciliden)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico y piperidin-1-ilamida de ácido (7Z)-(4-bromo-benciliden)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-tiopiran[4,3-c]pirazol-3-carboxílico.

15.- El uso del compuesto que se reclama en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por CCR2.

16.- El uso del compuesto que se reclama en la reivindicación 14, en la fabricación de un medicamento para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por CCR2.

17.- Un método para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor canabinoide en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

18.- El método de conformidad con la reivindicación 17, 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.

19.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque el síndrome, trastorno o enfermedad está relacionado con apetito, metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma, trastornos sociales y del humor, convulsiones, abuso de

sustancias, aprendizaje, cognición o memoria, contracción de órganos o espasmo muscular, trastornos del intestino, trastornos respiratorios, trastornos de actividad locomotora o de movimiento, trastornos inmunes y de inflamación, crecimiento celular no regulado, manejo del dolor o

5 neuroprotección.

20.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque la cantidad efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

10 21.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque el compuesto es un compuesto de conformidad con la reivindicación 14.

22.- El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque la cantidad efectiva es de aproximadamente

15 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

23.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque comprende tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo o relacionado con la obesidad, relacionado con el apetito, y mediado por

20 agonistas inversos del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso de CB1 de conformidad con la reivindicación 1.

24.- El método de conformidad con la reivindicación 23,

caracterizado además porque la cantidad efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

25.- El método de conformidad con la reivindicación 17,
5 caracterizado además porque comprende el paso 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.

26.- El método de conformidad con la reivindicación 25,
caracterizado además porque el agente terapéutico es un anticonvulsivante o
10 un agente contraceptivo.

27.- El método de conformidad con la reivindicación 26,
caracterizado además porque el anticonvulsivante es topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína, y similares, y mezclas o sales farmacéuticamente aceptables del
15 mismo.

28.- El método de conformidad con la reivindicación 26,
caracterizado además porque el agente contraceptivo es un contraceptivo de sólo progestina, un contraceptivo que tiene un componente de progestina y un componente de estrógeno, o un contraceptivo oral que tiene opcionalmente un
20 componente de ácido fólico.

29.- Un método de contracepción en un sujeto, que comprende el paso de administrar al sujeto una composición, en donde la composición comprende un contraceptivo y un compuesto antagonista o agonista inverso

del receptor CB1 de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición reduce el impulso de fumar en el sujeto, y/o asiste al sujeto en la pérdida de peso.

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.163)
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	PRD2160PCT
I	Title of Invention	TETRAHYDROTHIOPYRANO PYRAZOLE CANNABINOID MODULATORS CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS
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 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

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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)	LIOTTA, Fina
III-1-5	Address	342 Edgewood Avenue Westfield, New Jersey 07090 United States of America
III-1-6	State of nationality	IT
III-1-7	State of residence	US
III-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)	LU, Huajun
III-2-5	Address	20 Jenna Drive Bridgewater, New Jersey 08807 United States of America
III-2-6	State of nationality	CN
III-2-7	State of residence	US
III-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)	XIA, Mingde
III-3-5	Address	71 Willow Road Belle Mead, New Jersey 08502 United States of America
III-3-6	State of nationality	CN
III-3-7	State of residence	US
III-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

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

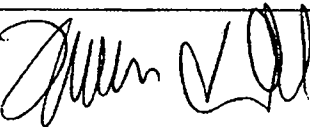
179

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)	DODD, Thomas J. (31,010)
V	DESIGNATIONS	
V-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	31 March 2005 (31.03.2005)
VI-1-2	Number	60/666.898
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
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

179

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	90	-
IX-3	Claims	11	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	107	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	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	Thomas J. Dodd	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

180

180

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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	
------	--	--

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



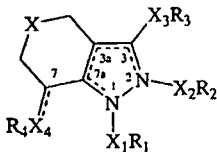
(43) International Publication Date
12 October 2006 (12.10.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/107561 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/4162 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
- (74) Agents: JOHNSON, Phillip S. et al.; Johnson & Johnson,
One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jer-
sey 08933 (US).
- (21) International Application Number:
PCT/US2006/009424
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, 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.
- (22) International Filing Date: 16 March 2006 (16.03.2006)
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 31 March 2005 (31.03.2005) US
60/666,898
- (71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. [BE/BE];
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): LIOTTA, Fina
[IT/US]; 342 Edgewood Avenue, Westfield, New Jersey
07090 (US). LU, Hunjun [CN/US]; 20 Jenna Drive,
Bridgewater, New Jersey 08807 (US). XIA, Mingde
[CN/US]; 71 Willow Road, Belle Mead, New Jersey
08502 (US). WACHTER, Michael P. [US/US]; 52 North
Street, Bloomsbury, New Jersey 08804 (US).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: TETRAHYDROTHIOPYRANO PYRAZOLE CANNABINOID MODULATORS CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS



(1)

(57) Abstract: The invention relates to a CB modulator compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable form thereof and a method for use in treating, ameliorating or preventing a CB receptor mediated syndrome, disorder or disease.

WO 2006/107561 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/009424

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4162 C07D495/04 A61P3/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN 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.
A	WO 01/32663 A (SANOFI-SYNTHELABO, FR.) 10 May 2001 (2001-05-10) page 10, line 6 - page 13, line 36; claims; examples 10,17	1-29
A	WO 2004/094421 A (PFIZER PROD INC [US]; CARPINO PHILIP ALBERT [US]; DOW ROBERT LEE [US]) 4 November 2004 (2004-11-04) page 58, line 10 - page 70, line 10; claims; examples 2,4	1-29
A	ROVNYAK, GEORGE C. ET AL: "Synthesis and antiinflammatory activity of hexahydrothiopyrano[4,3- c]pyrazoles and related analogs" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 25(12), 1482-8 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1982, XP002386852 the whole document	1-29



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

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

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

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

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2006

Date of mailing of the international search report

07/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavriliu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/009424

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 17-29 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.

185

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/009424

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0132663 A	10-05-2001	AT 287408 T	15-02-2005
		AU 1286001 A	14-05-2001
		DE 60017582 D1	24-02-2005
		DE 60017582 T2	23-03-2006
		EP 1230244 A2	14-08-2002
		FR 2800375 A1	04-05-2001
		HU 0203509 A2	28-03-2003
		JP 2003513099 T	08-04-2003
		US 6906080 B1	14-06-2005
WO 2004094421 A	04-11-2004	AU 2004232552 A1	04-11-2004
		BR PI0409791 A	30-05-2006
		CA 2521538 A1	04-11-2004
		EP 1622903 A1	08-02-2006
		MA 27766 A1	01-02-2006
		MX PA05011454 A	12-12-2005
		NL 1026027 C2	05-07-2005
		NL 1026027 A1	27-10-2004

185

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

PRD2160

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/009424

International filing date (day/month/year)
16.03.2006

Priority date (day/month/year)
31.03.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/4162 C07D495/04 A61P3/00

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel: +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Gavriliu, D

Telephone No. +49 89 2399-8274



186

186

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/009424

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2006/009424**Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial
applicability**

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 17-29

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 17-29
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2006/009424

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or
industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-29
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-29
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 17-29 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 67.1(iv)PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claims(article 34(4)(a)(i)PCT).

The present Claims 1-17 do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which the protection is sought is not clearly defined. The functional terms "prodrug" and "metabolites" do not enable the skilled person to determine which technical features are necessary to perform the stated function. It is thus unclear which specific compounds fall within the scope of the said claims. A lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search impossible. Consequently, the search do not include prodrugs and metabolites of the compounds of formula I. Exactly the same objections arise for substantive examination.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 2004/094421 A (PFIZER PROD INC [US]; CARPINO PHILIP ALBERT [US]; DOW ROBERT LEE [US]) 4 November 2004 (2004-11-04)
- D2: WO 01/32663 A (SANOFI-SYNTHELABO, FR.) 10 May 2001 (2001-05-10)
- D3: ROVNYAK, GEORGE C. ET AL: "Synthesis and antiinflammatory activity of hexahydrothiopyrano[4,3- c]pyrazoles and related analogs" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 25(12), 1482-8 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1982, XP002386852

2. Novelty (Article 33(1) and 33(2) PCT)

The present compounds of formula (I) are novel over D1 compounds on the account of present X and X3R3 substituents, over D2 compounds on the account of the core-structure (which is a bicyclic moiety and not a tricyclic moiety as in D2) and over d3 compounds on the account of the present X3R3 substituent.

Consequently, the present claimed subject-matter seems to fulfil the requirements of Article 33(1) and 33(3) PCT.

3. Inventive step (article 33(1) and 33(3)PCT)

The present application discloses tetrahydrothiopyrano-pyrazoles, substituted in position 3 with specific moieties (see claim 1), useful to treat diseases mediated through the cannabinoid receptor.

D1 discloses pyridinylpyrazoles of formula (I) (see claim 1) with the same use as in the present case. The difference between the present compounds and the D1 compounds is that in the present case the core-structure is a thiopyranopyrazole (substituted in position 3 with the specific moiety X3R3) instead of a piperidinopyrazole ring.

D2 discloses tricyclic derivatives of formula (I)(see claim 1) also as cannabinoid receptor ligands. The main difference between the present compounds and D2 compounds relate to the fact that the D2 compounds contain a further phenyl cycle condensed on the tetrahydrothiopyrano-pyrazole ring.

The technical problem underlying the present application is to be seen in a provision of providing further pyrazoles as cannabinoid modulators.

D3 compounds, which are similar as structure with the present ones, present antiinflammatory activity.

Having regard that the core-structure of D1-2 compounds (which have the same use as the present compounds) is different from the core-structure of the present compounds and on the other hand that the D3 compounds (which are very similar to the present compounds) present another pharmaceutical use, the present claimed subject-matter seems to fulfil the requirements of the Article 33(1) and 33(3)PCT.

5. Industrial applicability (Article 33(4)PCT).

For the assessment of the present claims 17-29 on the question whether they are industrial applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/009424

patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may also allow, however, claims to a known compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Docket No. PRD2160PCT

Applicant: Janssen Pharmaceutica, N.V.

International Application No.: PCT/US06/09424

International Filing Date: March 16, 2006

For: Tetrahydrothiopyrano Pyrazole Cannabinoid Modulators

Commissioner for Patents
Box PCT
Alexandria, VA 22313-1450

RESPONSE TO INVITATION TO CORRECT DEFECTS IN THE INTERNATIONAL
APPLICATION

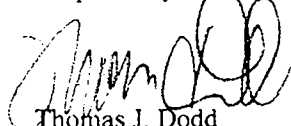
Dear Sir:

Applicant hereby responds to the Invitation to Correct Defects in the International application issued May 3, 2006:

The correct title of invention is Tetrahydrothiopyrano Pyrazole Cannabinoid Modulators, as shown in the Specification as filed.

Applicant believes that this constitutes a complete response to the Invitation. If more information is needed, Applicant requests further notification.

Respectfully submitted,


Thomas J. Dodd
Attorney for Applicant
Reg. No. 31,010

Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, New Jersey 08933-7003
Date: May 10, 2006

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 07-109275

Fecha: 17 de Octubre 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



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 ☐

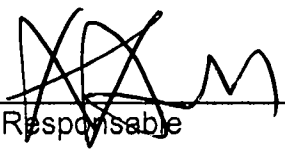
INCOMPLETA ☐

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