



Organización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-31509

1. EXPEDIENTE No.

4. TÍTULO

MODULADORES DE CANNABINOIDES HEXAHIDRO-CICLOHEPTAPIRAZOL.

11. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/416 ;

(070 403/04, 401/12
403/06; 061P 3/00,
25/00)

11. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

55



Nº. 08-031509-00000-0000

Fecha: 2008-03-31 15:55:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11- PATENTEI/II Eje. 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 236

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

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA**
N.V.
Dirección: Turnhoutseweg 30 B-2340
Beerse, Bélgica
Nacionalidad o Domicilio: Beerse, 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:
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No: **PCT/US2006/036158** Fecha: **18 de septiembre de 2006**
Publicación Internacional No: **WO 2007/038036-A1** Fecha: **5 de abril de 2007**

6 **TÍTULO (54)**

MODULADORES DE CANNABINOIDES HEXAHIDRO-CICLOHEPTAPIRAZOL

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/416 **607D 403/04, 401/12, 403/06**
061P 3/00, 25/00

8

Prioridad

SI ☐ NO ☒

(33) País de Origen
Estados Unidos de
América

(32) Fecha

23 de septiembre de 2005

(31) Número de Solicitud

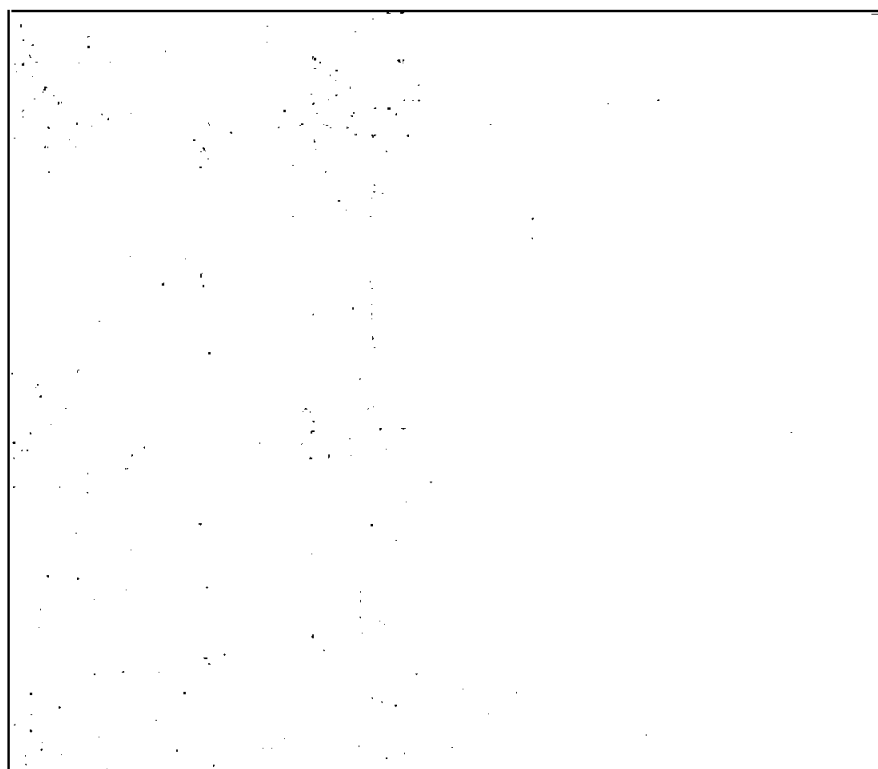
60/720.253

Comprobante de pago No: 08-23.823

Fecha 18 de marzo de 2008

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso **Protocolo No. 17.154*
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176029-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 23,523
FECHA : MARZO 18 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-031509- -00000-0000

Fecha: 2008-03-31 15:55:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 238

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	NO. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754307	2661310	18/03/2008	9,875,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

p119

ANEXOS

INVENTORES

1.)

LIOTTA, Fina ✓

(342 Edgewood Avenue, Westfield, New Jersey 07090, Estados Unidos de América);

2.)

XIA, Mingde ✓

(71 Willow Road, Belle Mead, New Jersey 08502, Estados Unidos de América);

3.)

LU, Huajun ✓

(20 Jenna Drive, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América);

4.)

PAN, Meng ✓

(155 Brandon Court, Neshanic Station, New Jersey 08853, Estados Unidos de América);

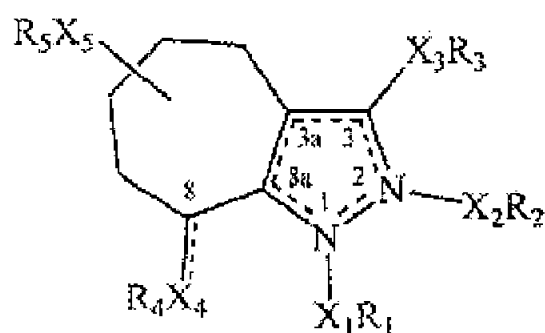
5.)

WACHTER, Michael, P. ✓

(52 North Street, Bloomsbury, New Jersey 08804, Estados Unidos de América).

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un compuesto modulador
cannabinoide hexahidro-cicloheptapirazol de fórmula (I):



y un método para usarse en el tratamiento, mejoramiento o prevención de un
síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor de cannabinoide.

JQ

P08-471F (México)

**MODULADORES DE CANNABINOIDES HEXAHIDRO-
CICLOHEPTAPIRAZOL**

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5

Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud de Patente provisional de E.U.A con No. de serie 60/720,253, presentada el 23 de septiembre de 2005, la cual se incorpora en la presente para referencia de manera íntegra y para todos los propósitos.

10

CAMPO DE LA INVENCION

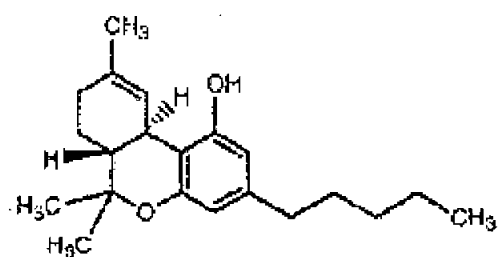
Esta invención se refiere a compuestos moduladores de cannabinoides (CB) hexahidro-cicloheptapirazol y un método para uso en el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor cannabinoide.

15

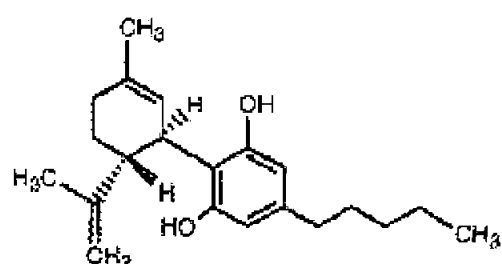
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20

Antes del descubrimiento de los receptores CB1 y CB2, el término cannabinoide se usa para describir los componentes biológicamente activos de cannabis sativa, la más abundante de las cuales son delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol.



THC



CANNABIDIOL

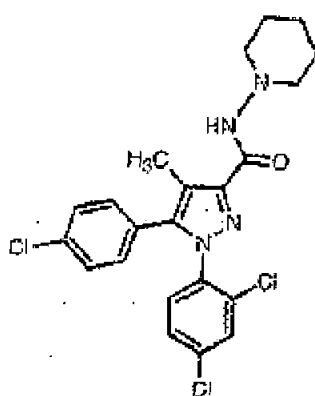
5

THC es un agonista parcial y moderadamente potente de los receptores CB1 y CB2 y se considera el "cannabinoide clásico", un término se usa ahora para referirse a otros análogos y derivados que se relacionan estructuralmente al núcleo THC dibenzopirano tricíclico. El término "cannabinoide no clásico" se refiere a agonistas de cannabinoides relacionados estructuralmente a cannabidiol.

10

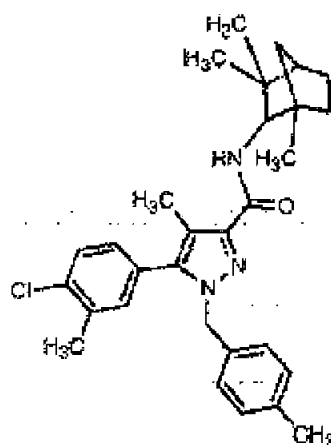
Investigaciones farmacológicas se han concentrado en los moduladores selectivos del receptor CB de la clase estructural pirazol, que incluye SR 141716A (la sal monoclóhidrato de SR 141716) y SR 144528.

15



SR 141716

20



SR 144528

Los moduladores de cannabinoides pirazol están, entre las

muchas diferentes clases estructurales los cuales han ayudado al desarrollo de la farmacología de CB₁, han ayudado a determinar los efectos biológicos mediados por los receptores cannabinoide, lo cual llevará al refinamiento adicional de compuestos actuales y será una fuente de nuevas clases en el futuro.

Ciertos compuestos (incluyendo SR 141716, SR 144528 y lo similar) que originalmente se clasificaron como antagonistas selectivos ahora se considera que 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 solo bloquear la activación inducida por un agonista de unión al receptor. La actividad constitutiva de receptores CB tiene implicaciones importantes ya que existe un nivel de señalización continua por medio de ambos CB₁ y CB₂ aún en ausencia de un agonista. Por ejemplo, SR 141716A incrementa los niveles de proteína CB₁ y sensibiliza células hacia acción agonista, indicando de este modo que agonistas inversos pueden ser otra clase de ligandos usados para modular el sistema endocannabinoide y las trayectorias de señalización corriente abajo activadas por los receptores CB.

La Solicitud PCT WO 2006/030124 describe derivados de pirazol como agonistas del receptor CB₁ o CB₂.

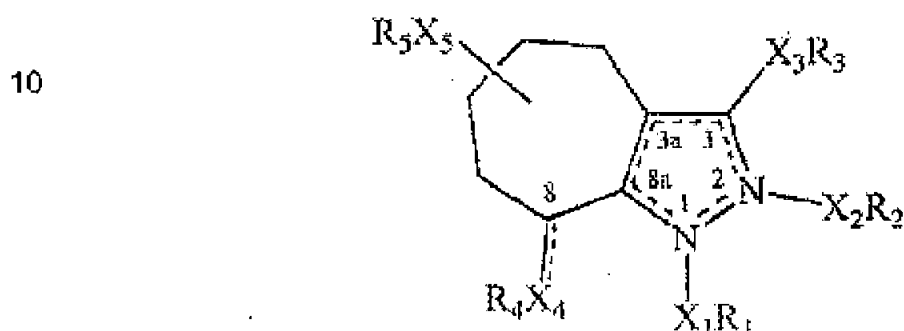
Avances en la síntesis de ligandos CB y cannabimiméticos han ayudado al desarrollo de la farmacología del receptor y han proporcionado evidencia de la existencia de sub-tipos del receptor cannabinoide adicionales.

Sin embargo, permanece una necesidad actual de la identificación y desarrollo de moduladores cannabinoides del receptor CB1 o CB2 para el tratamiento de una variedad de síndromes, trastornos y enfermedades modulados por el receptor CB.

5

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde las líneas de puntos entre las posiciones 2-3 y posiciones 3a-8a en la fórmula (I) representan sitios para cada uno de dos enlaces dobles presentes cuando X_1R_1 está presente;

las líneas de puntos entre las posiciones 3-3a y posiciones 8a-1 en la fórmula (I) representan sitios para cada uno de dos enlaces dobles presentes cuando X_2R_2 está presente;

las líneas de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 en la fórmula (I) representa el sitio para un enlace doble;

X_1 está ausente o alquileo inferior;

X_2 está ausente o alquileo inferior;

en donde solamente uno de X_1R_1 y X_2R_2 está presente;

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

cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está

5 ausente, X_4 está ausente, o es alquileo inferior;

cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está

presente, X_4 está ausente; X_5 está ausente o es alquileo inferior;

R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido

en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alquil-sulfonilo

10 inferior, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo

de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más

posiciones por halógeno, aminosulfonilo, alquil-aminosulfonilo inferior, alquilo

(opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o

alcoxi inferior), hidroxí o alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más

15 posiciones por halógeno o hidroxí);

R_2 se selecciona de hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido

en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alquil-sulfonilo

inferior, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo

de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más

20 posiciones por halógeno, aminosulfonilo, alquil-aminosulfonilo inferior, alquilo

(opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o

alcoxi inferior), hidroxí o alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más

posiciones por halógeno o hidroxí);

R_3 es $-C(O)-Z_1(R_6)$, $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ o $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$;

cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente, o es alquileo inferior y R_4 es hidroxí, alcoxi inferior, halógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxí, oxo, alquilo inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí) o halógeno;

cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente y R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxí, oxo, alquilo inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí) o halógeno;

R_5 es hidrógeno, hidroxí, oxo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí); carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo;

R_6 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo cada uno sustituido opcionalmente por uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino,

alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí); carboxí, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o

5 heterociclilo;

R_7 es hidrógeno o alquilo inferior;

R_8 es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo está cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, alquil-amino

10 inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí); carboxí, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo;

R_9 es hidrógeno o alquilo inferior;

R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo está cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, alquil-amino

15 inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí); carboxí, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, aminosulfonilo, alquil-aminosulfonilo inferior,

20 arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo;

Z_1 y Z_2 son cada uno ausente o alquilo; y,

Z_3 está ausente, $-NH-$, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi o carbonilalcoxi).

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde X_1 está ausente y R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquil-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo está cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, aminosulfonilo o alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno).

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde R_3 es $-C(O)-Z_1(R_6)$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; Z_1 está ausente o alquilo; y, R_6 es heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxí, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí); carboxí, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde R_3 es $-C(O)-(R_6)$; X_3 está ausente; y, R_6 es heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más de arilo o heterociclilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde R_3 es $-\text{SO}_2-\text{NR}_7-\text{Z}_2(\text{R}_8)$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; R_7 es hidrógeno o alquilo inferior; Z_2 está ausente o alquilo; y R_8 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde R_3 es $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{Z}_2(\text{R}_8)$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; Z_2 está ausente o alquilo; y R_8 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde R_3 es $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_9-\text{Z}_3(\text{R}_{10})$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; R_9 es hidrógeno o alquilo inferior; Z_3 está ausente, $-\text{SO}_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o carbonilalquilo); y, R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxilo, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno), alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilalquilo o aminosulfonilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde R_3 es $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{Z}_3(\text{R}_{10})$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; Z_3 está ausente, $-\text{SO}_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido

en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o carbonil-alcoxi); y, R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxí, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o
 5 más posiciones por halógeno), alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilalquilo o aminosulfonilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; Z_3
 10 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o carbonil-alcoxi); y, R_{10} es arilo opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxí, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno), alcoxi o aminosulfonilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; Z_3
 15 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o carbonil-alcoxi); y, R_{10} es hidrógeno o cicloalquilo de C_3-C_{12} , en donde cicloalquilo de C_3-C_{12} está
 20 opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxí, alquilo, alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi o carbamoilalquilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de

fórmula (I) o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o carbonil-alcoxi); y, R_{10} es
5 hidrógeno o heterociclilo, en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más de carbonilalcoxi.

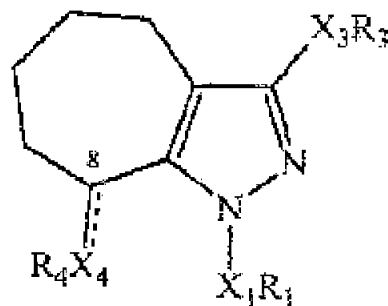
Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, X_4 está
10 ausente, o es alquileo inferior y R_4 es arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alquilo inferior o halógeno.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente, X_4 está
15 ausente y R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alquilo inferior o halógeno.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_5 está ausente y R_5 es hidrógeno.
20

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

5



- o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_1 está ausente o alquileo inferior; X_3 está ausente o alquilideno inferior; X_4 está ausente o es alquileo inferior cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente; X_4 está ausente cuando la
- 10 línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente; R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquil-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo de C_3 - C_{12} o heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo está cada uno sustituido opcionalmente en una o más posiciones por halógeno, aminosulfonilo o alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno); R_3 es -
- 15 $C(O)-(R_6)$, $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ o $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, R_4 es arilo, en donde arilo está sustituido opcionalmente en una o más posiciones por alquilo inferior o halógeno; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente, R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo está cada uno
- 20 sustituido opcionalmente en una o más posiciones por alcoxi inferior o halógeno; R_6 es heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más de arilo o heterociclilo; Z_2 está ausente o alquilo; R_8 es arilo, cicloalquilo de C_3 - C_{12} o heterociclilo; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está

opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o carbonil-alcoxi); y, R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxilo, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno), alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilalquilo o aminosulfonilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ia) o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_1R_1 , X_3R_3 y X_4R_4 se seleccionan independientemente de

10

15

20

	X_1R_1	X_3R_3	X_4R_4
1	4-F-bencilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	4-CH ₃ -bencilo
2	Ciclohexilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	4-Cl-bencilo
3	2,4-Cl ₂ -fenilo	(CH ₂)SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-Cl-bencilo
4	Ciclohexilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	3-Cl-bencilo
5	Ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	4-Cl-bencilo
6	Ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	4-Cl-bencilo
7	Ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-Cl-bencilo
8	Ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	3-Cl-bencilo
9	Ciclohexilo	C(O)NH-hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-ilo	3-Cl-bencilo
10	Ciclohexilo	C(O)NH-CH(adamantan-1-il)-CH ₃	3-Cl-bencilo
11	Ciclohexilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	2-Cl-bencilo
12	Ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	3-Cl-bencilo
13	Ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	2-Cl-bencilo
14	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	4-Cl-bencilo
15	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	3-Cl-bencilo

17

5	16	Ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	4-Cl-bencilo
	17	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	3-Cl-bencilo
	18	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	4-Cl-bencilo
	19	Ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	3-Cl-bencilo
	20	Ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	4-Cl-bencilo
10	21	Ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	2-Cl-bencilo
	22	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	3-Cl-bencilo
	23	Ciclohexilo	C(O)NH-ciclobutilo	2-Cl-bencilo
	24	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-ciclobutilo	3-Cl-bencilo
	25	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-ciclobutilo	4-Cl-bencilo
	26	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-4-CF ₃ -bencilo	4-Cl-bencilo
	27	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	4-Cl-bencilo
	28	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	3-Cl-bencilo
	29	4-Cl-bencilo	C(O)NH-ciclobutilo	3-Cl-bencilo
	30	4-Cl-bencilo	C(O)NH-ciclobutilo	4-Cl-bencilo
15	31	Ciclohexilo	C(O)NH-ciclopropilo	2-Cl-bencilo
	32	Ciclohexilo	C(O)NH-ciclopropilo	3-Cl-bencilo
	33	Ciclohexilo	C(O)NH-ciclopropilo	4-Cl-bencilo
	34	4-Cl-bencilo	C(O)NH-ciclopropilo	4-Cl-bencilo
	35	4-Cl-bencilo	C(O)NH-ciclopropilo	3-Cl-bencilo
	36	Ciclohexilo	C(O)NH-ciclobutilo	3-Cl-bencilo
	37	Ciclohexilo	C(O)NH-ciclobutilo	4-Cl-bencilo
	38	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-ciclopropilo	4-Cl-bencilo
	39	CH ₃	C(O)NH-ciclobutilo	2-Cl-bencilo
	40	CH ₃	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	2-Cl-bencilo
20	41	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-ciclobutilo	3-F-bencilo
	42	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	3-F-bencilo
	43	Ciclohexilo	C(O)NH-ciclobutilo	3-F-bencilo
	44	Ciclohexilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	3-F-bencilo
	45	Ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenilo)-(S)-CH ₃	3-F-bencilo
	46	Ciclohexilo	C(O)NH-1-CO ₂ C(CH ₃) ₃ -piperidin-4-ilo	3-F-bencilo
	47	Bencilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	Fenilo
	48	Bencilo	C(O)NH-CH(fenilo)-(S)-CH ₃	Fenilo
	49	Ciclohexilo	C(O)NH-ciclopropilo	3-F-bencilo
	50	Ciclohexilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	3-F-bencilo
	51	Ciclohexilo	C(O)NH-ciclohexilo	3-F-bencilo

5	52	Ciclohexilo	C(O)NH-ciclopentilo	3-F-bencilo
	53	Ciclohexilo	C(O)NH-bencilo	3-F-bencilo
	54	Ciclohexilo	C(O)-4-fenil-piperazin-1-ilo	3-F-bencilo
	55	Ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₂ OH	3-F-bencilo
	56	Ciclohexilo	C(O)NH-ciclopropilo	4-F-bencilo
10	57	Ciclohexilo	C(O)NH-ciclobutilo	4-F-bencilo
	58	Ciclohexilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	4-F-bencilo
	59	Ciclohexilo	C(O)NH-ciclopentilo	4-F-bencilo
	60	Ciclohexilo	C(O)-4-fenil-piperazin-1-ilo	4-F-bencilo
	61	Ciclohexilo	C(O)NH-bencilo	4-F-bencilo
15	62	Ciclohexilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	4-F-bencilo
	63	Ciclohexilo	C(O)NH-(S-CH)(4-F-bencil)-CO ₂ CH ₃	4-F-bencilo
	64	Ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	4-F-bencilo
	65	Ciclohexilo	C(O)NH-4-CF ₃ -bencilo	4-F-bencilo
	66	Ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₂ OH	(R*)-4-F-bencilo
20	67	Ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₂ OH	(S*)-4-F-bencilo
	68	Bencilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	Fenilo
	69	Bencilo	C(O)NH-3-CF ₃ -bencilo	Fenilo
	70	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-ciclobutilo	4-F-bencilo
	71	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	4-F-bencilo
	72	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(4-F-bencil)-CO ₂ CH ₃	4-F-bencilo
	73	Ciclohexilo	C(O)NH-(S-CH)(4-F-bencil)-CO ₂ CH ₃	3-F-bencilo
	74	Ciclohexilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ilo	3-F-bencilo
	75	Ciclohexilo	(CH ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-F-bencilo
	76	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	4-Cl-bencilo
20	77	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH[(R)-4-F-bencil]-CO ₂ CH ₃	(R*)-3-F-bencilo
	78	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH[(R)-4-F-bencil]-CO ₂ CH ₃	(S*)-3-F-bencilo
	79	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ilo	3-F-bencilo

5	80	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(4-OH-bencil)-CO ₂ CH ₃	3-F-bencilo
	81	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(4-OH-bencil)-CO ₂ CH ₃	4-F-bencilo
	82	Ciclohexilo	C(O)NH-(R-CH)(4-OH-bencil)-CO ₂ CH ₃	3-F-bencilo
	83	Ciclohexilo	C(O)NH-(R-CH)(4-OH-bencil)-CO ₂ CH ₃	4-F-bencilo
	84	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	3-F-bencilo
10	85	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	4-F-bencilo
	86	Bencilo	C(O)NH-CH ₂ CF ₃	Fenilo
	87	Bencilo	C(O)NH-CH(4-F-bencil)-(R)-CO ₂ CH ₃	Fenilo
	88	Ciclohexilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ilo	4-F-bencilo
	89	Ciclohexilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	4-F-bencilo
15	90	Ciclohexilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	3-F-bencilo
	91	2-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	3-F-bencilo
	92	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	3-F-bencilo
	93	2,4-F ₂ -fenilo	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-F-bencilo
	94	2,4-F ₂ -fenilo	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(ciclohexil)-(S)-CH ₃	3-F-bencilo
20	95	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-CH[(R)-4-OH-bencil]-CO ₂ CH ₃	3-F-bencilo
	96	H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-F-bencilo
	97	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	4-F-bencilo
	98	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-CH[(R)-4-OH-bencil]-CO ₂ CH ₃	4-F-bencilo
	99	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ilo	3-F-bencilo
20	100	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH-indan-1-ilo	3-F-bencilo
	101	CH ₃	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	4-F-bencilo

5	102	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH[(R)-4-OH-bencil]-CO ₂ CH ₃	3-Cl-bencilo
	103	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH[(R)-4-F-bencil]-CO ₂ CH ₃	3-Cl-bencilo
	104	CH ₃	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-F-bencilo
	105	Ciclohexilo	C(O)NH-(2R,3S)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	3-F-bencilo
	106	Ciclohexilo	C(O)NH-(2R,3S)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	4-F-bencilo
10	107	2,4-F ₂ -fenilo	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	4-F-bencilo
	108	H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	4-F-bencilo
	109	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2R,3S)-2-CO ₂ CO ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	3-Cl-bencilo
	110	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(2R,3S)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	4-F-bencilo
	111	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(2R,3S)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	3-F-bencilo
15	112	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH-indan-1-ilo	(R*)-3-Cl-bencilo
	113	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH-indan-1-ilo	(S*)-3-Cl-bencilo
	114	Ciclohexilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH-indan-1-ilo	(R*)-3-F-bencilo
	115	Ciclohexilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH-indan-1-ilo	(S*)-3-F-bencilo
	116	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	3-F-bencilo
20	117	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	3-Cl-bencilo
	118	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)-morfolin-4-ilo	3-F-bencilo
	119	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH-indan-1-ilo	4-F-bencilo
	120	Ciclohexilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH-indan-1-ilo	(R*)-4-F-bencilo
	121	Ciclohexilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH-indan-1-ilo	(S*)-4-F-bencilo
	122	2,4-F ₂ -fenilo	(CH) ₂ SO ₂ NH-piperidin-1-ilo	4-F-bencilo
	123	2,4-F ₂ -fenilo	(CH) ₂ SO ₂ NH-piperidin-1-ilo	3-F-bencilo
	124	CH ₃	(CH) ₂ SO ₂ NH-piperidin-1-ilo	3-F-bencilo
	125	CH ₃	(CH) ₂ SO ₂ NH-morfolin-4-ilo	3-F-bencilo
	126	CH ₃	(CH) ₂ SO ₂ NH-morfolin-4-ilo	4-F-bencilo
	127	2,4-F ₂ -fenilo	(CH) ₂ SO ₂ NH-morfolin-4-ilo	4-F-bencilo
	128	CH ₃	(CH) ₂ SO ₂ NH-piperidin-1-ilo	4-F-bencilo
	129	H	C(O)NH-bencilo	4-F-bencilo

5	130	SO ₂ CH ₃	C(O)NH-bencilo	4-F-bencilo
	131	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	132	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	133	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	134	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	135	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH ₂ -4-SO ₂ NH ₂ -fenilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	136	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-SO ₂ -fenilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	137	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(4-Cl-fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	138	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	139	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
10	140	H	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	141	H	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	142	H	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	143	H	C(O)NH-(S-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	144	H	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
15	145	H	C(O)NH-morfolin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	146	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
	147	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
	148	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
	149	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
20	150	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-F-bencilideno

22

5	151	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	(E)-4-F-bencilideno
	152	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piridin-2-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	153	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piridin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	154	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-4-SO ₂ NH ₂ -fenilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	155	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH ₂ -piridin-2-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
10	156	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH ₂ -piridin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	157	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(CH ₂) ₂ -piridin-2-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	158	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(S-CH ₂ OH)-CH(CH ₃) ₂	(R*)-3-Cl-bencilo
	159	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(S-CH ₂ OH)-CH(CH ₃) ₂	(S*)-3-Cl-bencilo
	160	H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-Cl-bencilo
15	161	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(S-fenil)-CH ₂ OH	(R*)-3-Cl-bencilo
	162	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(S-fenil)-CH ₂ OH	(S*)-3-Cl-bencilo
	163	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(R-bencil)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo
	164	H	C(O)NH-CH(S-bencil)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo
	165	H	C(O)NH-CH(R-bencil)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo
20	166	H	C(O)NH-CH(S-bencil)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo
	167	H	C(O)NH-CH(R-bencil)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo
	168	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(S-fenil)-CH ₂ OH	3-F-bencilo
	169	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(S-fenil)-CH ₂ Cl	3-F-bencilo
	170	Piridin-4-ilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	171	Piridin-4-ilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	172	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(S-fenil)-CH ₂ Cl	4-F-bencilo
	173	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	3-F-bencilo
	174	Ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	3-F-bencilo
	175	4-CF ₃ -pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	3-Cl-bencilo
	176	4-CF ₃ -pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo
	177	7-Cl-quinolin-4-ilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	3-Cl-bencilo

23

5	178	4-CF ₃ -pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₂ Cl	3-Cl-bencilo
	179	4-CF ₃ -pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₂ Cl	3-Cl-bencilo
	180	Piridin-4-ilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	181	Piridin-4-ilo	C(O)NH-(S-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	182	Piridin-4-ilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
10	183	Piridin-4-ilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	184	4-SO ₂ NH ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	185	4-SO ₂ NH ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	186	4-CF ₃ -pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(R-bencil)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo
	187	4-CF ₃ -pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(R-bencil)-CH ₂ Cl	3-Cl-bencilo
15	188	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)-2-piridin-2-il-pirrolidin-1-ilo	(E)-4-F-bencilideno
	189	2-Cl-fenilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	190	2-Cl-fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	191	2-Cl-fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	192	2-Cl-fenilo	C(O)NH-(S-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
20	193	2-Cl-fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	194	2-Cl-fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	195	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	196	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	197	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	198	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno

5	199	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	200	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	201	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)-morfolin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	202	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₂ CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
	203	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-(S)-CH ₂ OH	(E)-4-F-bencilideno
10	204	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₂ OH	(E)-4-F-bencilideno
	205	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-C[(fenil)(CH ₃) ₂]	(E)-4-F-bencilideno
	206	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)-2-piridin-2-il-piperidin-1-ilo	(E)-4-F-bencilideno
	207	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)OH-(1R)-indan-1-ilo	(E)-4-F-bencilideno
	208	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1S,1R)-2-OH-indan-1-ilo	(E)-4-F-bencilideno
15	209	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo	(E)-4-F-bencilideno
	210	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH ₂ -piridin-2-ilo	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
	211	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-C[(fenil)(CH ₃) ₂]	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
	212	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
	213	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
20	214	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
	215	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₂ OH	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
	216	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-1R)-indan-1-ilo	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
	217	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
	218	4-F-fenilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	4-CH ₃ -bencilo
	219	Ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₂ OH	(E)-4-F-bencilideno

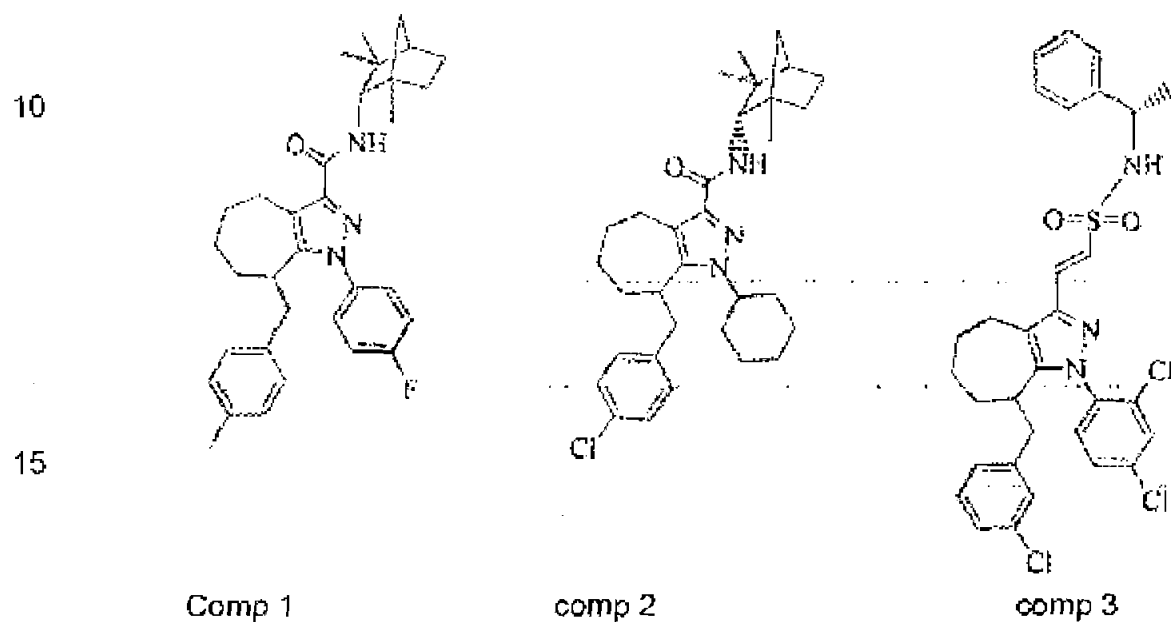
25

5	220	4-CF ₃ - pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₂ OH	(E)-4-F- bencilideno
	221	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1R,2R)-2-OH- ciclopentilo	(E)-OCH ₃ - bencilideno
	222	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(piridin-2-il)-CH ₃	(E)-OCH ₃ - bencilideno
	223	H	C(O)-piperidin-1-ilo	(E)-4-Cl- bencilideno
	224	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(piridin-2-il)-CH ₃	(E)-4-F- bencilideno
	225	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(piridin-2-il)-CH ₃	(E)-4-F- bencilideno
	226	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-hexahidro- ciclopenta[c]pirrol-2-ilo	(E)-4-OCH ₃ - bencilideno
	227	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(piridin-2-il)-CH ₃	(E)-4-OCH ₃ - bencilideno
	228	H	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₂ OH	(S*)-3-Cl-bencilo
	229	H	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₂ OH	(R*)-3-Cl-bencilo
10	230	H	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₂ OH	(R*)-3-Cl-bencilo
	231	H	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₂ OH	(S*)-3-Cl-bencilo
	232	H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	(R*)-3-F-bencilo
	233	H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	(S*)-3-F-bencilo
	234	H	C(O)NH-CH-(R)-fenil)-CH ₂ OH	(E)-4-Cl- bencilideno
15	235	H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	3-F-bencilo
	236	H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	(E)-4-Cl- bencilideno
	237	H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	(E)-4-Cl- bencilideno
	238	H	C(O)NH-(S-CH)(4-F-bencil)- CO ₂ CH ₃	(E)-4-Cl- bencilideno
	239	H	C(O)NH-CH-(R)-fenil)-CH ₂ OH	(E)-3-Cl- bencilideno
20	240	H	C(O)NH-(S-CH)(4-F-bencil)- CO ₂ CH ₃	(E)-3-Cl- bencilideno
	241	CH ₃	C(O)NH-(S-CH)(4-F-bencil)- CO ₂ CH ₃	(E)-3-F- bencilideno
	242	CH ₃	C(O)NH-CH-(R)-fenil)-CH ₂ OH	(E)-3-F- bencilideno
	243	CH ₃	C(O)-imidazol-1-ilo	(E)-3-F- bencilideno
	244	CH ₃	C(O)NH-CH-[(S)-4-OH-bencil]- CH ₂ OH	(E)-3-F- bencilideno

245	H	C(O)NH-(R-CH)(4-F-bencil)-CO ₂ CH ₃	(E)-3-Cl-bencilideno
246	H	C(O)NH-CH-[(S)-4-OH-bencil]-CH ₂ OH	(E)-3-Cl-bencilideno
247	H	C(O)NH-(R-CH)(4-F-bencil)-CO ₂ CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
248	CH ₃	C(O)NH-(R-CH)(4-F-bencil)-CO ₂ CH ₃	(E)-3-F-bencilideno

5

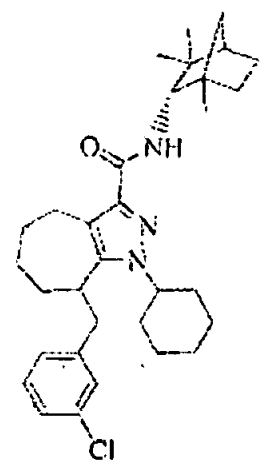
Compuestos de fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen aquellos seleccionados:



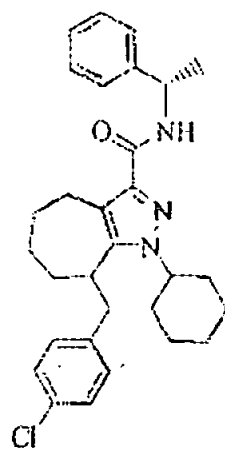
10

15

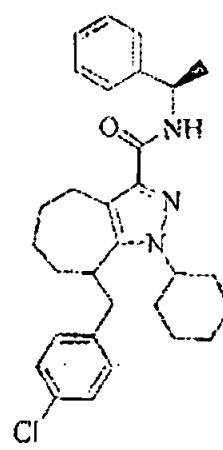
20



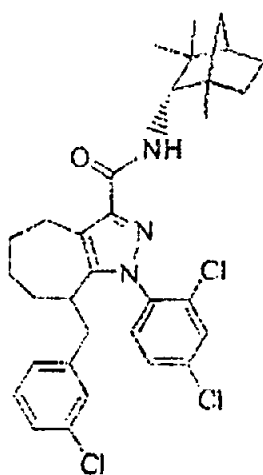
Comp 4



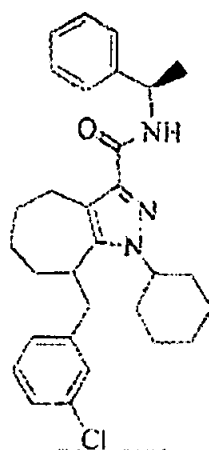
comp 5



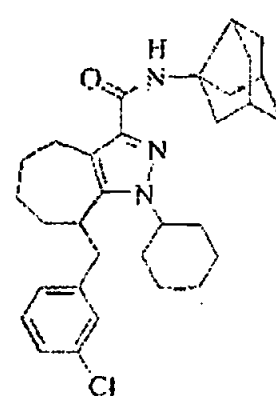
comp 6



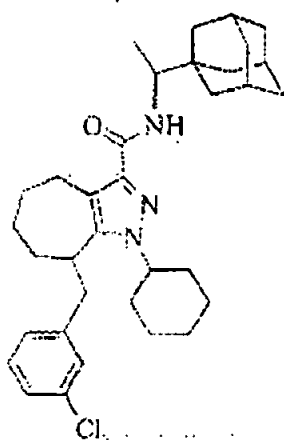
Comp 7



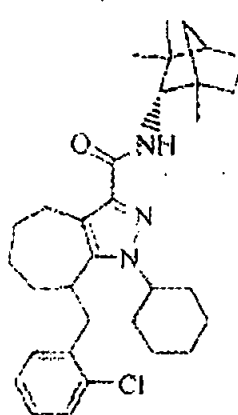
comp 8



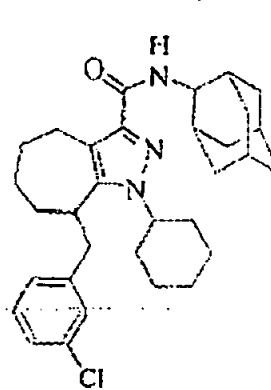
comp 9



Comp 10



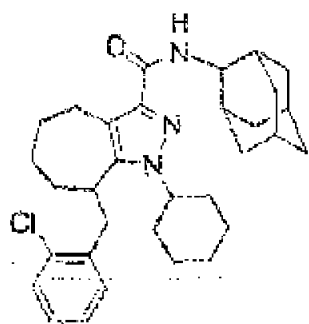
comp 11



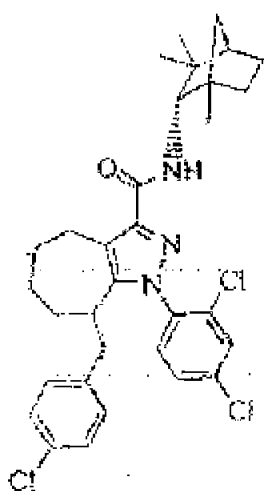
comp 12

28

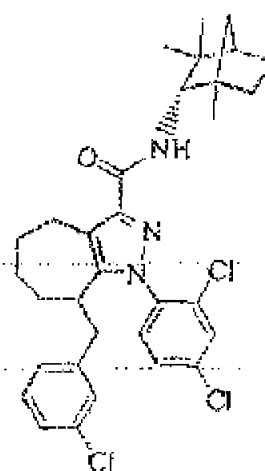
5



Comp 13

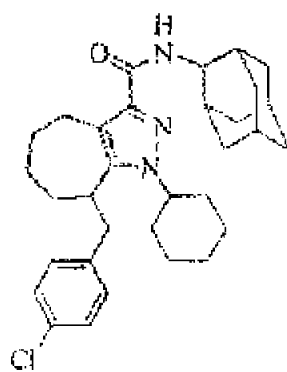


comp 14

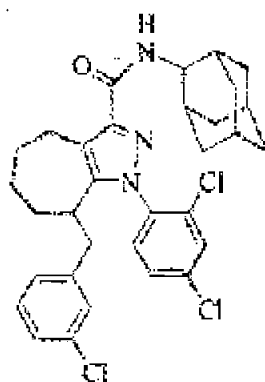


comp 15

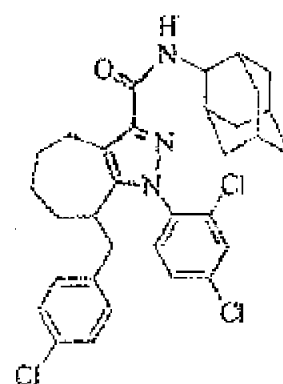
10



Comp 16

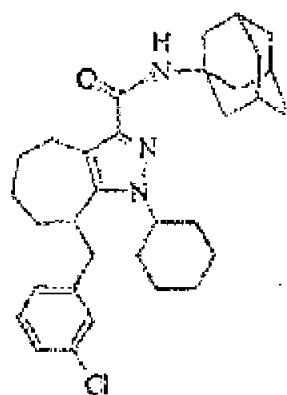


comp 17

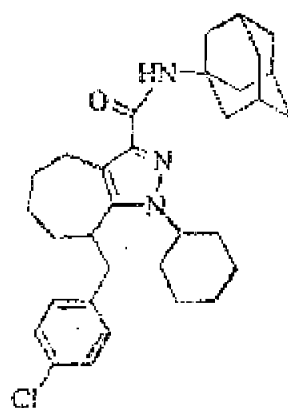


comp 18

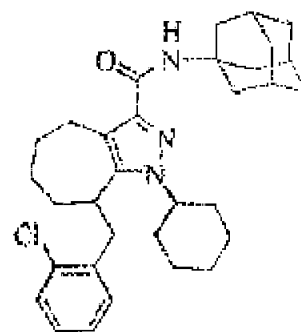
15



Comp 19



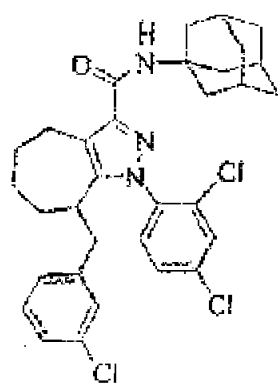
comp 20



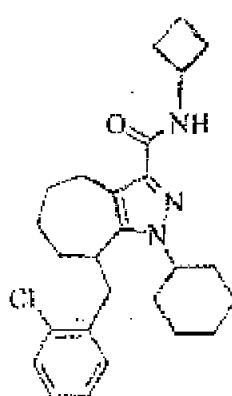
comp 21

20

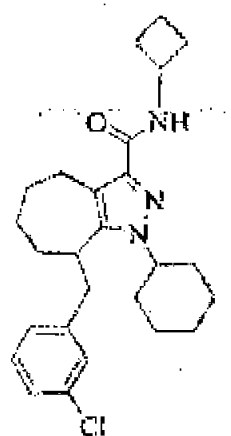
5



Comp 22

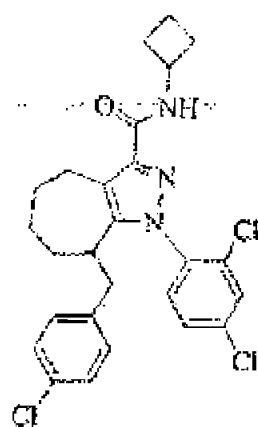


comp 23

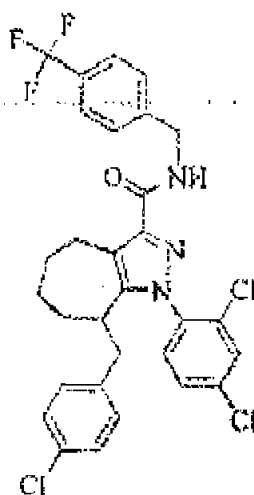


comp 24

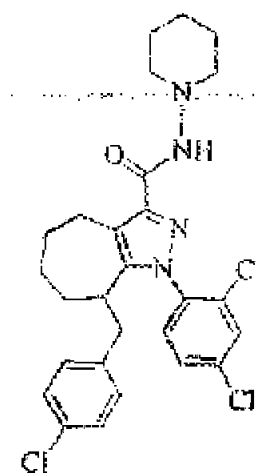
10



Comp 25



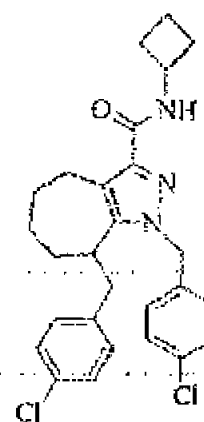
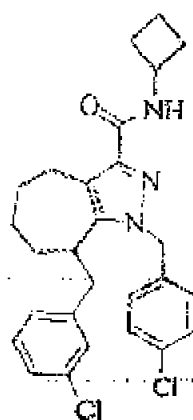
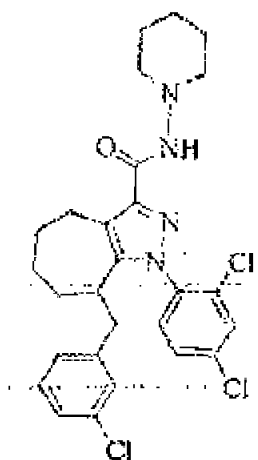
comp 26



comp 27

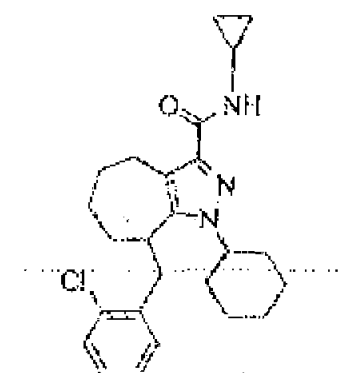
15

20



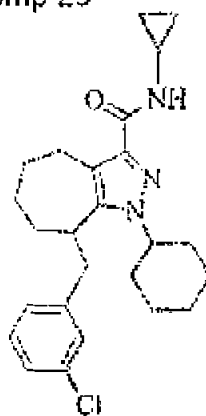
Comp 28

5



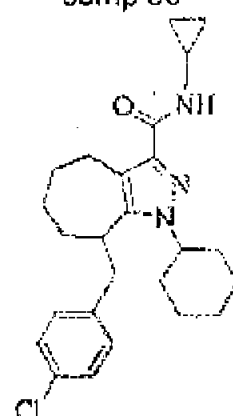
Comp 31

comp 29



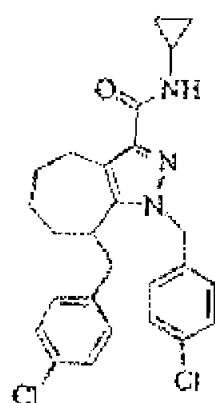
comp 32

comp 30

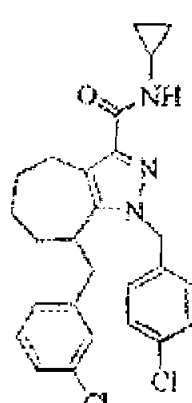


comp 33

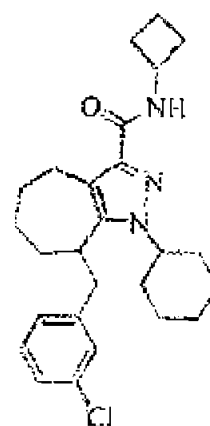
10



Comp 34

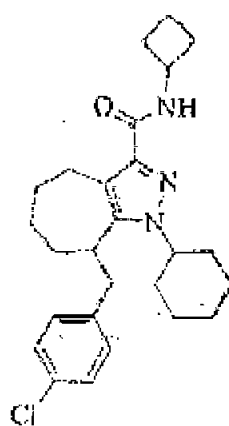


comp 35

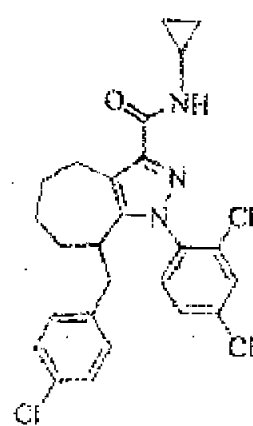


comp 36

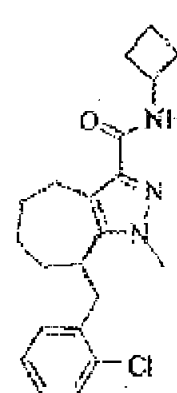
15



Comp 37



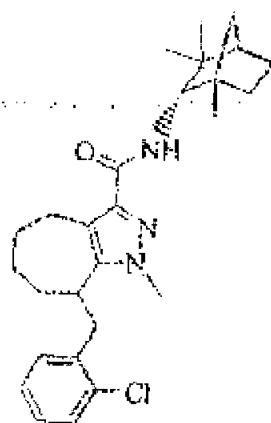
comp 38



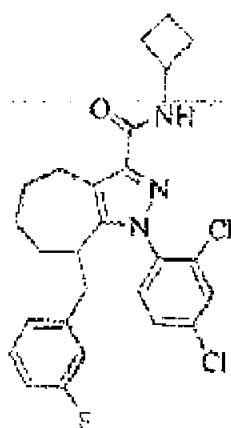
comp 39

20

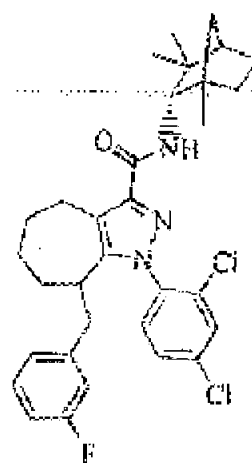
5



Comp 40

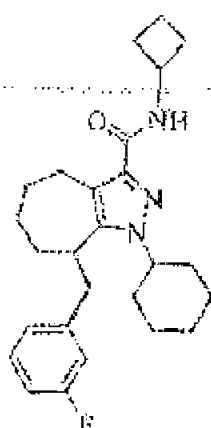


comp 41

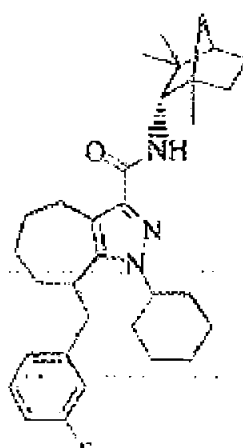


comp 42

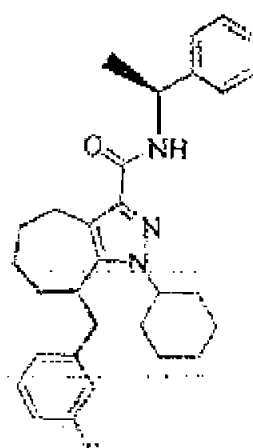
10



Comp 43

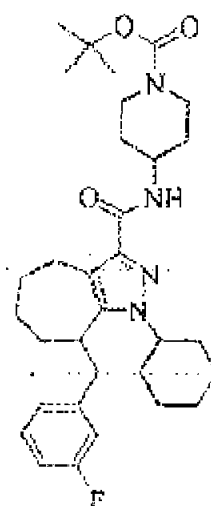


comp 44

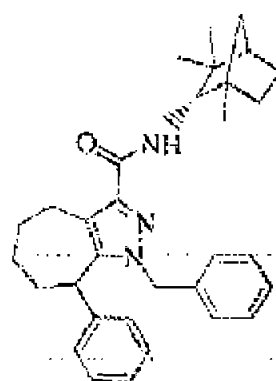


comp 45

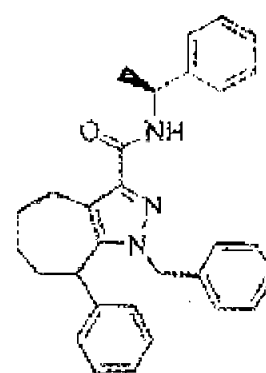
15



Comp 46



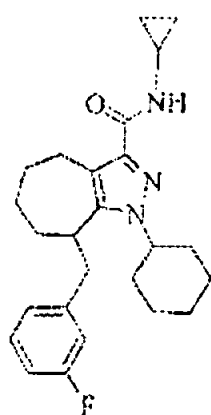
comp 47



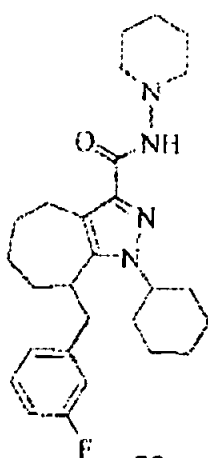
comp 48

20

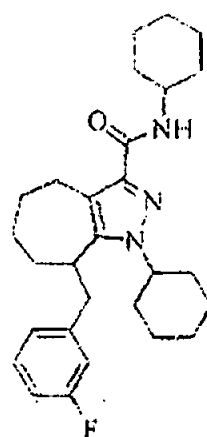
5



Comp 49

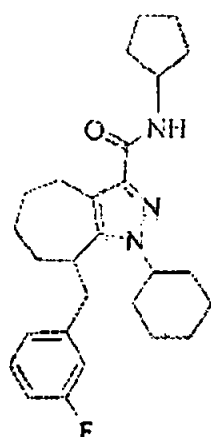


comp 50

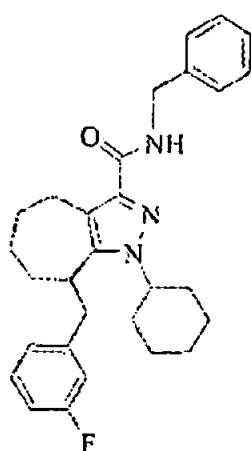


comp 51

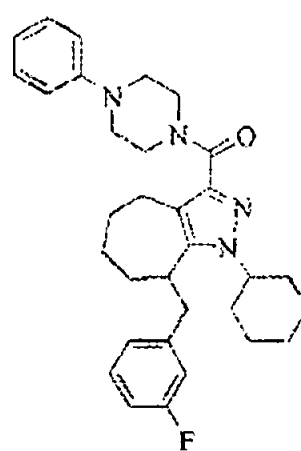
10



Comp 52

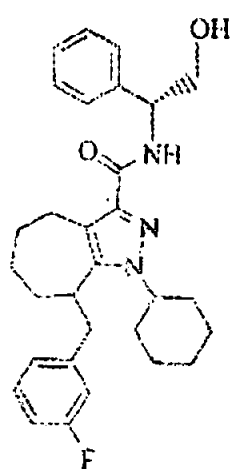


comp 53

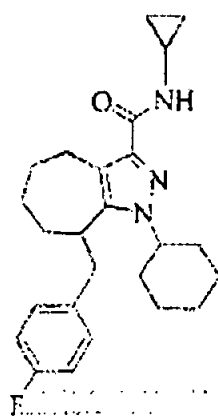


comp 54

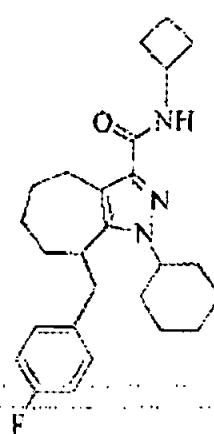
15



comp 55



comp 56

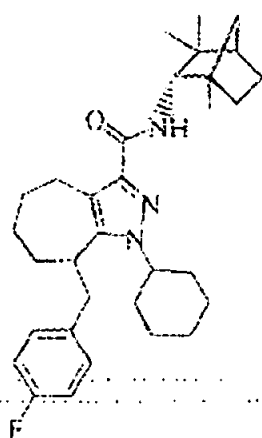


comp 57

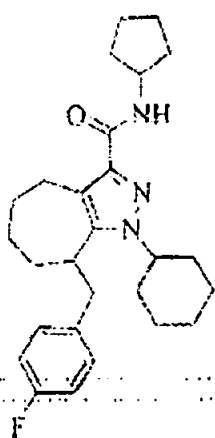
20

30

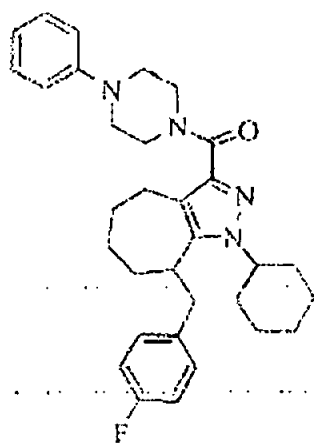
5



comp 58

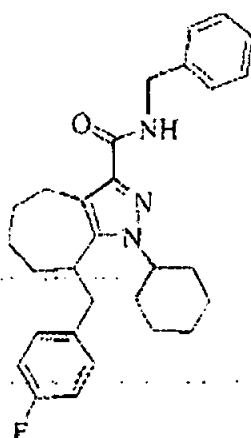


comp 59

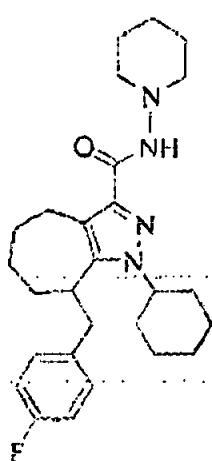


comp 60

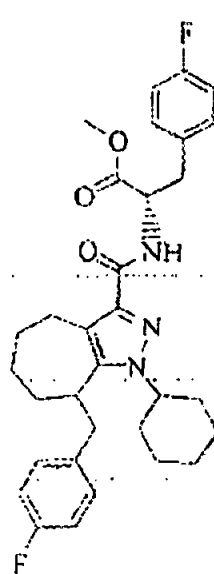
10



comp 61

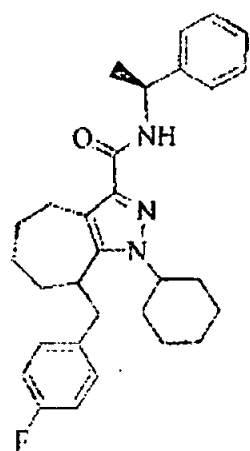


comp 62

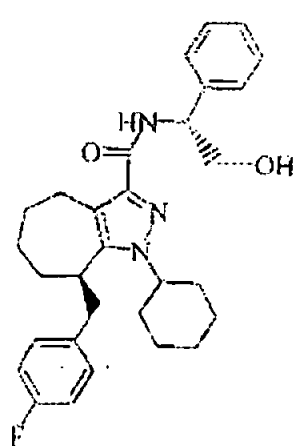
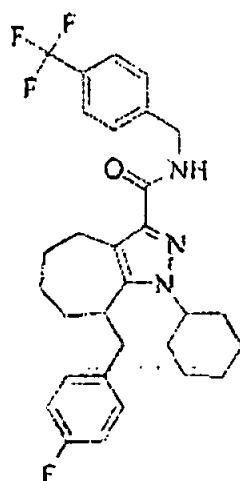


comp 63

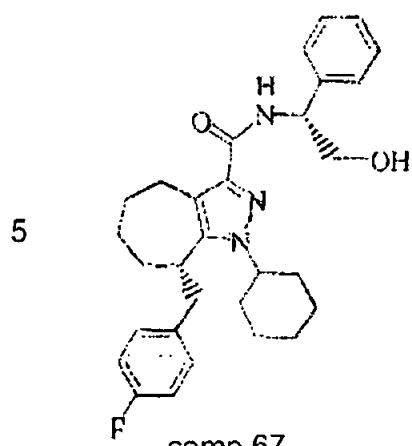
15



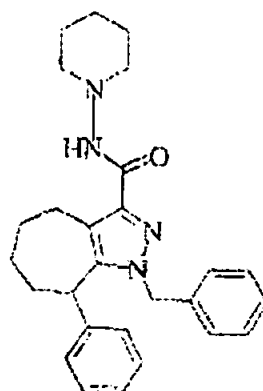
20



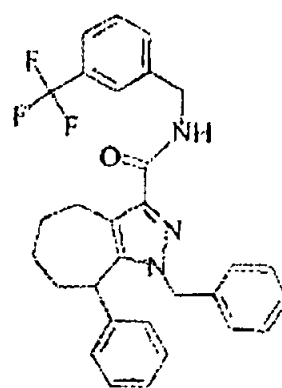
comp 64



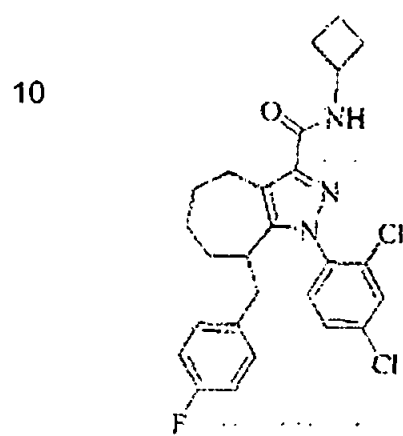
comp 65



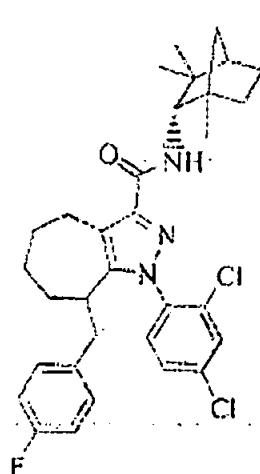
comp 66



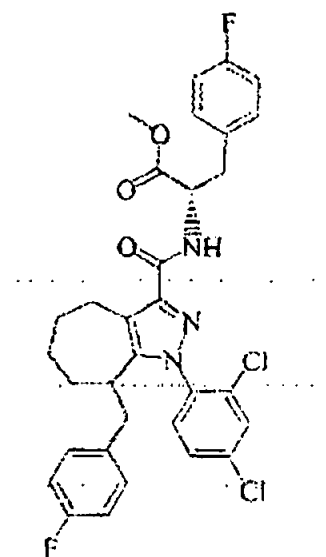
comp 67



comp 68



comp 69



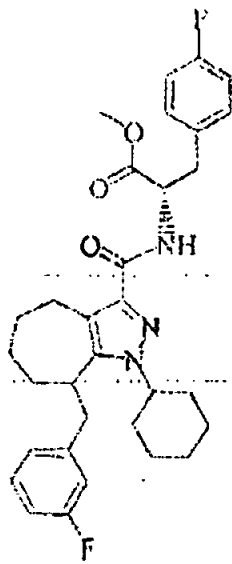
comp 70

comp 71

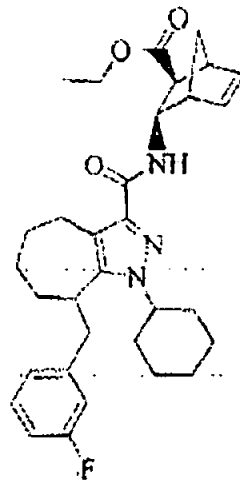
comp 72

35

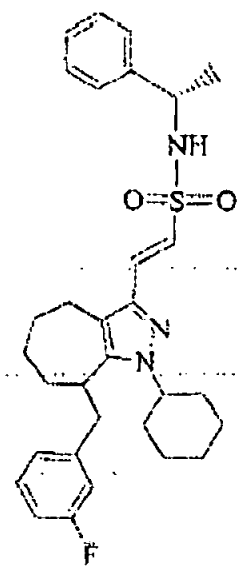
5



comp 73

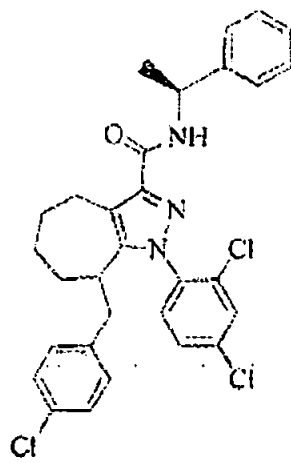


comp 74

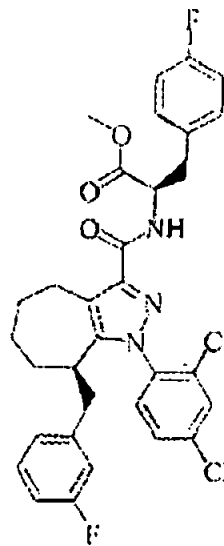


comp 75

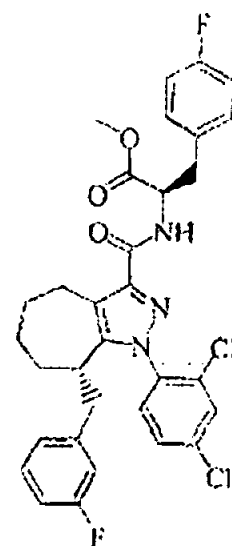
10



comp 76



comp 77

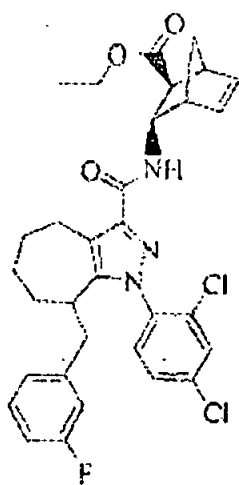


comp 78

15

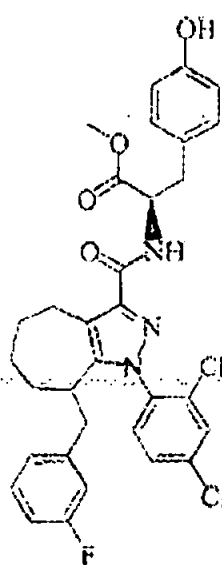
20

5

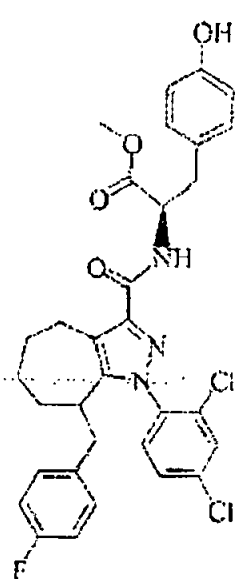


10

comp 79

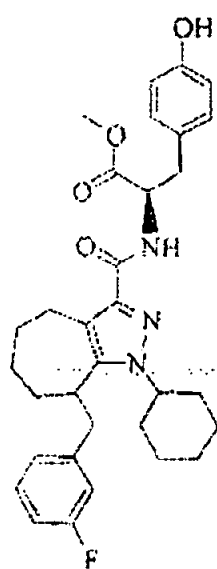


comp 80

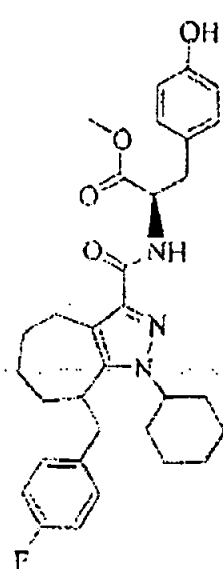


comp 81

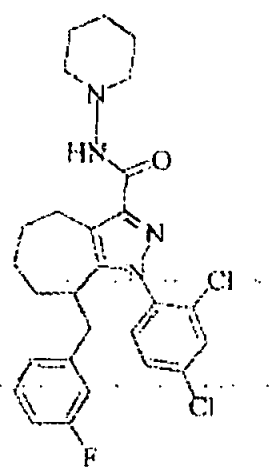
15



comp 82

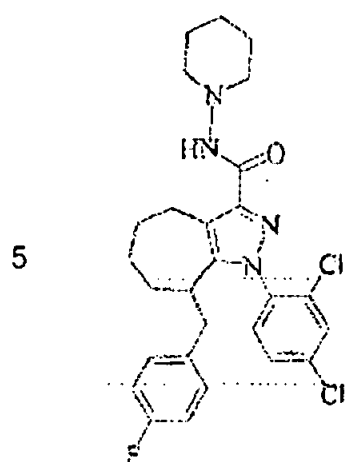


comp 83

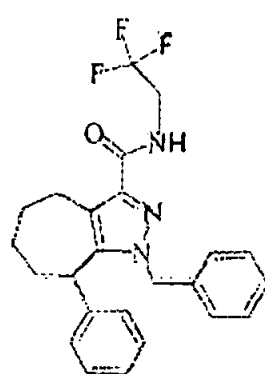


comp 84

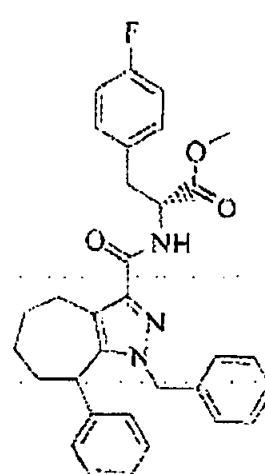
20



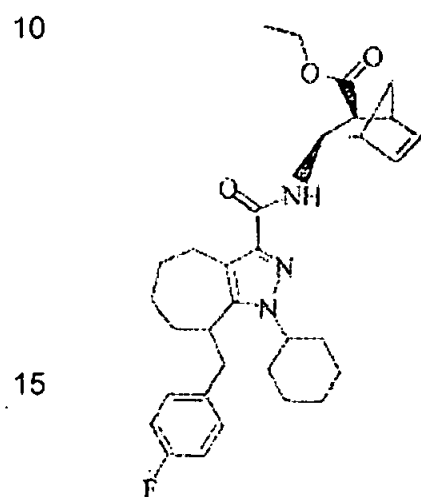
comp 85



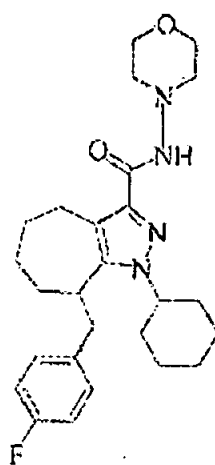
comp 86



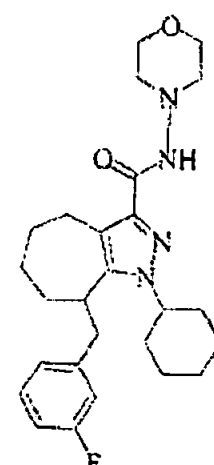
comp 87



comp 88



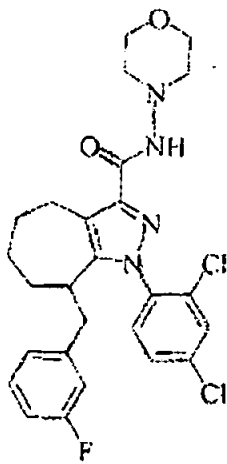
comp 89



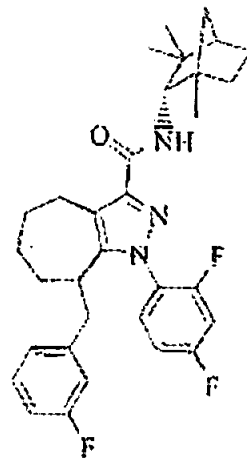
comp 90

20

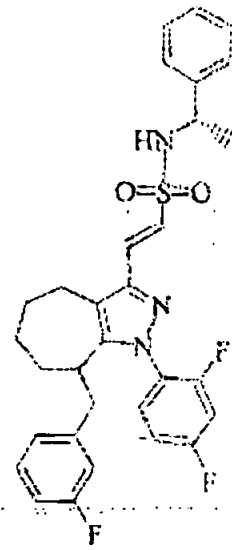
5



91

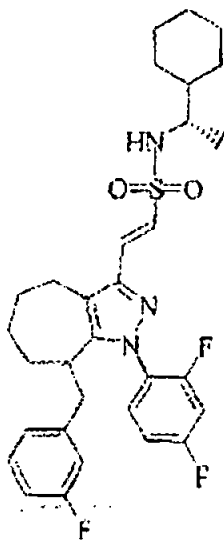


92

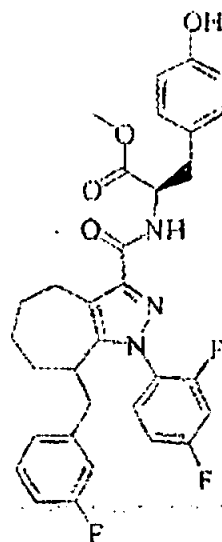


93

10



94

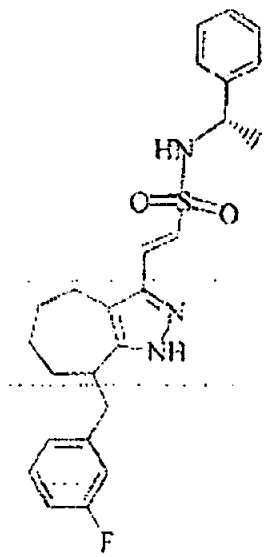


95

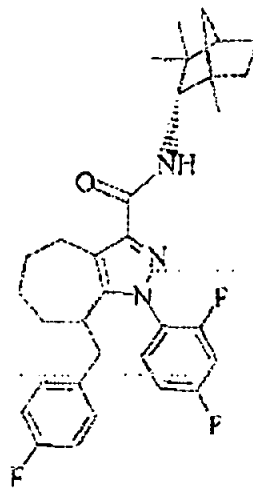
15

20

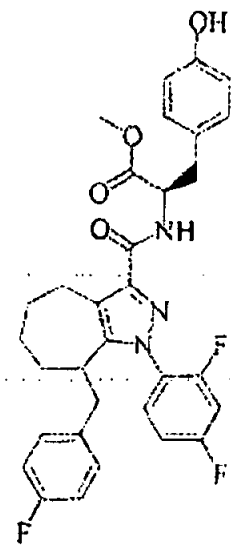
5



comp 96

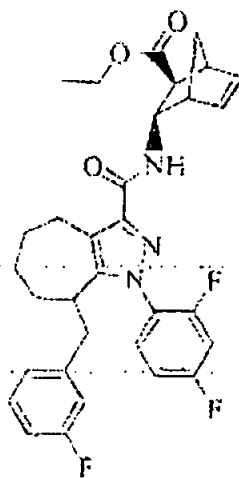


comp 97

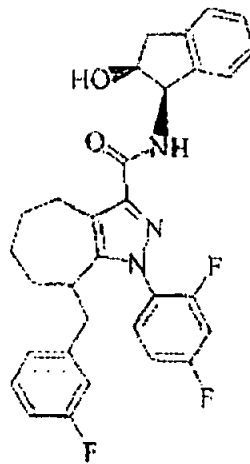


comp 98

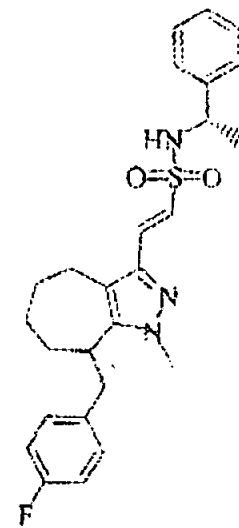
10



comp 99



comp 100

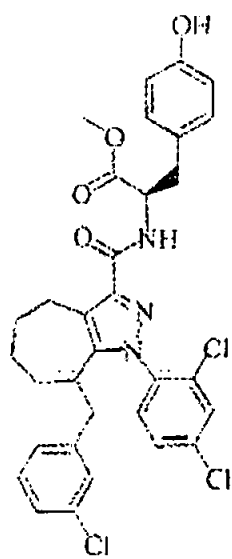


comp 101

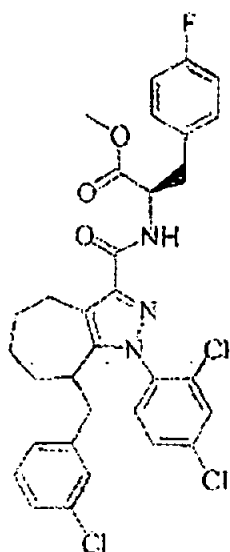
15

20

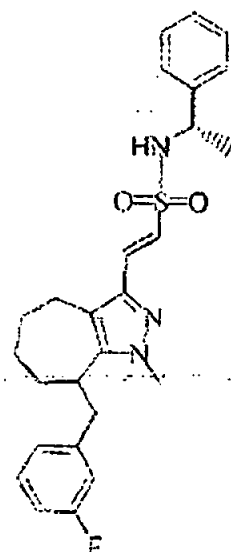
5



comp 102

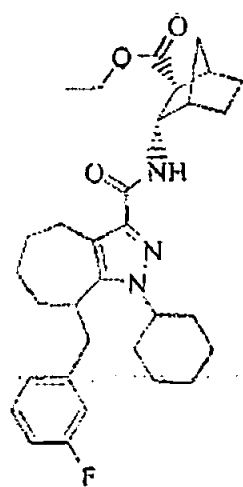


comp 103

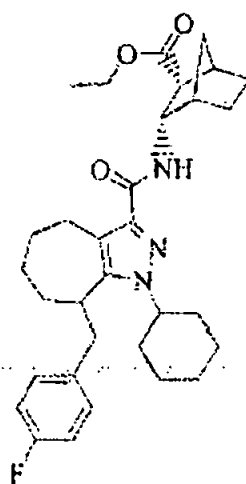


comp 104

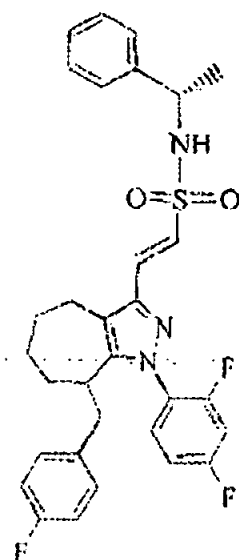
10



comp 105



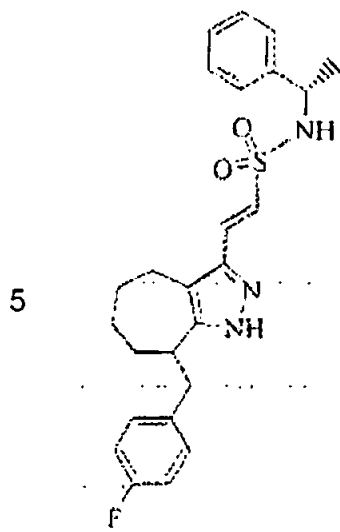
comp 106



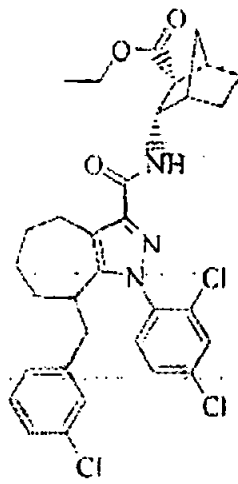
comp 107

20

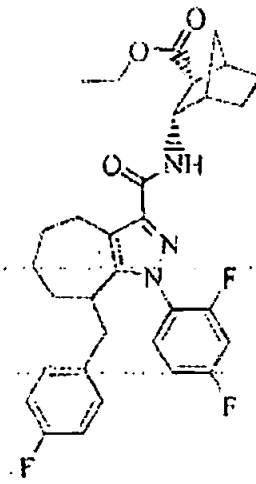
41



comp 108

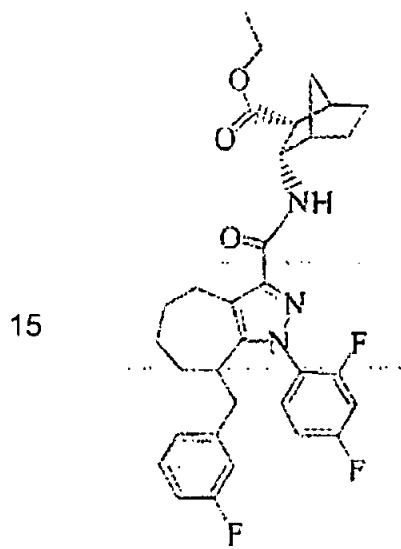


comp 109

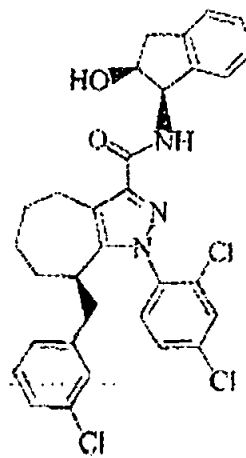


comp 110

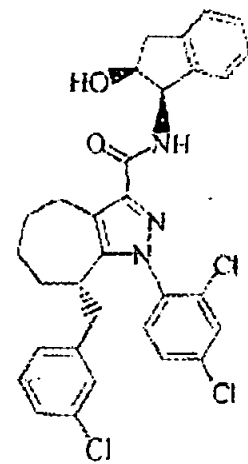
10



comp 111



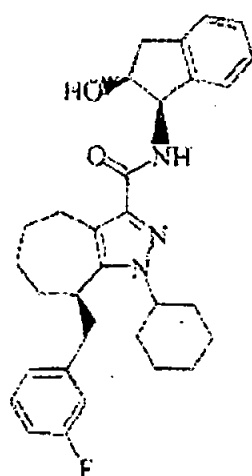
comp 112



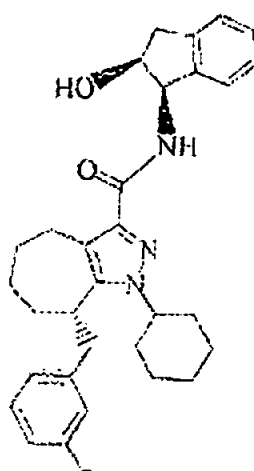
comp 113

20

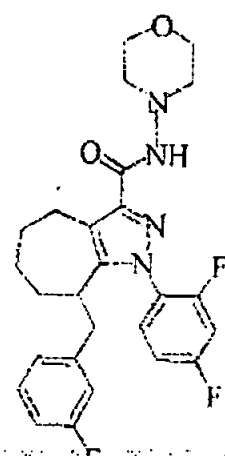
5



comp 114

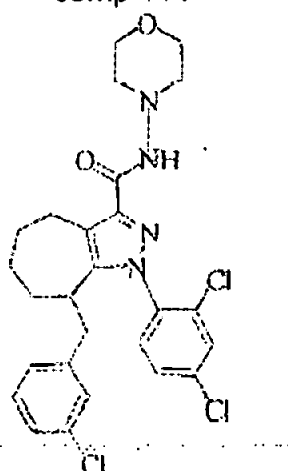


comp 115

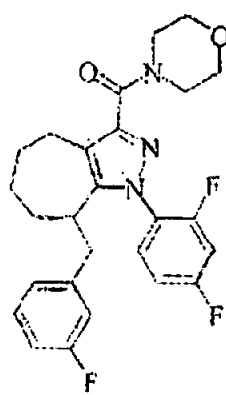


comp 116

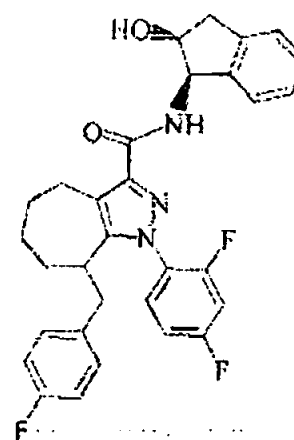
10



comp 117

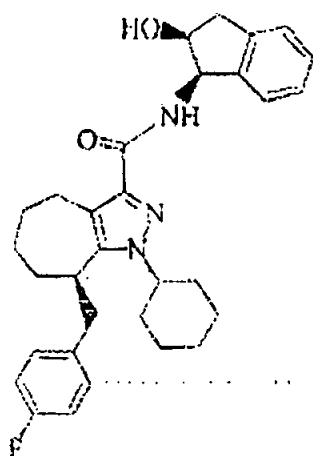


comp 118

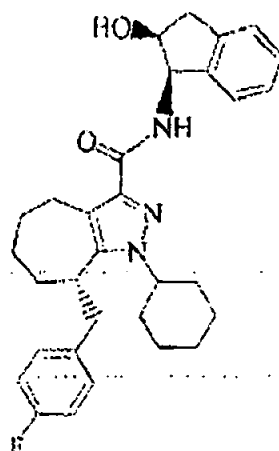


comp 119

15

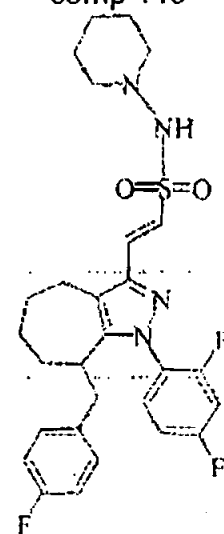


comp 120

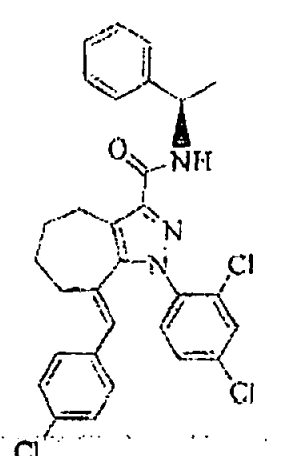
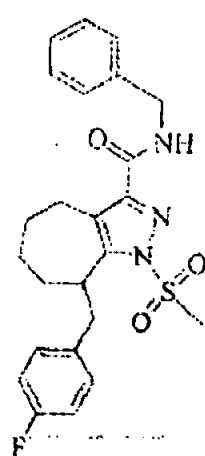
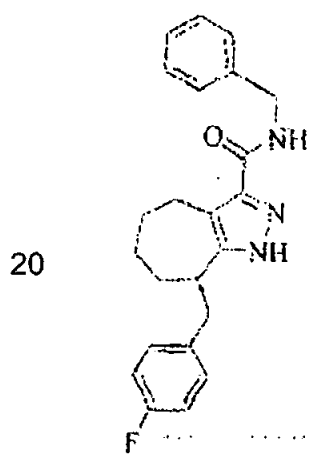
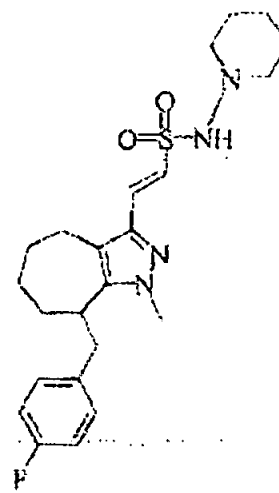
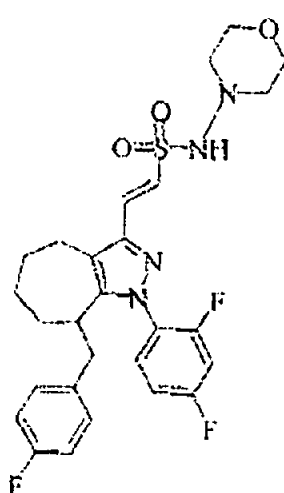
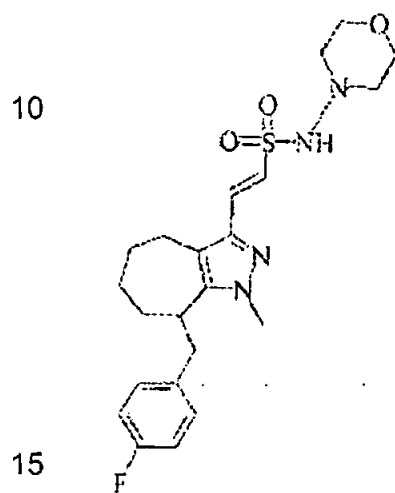
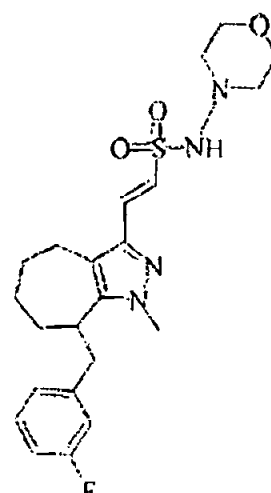
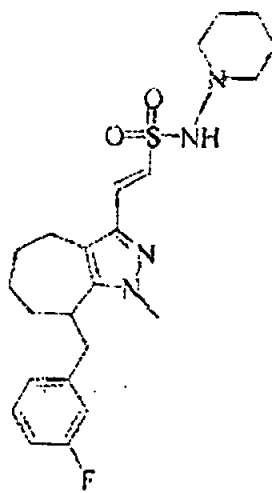
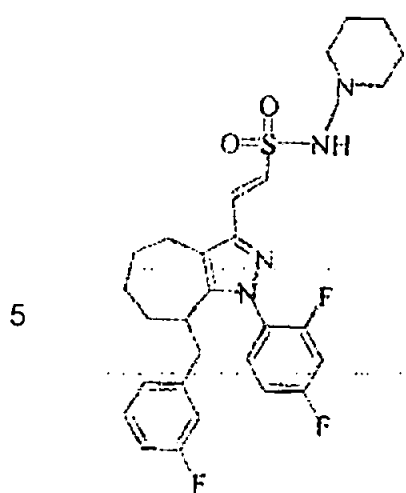


comp 121

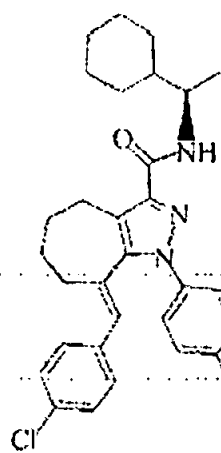
20



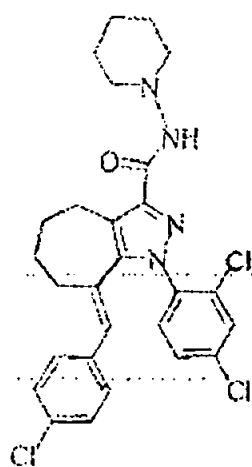
comp 122



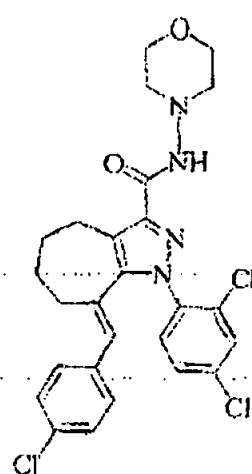
5



comp 132

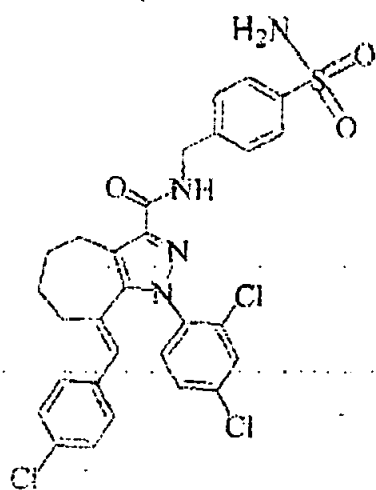


comp 133

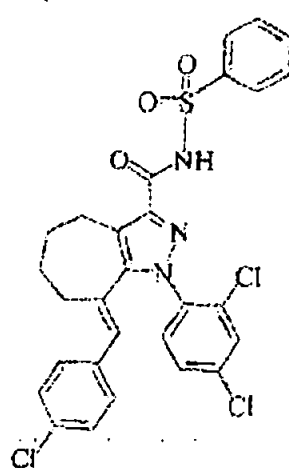


comp 134

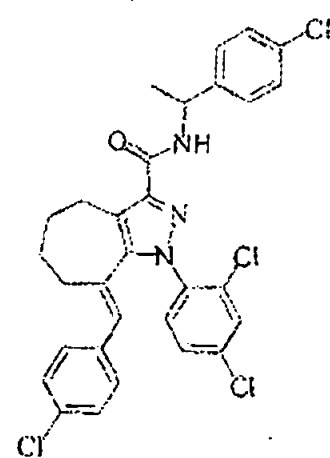
10



comp 135

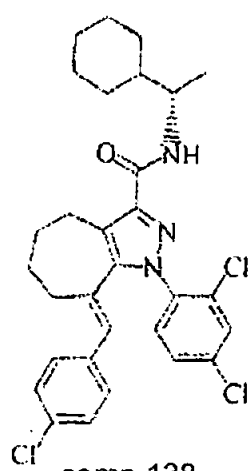


comp 136

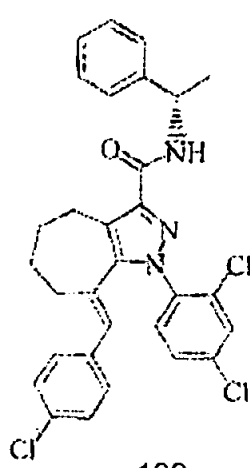


comp 137

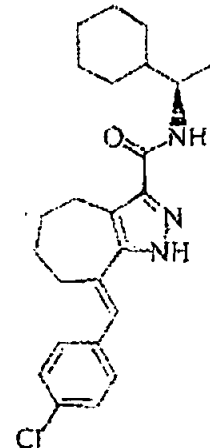
15



comp 138



comp 139

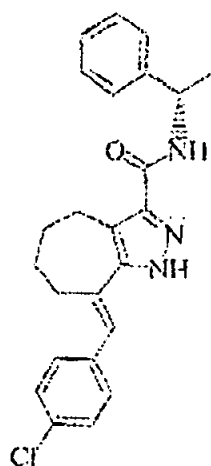


comp 140

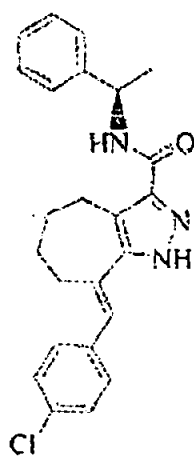
20

45

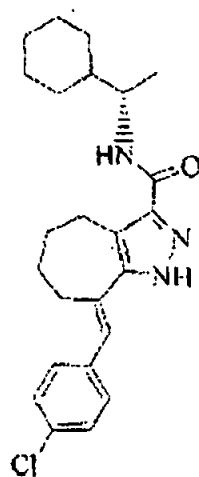
5



comp 141

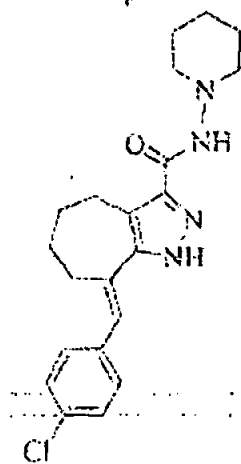


comp 142

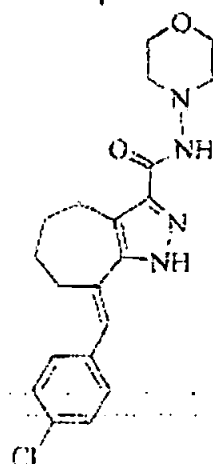


comp 143

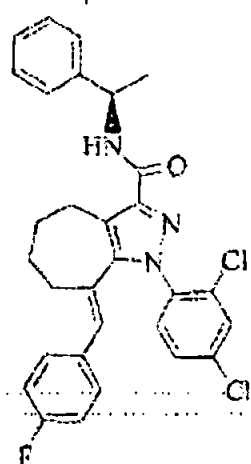
10



comp 144

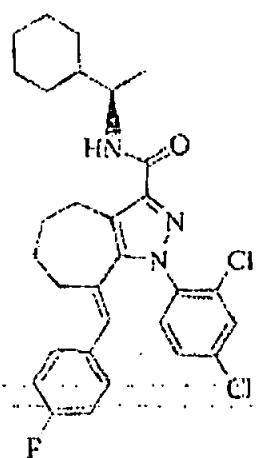


comp 145

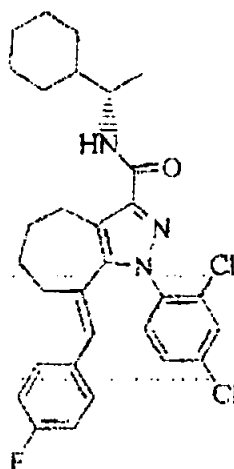


comp 146

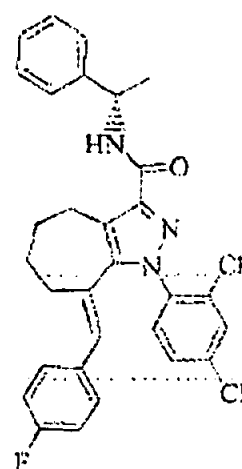
15



comp 147



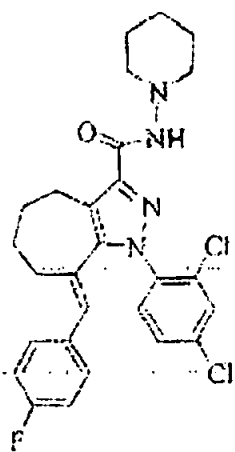
comp 148



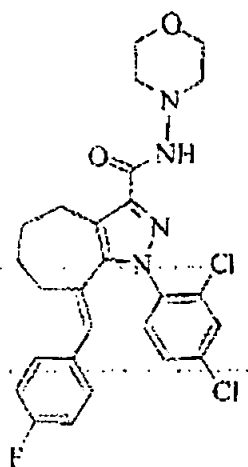
comp 149

20

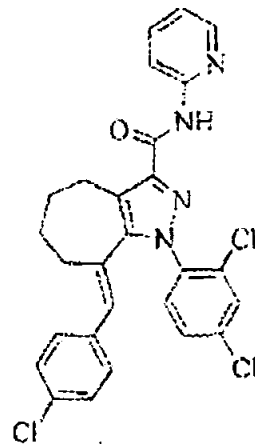
5



comp 150

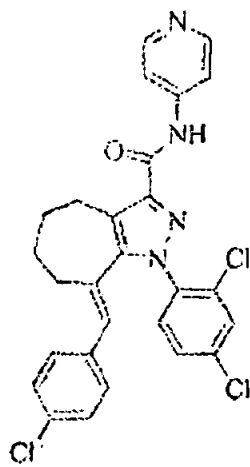


comp 151

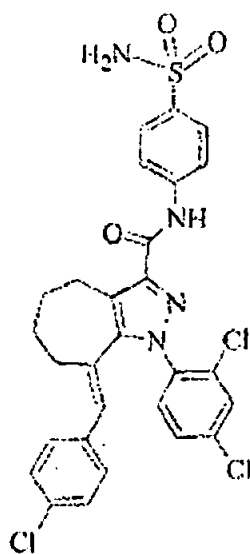


comp 152

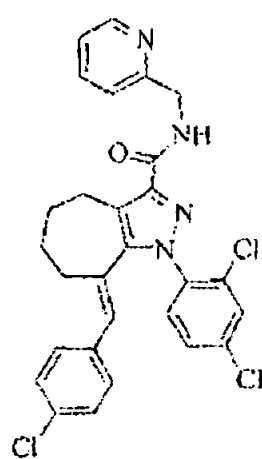
10



comp 153



comp 154



comp 155

20



comp 156



comp 157

comp 158

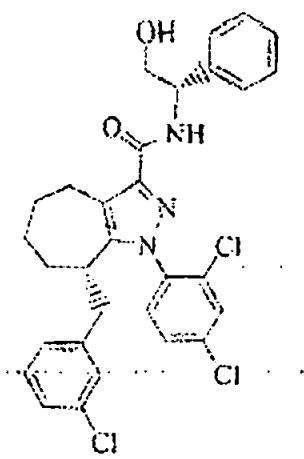


comp 159

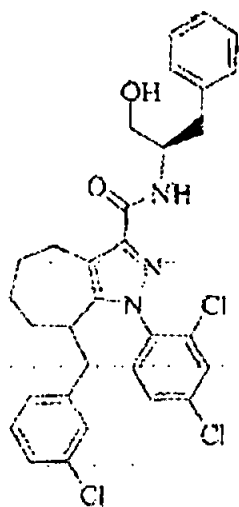
comp 160

comp 161

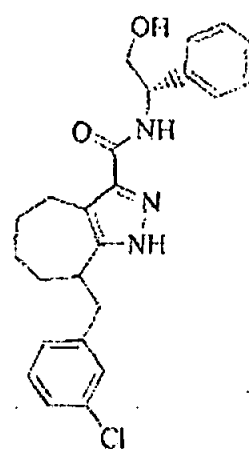
5



comp 162

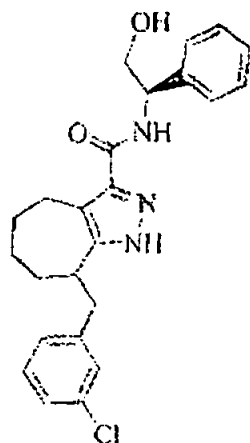


comp 163

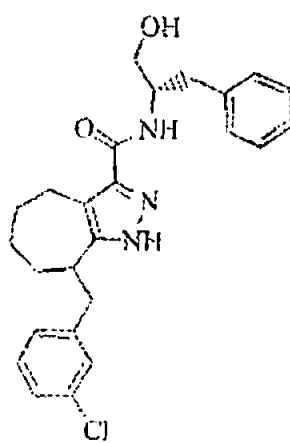


comp 164

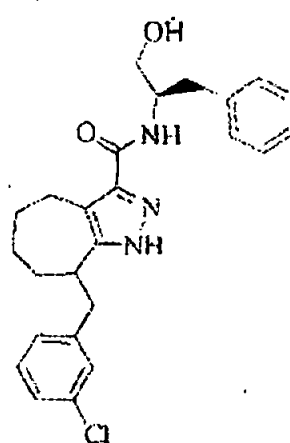
10



comp 165

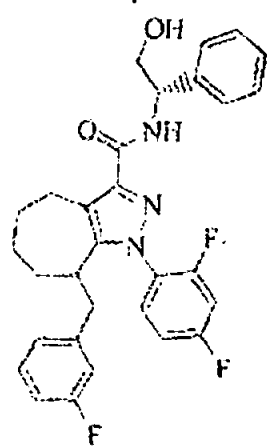


comp 166

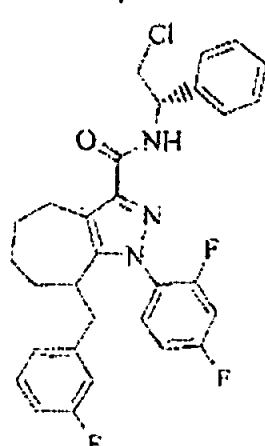


comp 167

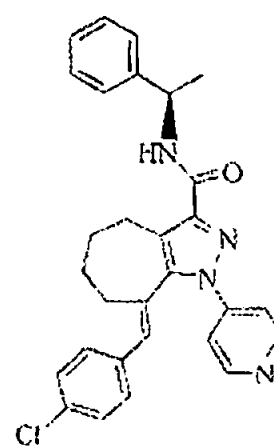
15



comp 168



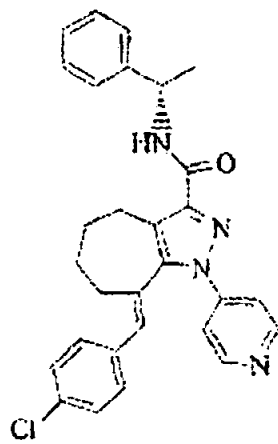
comp 169



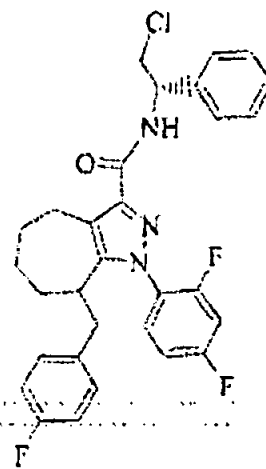
comp 170

20

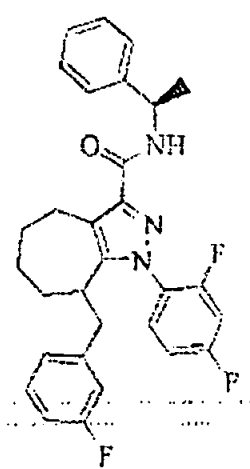
5



comp 171

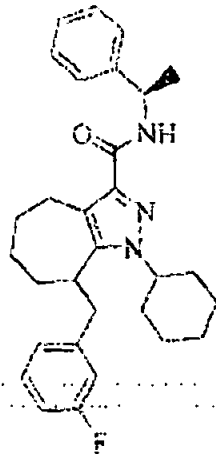


comp 172

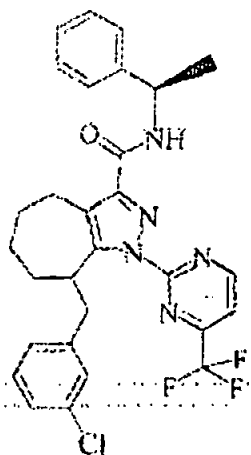


comp 173

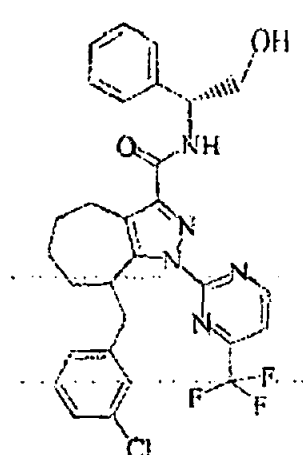
10



comp 174

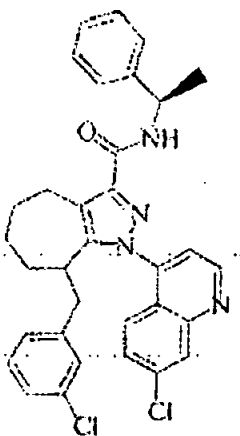


comp 175

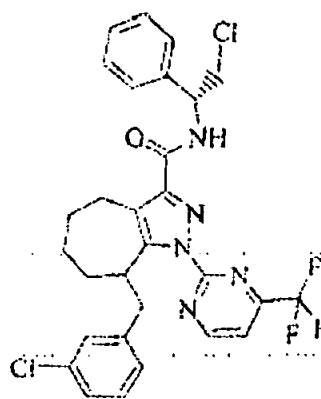


comp 176

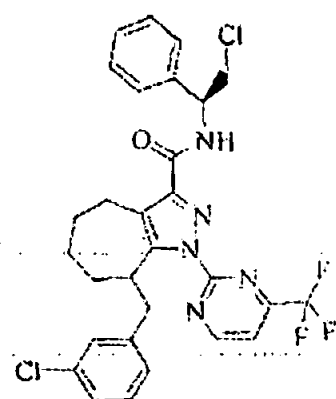
15



comp 177



comp 178

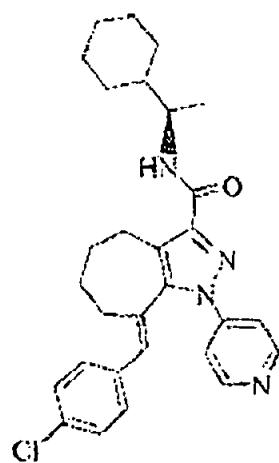


comp 179

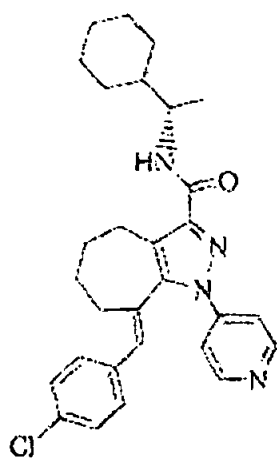
20

5

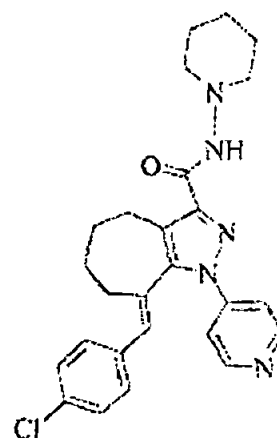
5



comp 180

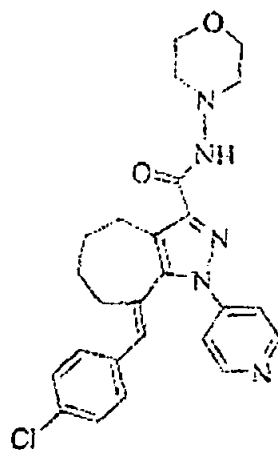


comp 181

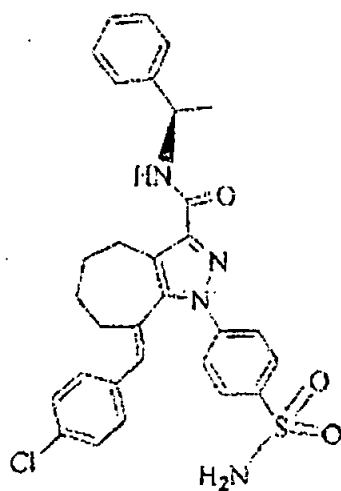


comp 182

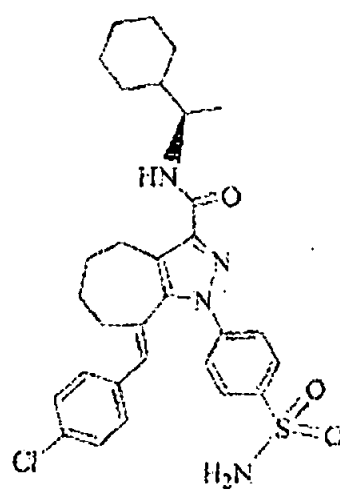
10



comp 183

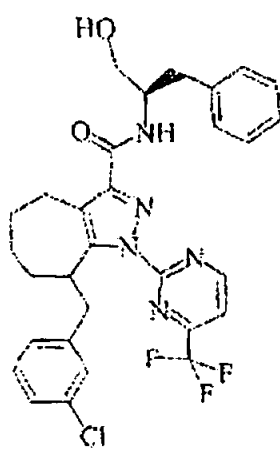


comp 184

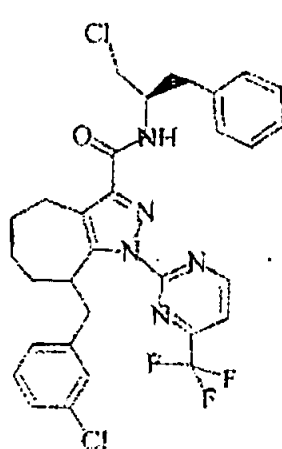


comp 185

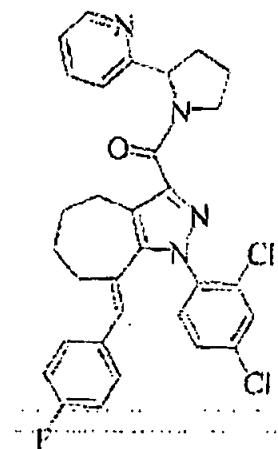
20



comp 186

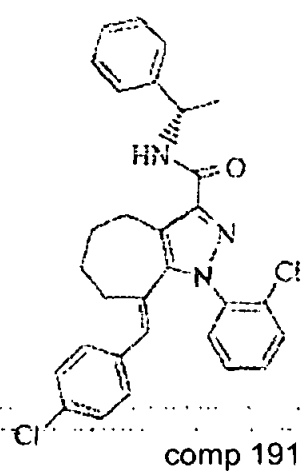
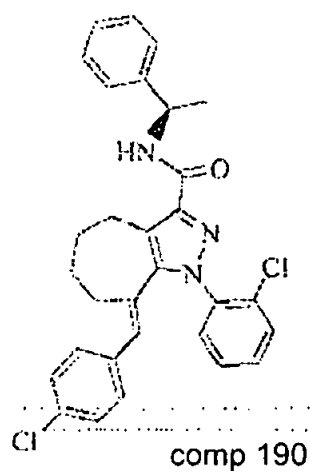
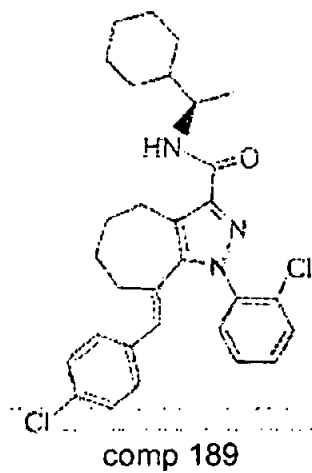


comp 187

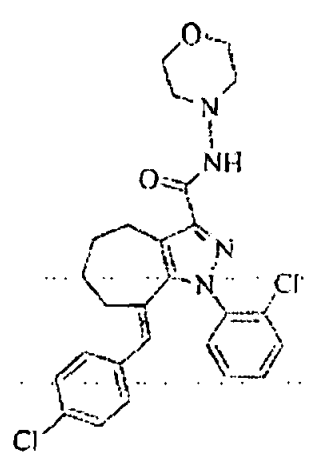
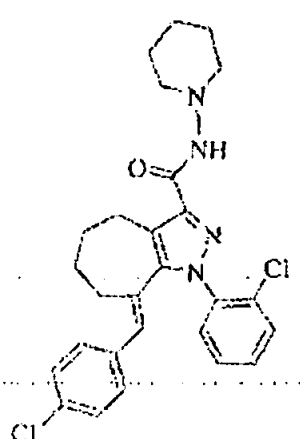
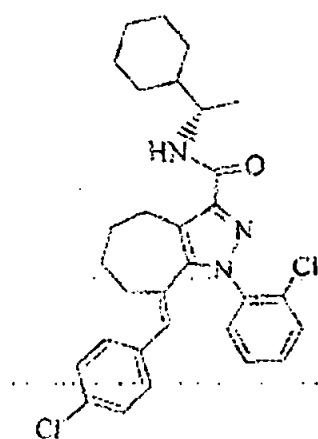


comp 188

5



10



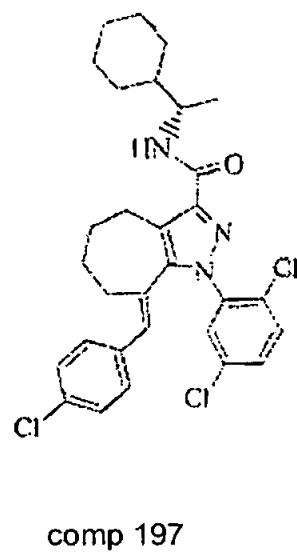
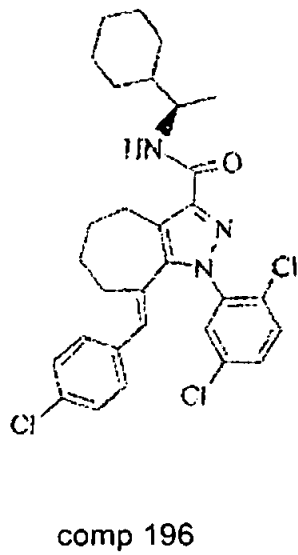
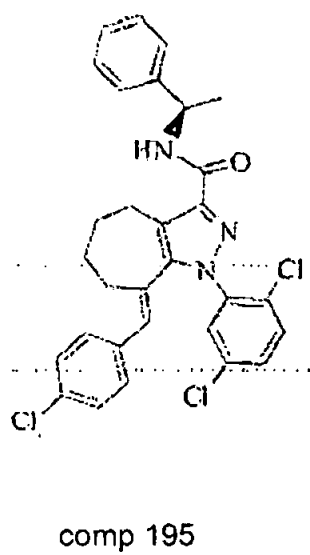
15

comp 192

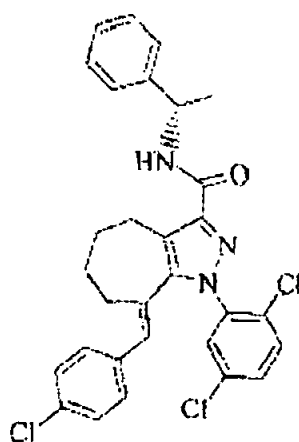
comp 193

comp 194

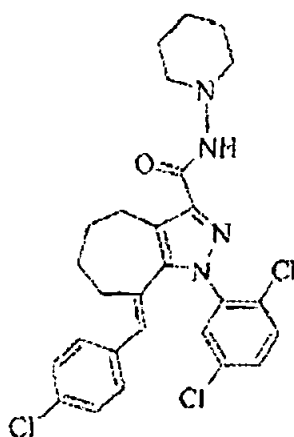
20



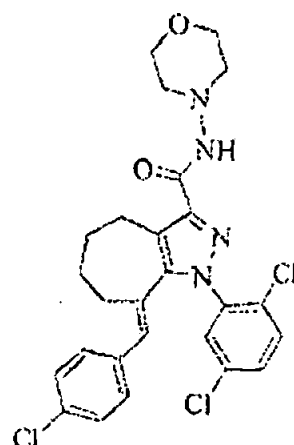
5



comp 198

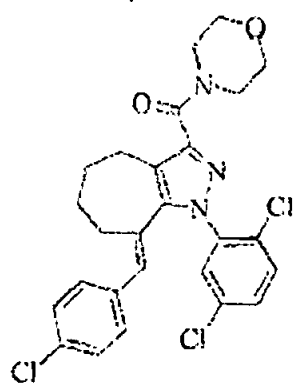


comp 199

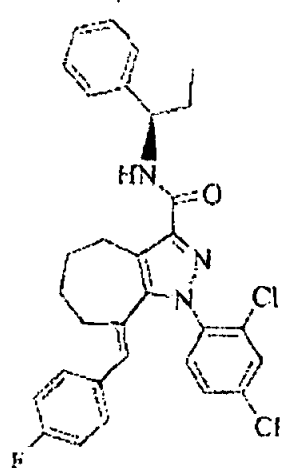


comp 200

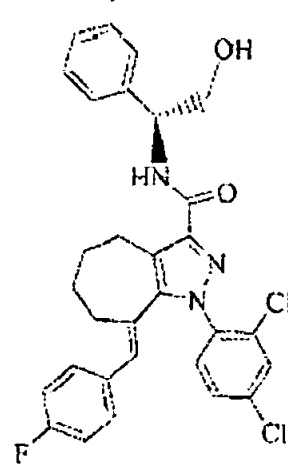
10



comp 201

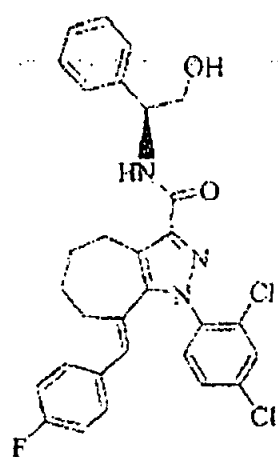


comp 202

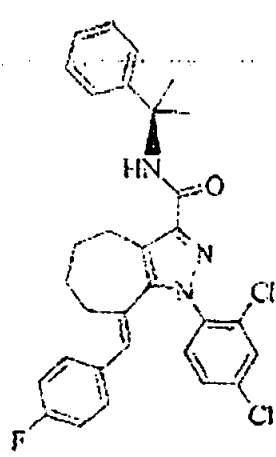


comp 203

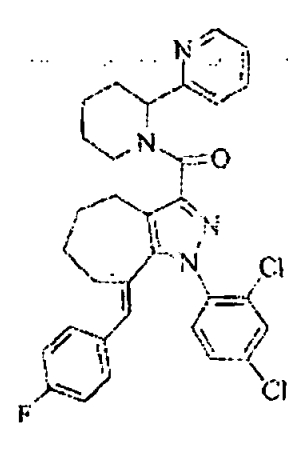
15



comp 204



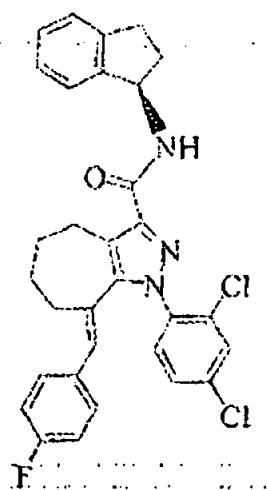
comp 205



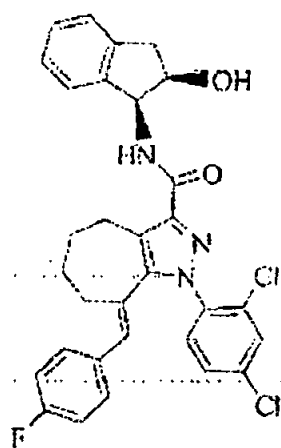
comp 206

20

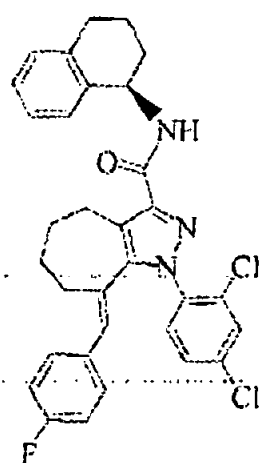
5



comp 207

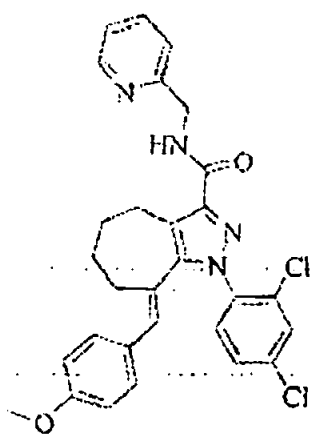


comp 208

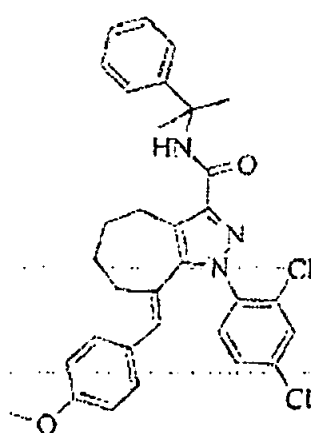


comp 209

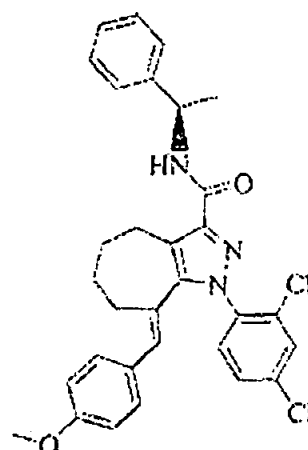
10



comp 210

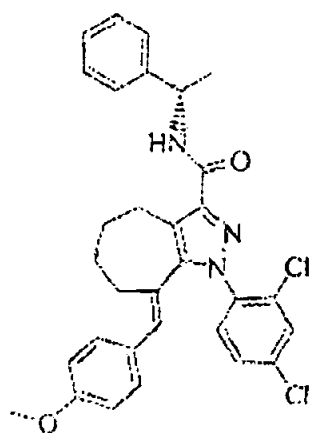


comp 211

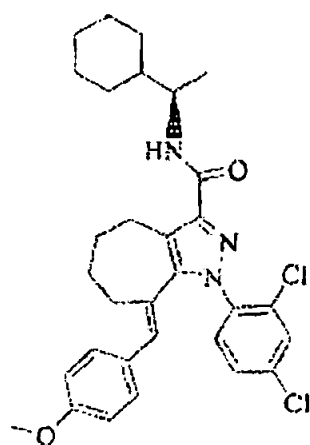


comp 212

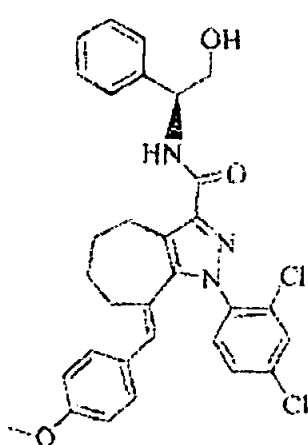
15



comp 213



comp 214

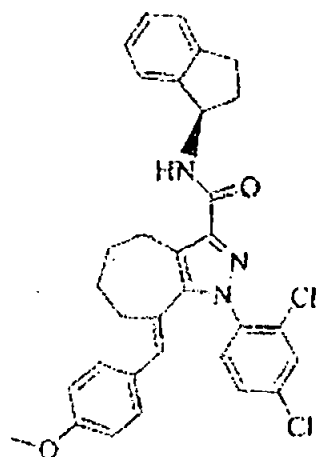


comp 215

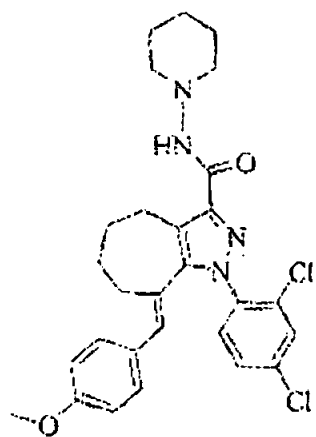
20

55

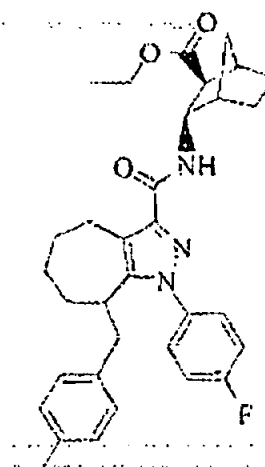
5



comp 216

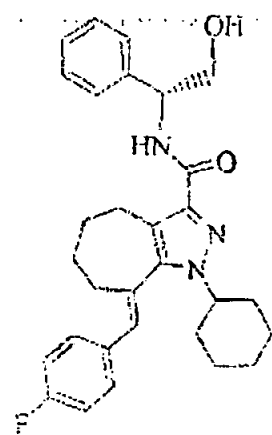


comp 217

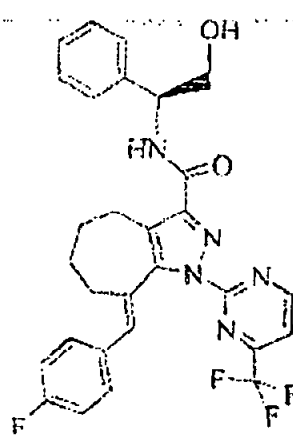


comp 218

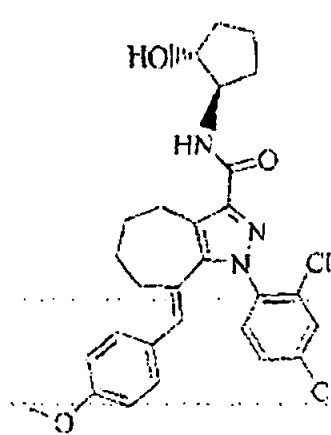
10



comp 219

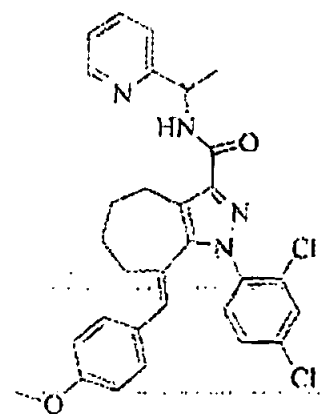


comp 220

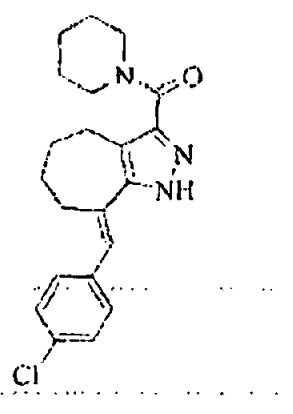


comp 221

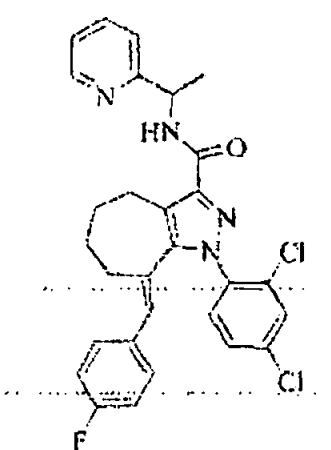
20



comp 222

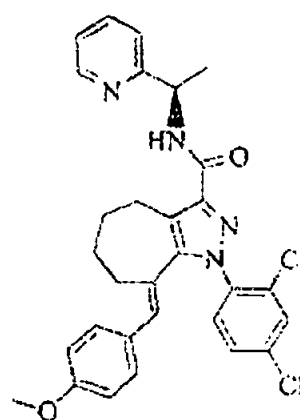
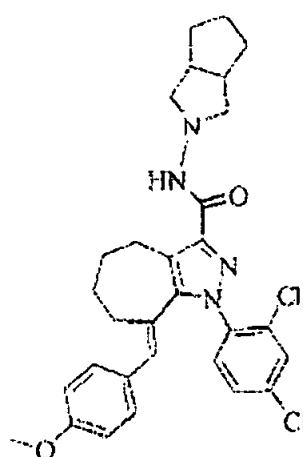
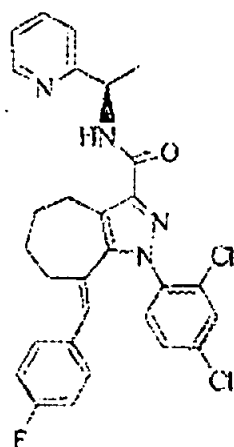


comp 223



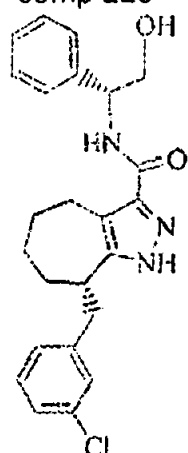
comp 224

5

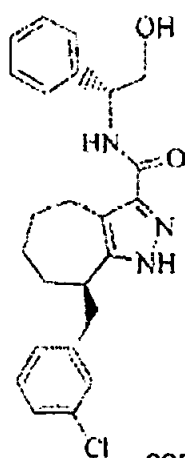


10

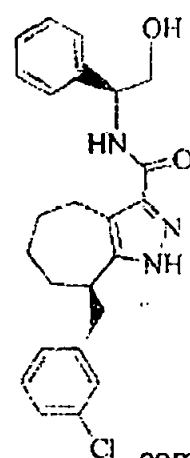
comp 225



comp 226

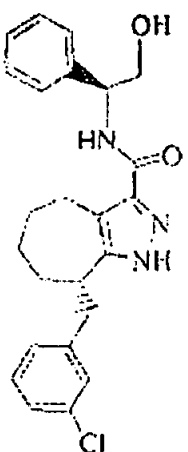


comp 227

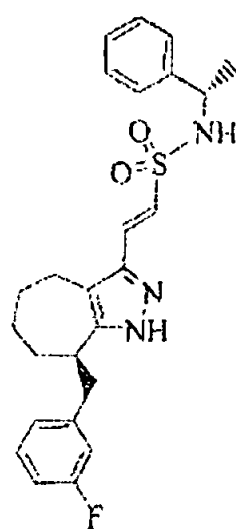


15

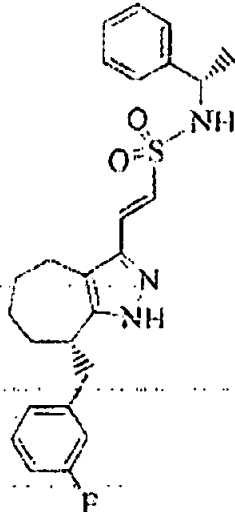
comp 228



comp 229



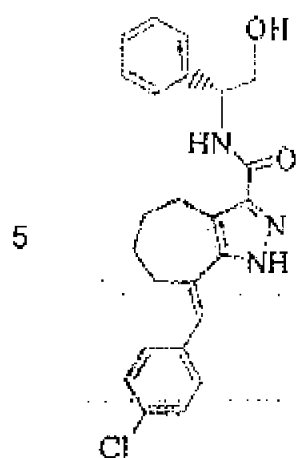
comp 230



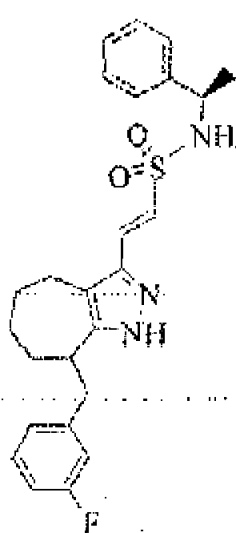
20

52

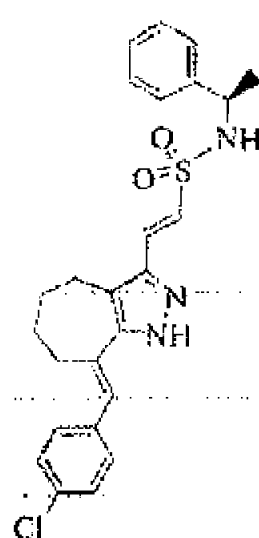
comp 231



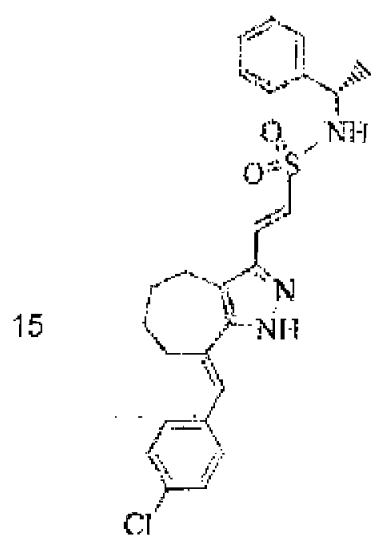
comp 232



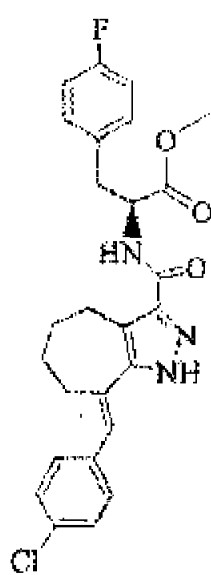
comp 233



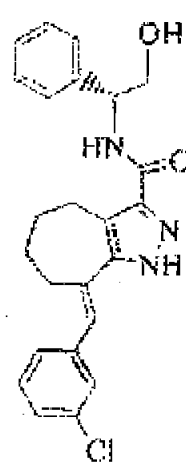
comp 234



comp 235



comp 236



Comp 237

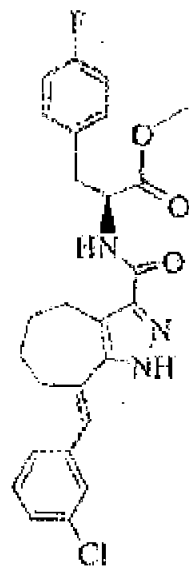
comp 238

comp 239

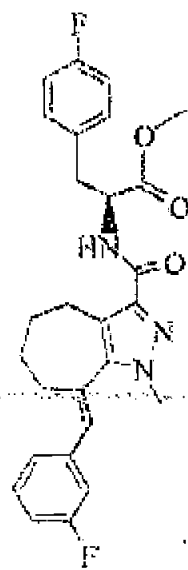
20

58

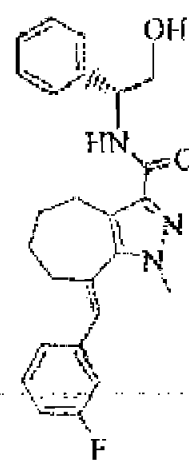
5



comp 240

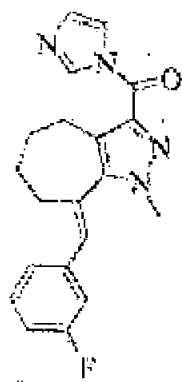


comp 241

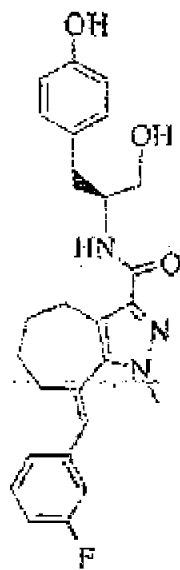


comp 242

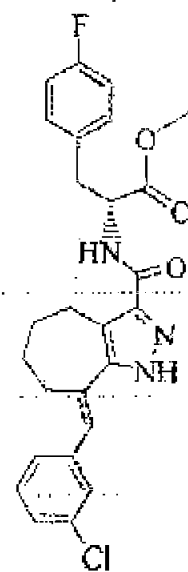
10



comp 243



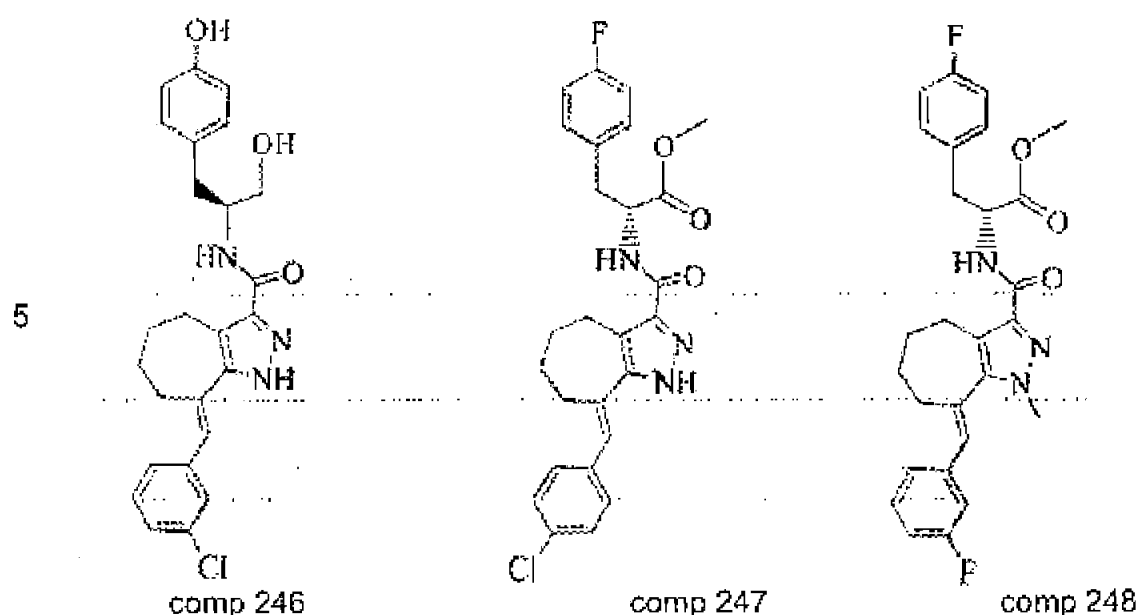
comp 244



comp 245

15

20



Definiciones

Como se usa aquí, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena ramificada o recta saturada de hasta 10 átomos de carbono. Alquilo típicamente incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y lo similar.

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

El término "alquileno" se refiere a un grupo de enlace hidrocarburo monovalente de cadena ramificada o recta, saturado de hasta 10

60

átomos de carbono. Con lo cual el grupo de enlace se deriva por medio de la remoción de un átomo de hidrógeno cada uno de dos átomos de carbono.

Alquileno normalmente incluye, pero no se limita a, metileno, etileno, propileno, isopropileno, n-butileno, t-butileno, pentileno, hexileno, heptileno y

5 lo similar. El término "alquileno inferior" se refiere a un grupo de enlace de alquileno de hasta 4 átomos de carbono. El punto de unión puede ser en cualquier o átomo de carbono alquileno o alquileno inferior y, cuando variables sustituyentes y sustituidas adicionalmente se pueden colocar en cualquier átomo de carbono.

10 El término "alquilideno" se refiere a un grupo de enlace alquileno de 1 a 10 átomos de carbono que tienen al menos un enlace doble formado entre dos átomos de carbono de adyacentes, en donde el enlace doble se deriva por la remoción de un átomo de hidrógeno cada uno de los dos átomos de carbono. Los átomos se pueden orientar alrededor del doble enlace en
15 cualquiera de la transformación cis (E) o trans (Z). alquilideno incluye típicamente, pero no se limita a, metilideno, vinilideno, propilideno, isopropilideno, metalileno, alilideno (2-propenilideno), crotileno (2-butenileno), prenileno (3-metil-2-butenileno) y lo similar. El término "alquilideno inferior" se refiere a un radical o grupo de enlace de 1 a 4 átomos de carbono. El punto de
20 unión puede estar en cualquier átomo de carbono de alquilideno o alquilideno inferior y, cuando las variables sustituyentes y sustituidos adicionalmente se pueden colocar en cualquier átomo de carbono.

El término "alcoxi" se refiere a un radical alquilo, alquileno o

alquilideno de hasta 10 átomos de carbono unido vía un átomo de oxígeno, con lo cual el punto de unión se forma por la remoción del átomo de hidrógeno de un sustituyente hidróxido en un radical de origen.

El término "alcoxi inferior" se refiere a un radical alquilo, alquileo
5 o alquilideno de hasta 4 átomos de carbono. Alcoxi inferior típicamente incluye, pero no se limita a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y lo similar. Cuando las variables sustituyentes y sustituidas adicionalmente se puede colocar en cualquier átomo de carbono de alcoxi.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical del sistema de
10 anillo de hidrocarburo policíclico, monocíclico saturado o parcialmente insaturado o con puente o grupo de enlace. Un anillo de 3 a 20 átomos de carbono se puede designar por cicloalquilo de C_{3-20} ; un anillo de 3 a 12 átomos de carbono se puede designar por cicloalquilo de C_{3-12} , un anillo de 3 a 8 átomos de carbono se puede designar por cicloalquilo de C_{3-8} y lo similar.

15 Cicloalquilo típicamente incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, indanilo, indenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalenilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidro-benzociclooctenilo, fluorenilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo,
20 biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octenilo, biciclo[3.2.1]octenilo, adamantanilo, octahidro-4,7-metano-1H-indenilo, octahidro-2,5-metano-pentalenilo (también referido como hexahidro-2,5-metano-pentalenilo) y lo similar. Cuando las variables

sustituyentes y sustituidos adicionalmente se pueden colocar en cualquier átomo de carbono del anillo.

El término "heterociclilo" significa un radical del sistema de anillo de hidrocarburo policíclico, monocíclico parcialmente insaturado o insaturado, saturado o con puente o grupo de enlace, en donde al menos un átomo de carbono del anillo se ha reemplazado con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S. Un sistema de anillo heterociclilo incluye adicionalmente un sistema de anillo que tiene hasta 4 miembros de anillo del átomo de nitrógeno o un sistema de anillo que tiene de 0 a 3 miembros del anillo del átomo de nitrógeno y 1 miembro del anillo de átomo de oxígeno o azufre. Cuando se permite por las valencias disponibles, hasta dos miembros del anillo adyacente puede ser un heteroátomo, en donde un heteroátomo es nitrógeno y el otro se selecciona de N, O o S. Un radical heterociclilo se deriva por la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo de carbono sencillo o nitrógeno. Un grupo de enlace heterociclilo se deriva por la remoción de dos átomos de hidrógeno cada uno de cualquiera de los átomos del anillo de carbono o nitrógeno.

Heterociclilo normalmente incluye, pero no se limita a, furilo, tienilo, 2H-pirrol, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2-imidazolinilo (también referido como 4,5-dihidro-1H-imidazolil), imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, 2H-pirano, 4H-pirano, piridinilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo,

tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, azepanilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalzinilo, quinazolinilo, 5 quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, quinuclidinilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, 1,3-benzodioxolilo (también conocido como 1,3-metilenodioxifenil), 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo (también conocido como 1,4-etilenodioxifenil), benzo-dihidro-furilo, benzo-tetrahidro-piranilo, benzo-dihidro-tienilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta(b)tienilo, 5,6,7-trihidro-4H-ciclohexa(b)tienilo, 5,6-10 dihidro-4H-ciclopenta(b)tienilo, hexahidro-ciclopenta[c]pirrolilo, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 8-aza- biciclo[3.2.1]octilo, 7-oxa-biciclo[2.2.1]heptilo y lo similar.

El término "arilo" se refiere a un radical del sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o policíclico de electrones π conjugado e insaturado 15 o grupo de enlace de 6, 9, 10 o 14 átomos de carbono. Un grupo de enlace amileno se deriva por medio de la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo de carbono sencillo. Un grupo de enlace amileno se deriva por medio de la remoción de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de anillo de carbono. Arilo típicamente incluye, pero no se limita a, fenilo, naftalenilo, 20 azúleno, antracenilo y lo similar.

El término "alquilsulfonilamino" se refiere a un grupo de enlace de la fórmula $\text{alquil-SO}_2\text{NH-}$.

El término "alquilcarbamoilo" se refiere a un grupo de enlace de

la fórmula -alquil-C(O)NH-.

El término "amino" se refiere a un radical de fórmula -NH_2 o un grupo de enlace de la fórmula -NH- .

El término "aminosulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula -
5 SO_2NH_2 .

El término "arilalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -O-
alquil-arilo.

El término "ariloxi" se refiere a un radical de la fórmula -O-arilo.

El término "carbamoilo" se refiere a un radical de la fórmula -
10 C(O)NH_2 .

El término "carbamoilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula
-C(O)NH-alquilo o -C(O)N(alquil) $_2$.

El término "carbonilalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -
C(O)O-alquil.

El término "carboxi" se refiere a un radical de la fórmula -COOH
15 o $\text{-CO}_2\text{H}$.

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

El término "alquil-amino inferior" se refiere a un radical de la
20 fórmula -NH-alquilo o -N(alquil)_2 .

El término "alquil-aminosulfonilo" se refiere a un radical de la
fórmula $\text{-SO}_2\text{NH-alquilo}$ o $\text{-SO}_2\text{N(alquil)}_2$.

El término "alquil-sulfonilo inferior" se refiere a un radical de la

65

fórmula $-\text{SO}_2\text{-alquilo}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})_2$.

El término "sustituido" se refiere a uno o más átomos de hidrógeno en una molécula central se han reemplazado con uno o más radicales o grupos de enlace, en donde el grupo de enlace, por definición
5 también se sustituye adicionalmente. La capacidad de un radical particular o grupo de enlace para reemplazar un átomo de hidrógeno es esperada de manera óptima por una persona con experiencia en la técnica para que resulte en una molécula central químicamente estable.

El término "dependientemente seleccionado" se refiere a que una
10 o más variables sustituyentes están presentes en una combinación especificada (por ejemplo, grupos de sustituyentes que aparecen normalmente en una lista tabular).

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

Formas farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para usarse en
20 medicinas, las "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de esta invención se refiere a formas de sal ácida/aniónica o básica/catiónica no tóxicas.

Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta

invención incluyen sales de adición de ácido las cuales pueden, por ejemplo, formarse por mezclado de una solución del compuesto de acuerdo a la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido maleico, 5 ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

Además cuando los compuestos de la presente invención portan un radical ácido, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen un metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metal 10 alcalinotérreo, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario. De este modo, sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen lo siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, camsilato (o canforsulfonato), carbonato, 15 cloruro, clavulanato, citrato, di-clorhidrato, edetato, fumarato, gluconato, glutamato, hidrabamina, hidrobromina, clorhidrato, yoduro, isotionato, lactato, malato, maleato, mandelato, mesilato, nitrato, oleato, pamoato, palmitato, fosfato/difosfato, salicilato, estearato, sulfato, succinato, tartrato, tosilato.

La presente invención incluye dentro de su alcance pro-fármacos 20 y metabolitos de los compuestos de esta invención. En general, dichos pro-fármacos y metabolitos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en un compuesto activo.

De este modo, en los métodos de tratamiento de la presente

invención, el término "administración" incluye los medios de tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad descritos en la presente invención con un compuesto específicamente descrito o un compuesto, o pro-fármaco o metabolito del mismo, que puede incluirse
5 obviamente dentro del alcance de la invención aunque no describa específicamente para ciertos compuestos presentes.

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

El término "metabolito" se refiere a una forma farmacéuticamente aceptable de un derivado metabólico de un compuesto de la invención (o una
20 sal del mismo), en donde el derivado es un componente relativamente menos activo del compuesto que contribuye a actividad biológica terapéutica después de hacerse disponible *in vivo*.

La presente invención contempla 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 difiere en propiedades físicas y/o químicas. Dichas sustancias tienen el mismo número y tipo de átomos pero difieren en estructura. La diferencia estructural puede estar en
5 constitución (isómeros geométricos) o en una capacidad girar el plano de luz polarizada (estereoisómeros).

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difiere en el ordenamiento de sus átomos en el espacio. Enantiómeros y diastereómeros son estereoisómeros en donde un átomo de
10 carbono asimétricamente sustituido actúa como un central quiral. El término "quiral" se refiere a una molécula que no se puede sobreponer en su imagen de espejo, implicando la ausencia de un eje y un plano o centro de simetría. El término "enantiómero" se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes de espejo de cada uno otro y no se pueden sobreponer. El
15 término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no se relacionan como imágenes de espejo. Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de un o unos átomos de carbono. Los símbolos "R*" y "S*" denotan la configuración relativa de sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quiral.

20 El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a un compuesto de cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde el compuesto está libre de actividad óptica. El término "actividad óptica" se refiere al grado al cual una molécula quiral o mezcla no racémica de

moléculas quirales gira el plano de luz polarizada.

El término "isómero geométrico" se refiere a isómeros que difieren en la orientación de átomos sustituyentes en relación a un enlace doble carbono-carbono, a un anillo cicloalquilo o a un sistema bicíclico con puente. Los átomos sustituyentes (diferentes de H) en cada lado de un enlace

5 doble carbono-carbono puede estar en una configuración E o Z. En la configuración "E" (lado opuesto) o "silla", los sustituyentes están en lados opuestos en relación al doble enlace carbono-carbono; en la configuración "Z" (mismo lado) o "bote", los sustituyentes están orientados en el mismo lado en

10 relación al doble enlace carbono-carbono. Los átomos sustituyentes (diferentes de H) unidos a un anillo carbocíclico pueden estar en una configuración cis o trans. En la configuración "cis", los sustituyentes están en el mismo lado en relación al plano del anillo; en la configuración "trans", los sustituyentes están en lados opuestos en relación al plano del anillo.

15 Compuestos que tienen una mezcla de especies "cis" y "trans" se designan "cis/trans". Los átomos sustituyentes (diferentes de H) unidos a un sistema bicíclico con puente pueden estar en una configuración "endo" o "exo". En la configuración "endo", los sustituyentes unidos a un punto de puente (no a un

20 cabezal de puente) hacia el más largo de los dos puentes restantes; en la configuración "exo", los sustituyentes unidos a un punto de puente hacia el más pequeño de los dos puentes restantes.

Se debe entender que varios estereoisómeros, isómeros geométricos y sus mezclas usados para preparar compuestos de la presente

invención o son comercialmente disponibles, se pueden preparar de manera sintética de materiales de inicio comercialmente disponibles o se pueden preparar como mezclas isoméricas y entonces obtenerse como isómeros resueltos usando técnicas bien conocidas por aquellos con experiencia en la
5 técnica.

Los descriptores isoméricos "R," "S," "S*," "R*," "E," "Z," "cis," "trans," "exo" y "endo" se usan como se describe aquí para indicar configuración o configuraciones atómicas en relación a una molécula central y pretenden usarse como se define en la literatura (IUPAC Recommendations
10 for Fundamental Stereochemistry (Section E), Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30).

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como isómeros individuales por síntesis específica de isómero o resolverse de una mezcla isomérica. Técnicas de resolución convencionales incluyen la
15 formación de la base libre de cada isómero de un par isomérico usando una sal ópticamente activa (seguido por la cristalización fraccional y regeneración de la base libre), formando un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico (seguido por separación cromatográfica y remoción del auxiliar quirál) o resolviendo una mezcla isomérica o de un material de inicio o
20 un producto final usando TLC preparativa (cromatografía de capa fina) o una columna de HPLC quirál.

Además, compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas polimorfa o amorfa y como tal pretenden incluirse en el alcance

28

de la invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y también pretenden incluirse dentro del alcance de esta invención.

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

Uso terapéutico

15 Los receptores cannabinoides CB1 y CB2 pertenecen a la familia del receptor acoplado a la proteína G (GPCR), una superfamilia de receptores con un patrón distintivo de siete dominios trans-membrana, que inhibe los canales de calcio tipo N y/o adenilato ciclasa para inhibir canales de calcio tipo Q.

20 Los receptores CB1 están presentes en el CNS, predominantemente expresados en regiones del cerebro asociadas con la memoria y movimiento tal como el hipocampo (almacenamiento de memoria), cerebelo (coordinación de función motriz, postura y balance), ganglios basales

72

(control de movimiento), hipotálamo (regulación térmica, liberación neuroendocrina, apetito), médula espinal (nocicepción), corteza cerebral (vómito) y regiones periféricas tales como órganos linfoides (inmunidad mediada por células e innata), células de músculo liso vascular (presión sanguínea), tracto gastrointestinal (anti-inflamatorio innato en el tracto y en el esófago, duodeno, yeyuno, íleon y colon, control de motilidad esofágica y gastrointestinal), células de músculo liso de pulmón (broncodilatación), cuerpo ciliar del ojo (presión intraocular).

Parece que los receptores CB2 son expresados de manera periférica primariamente en el tejido linfoides (inmunidad mediada por células e innata), terminales del nervio periférico (sistema nervioso periférico), células inmunes de bazo (modulación del sistema inmune) y retina (presión intraocular). ARNm CB2 se encuentra en el CNS en las células gránulo cerebelar (función motriz de coordinación).

Evidencia farmacológica y fisiológica también sugiere que pueden existir otros sub-tipos de receptores cannabinoides que han sido clonados y caracterizados.

Cuando parece que la activación o inhibición de un receptor CB media varios síndromes, trastornos o enfermedades, áreas potenciales de aplicación clínica incluyen, pero no se limitan a, control del apetito, regulación de metabolismo, diabetes, reducción de presión intra-ocular asociada con glaucoma, tratamiento de trastornos sociales y del humor, tratamiento de trastornos asociados con ataques, tratamiento de trastornos de abuso de

sustancias, entendimiento incrementado, cognición y memoria, control de contracción de órganos y espasmos musculares, tratamiento de trastornos del intestino, tratamiento de trastornos respiratorios, tratamiento de actividad motriz o trastornos del movimiento, tratamiento de trastornos inmunes e
5 inflamación, regulación del crecimiento celular, uso en el manejo del dolor, uso como un agente neuro- protector y lo similar.

De este modo, los moduladores del receptor cannabinoide, incluyendo los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) de la presente invención, son útiles para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome mediado
10 por el receptor cannabinoide, trastorno o enfermedad incluyendo, pero sin limitarse a, control del apetito, regulación de metabolismo, diabetes, presión intra-ocular asociada con glaucoma, dolor, trastornos sociales y del humor, trastornos asociados con ataques, trastornos de abuso de sustancias, entendimiento, trastornos de cognición y/o memoria, trastornos del intestino,
15 trastornos respiratorios, tratamiento de actividad motriz, trastornos del movimiento, trastornos inmunes o de inflamación, control de la contracción del órgano y espasmo muscular, entendimiento incrementado, cognición y/o memoria, regulación del crecimiento celular, proporcionar neuro-protección y lo similar.

20 La presente invención se refiere a un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor cannabinoide en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

7d

La presente invención se refiere a un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor cannabinoide en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (Ia), o pro-fármaco, metabolito o composición del mismo.

La presente invención se refiere a un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor cannabinoide en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto un producto de combinación y/o terapia que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico.

La presente invención se refiere a un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor cannabinoide en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto un producto de combinación y/o terapia que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (Ia) y un agente terapéutico.

Agentes terapéuticos contemplados para usarse en un producto de combinación y/o terapias de la presente invención incluyen un agente anti-convulsivo o un agente preservativo. Los agentes anti-convulsivos incluyen, y no se limitan a, topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoina y lo similar y mezclas o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los agentes preservativos

incluyen, y no se limitan a, tales como preservativos únicamente con progestina y preservativos que incluyen un componente progestina y un componente de estrógeno. La invención incluye además una composición farmacéutica en donde el preservativo es un preservativo oral, y en donde el
5 preservativo opcionalmente incluye un componente ácido fólico.

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

La presente invención incluye moduladores del receptor cannabinoide, útiles para el tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor CB. La utilidad de un
15 compuesto de la presente invención o composición del mismo como un modulador de CB se puede determinar de acuerdo a los métodos descritos en la presente. El alcance de dicho uso incluye el tratamiento, mejora o prevención de una pluralidad de síndromes, trastornos o enfermedades mediados por el receptor CB.

20 La presente invención también se refiere a un método para el tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor CB en un sujeto que lo necesita en donde el síndrome, trastorno o enfermedad se refiere a apetito, metabolismo, diabetes,

presión intra-ocular asociada con glaucoma, dolor, trastornos sociales y del humor, ataques, abuso de sustancias, entendimiento, cognición o memoria, contracción del órgano o espasmo muscular, trastornos del intestino, trastornos respiratorios, actividad motriz o trastornos del movimiento, 5 trastornos inmunes o de inflamación, crecimiento celular no regulado, manejo del dolor, neuroprotección y lo similar.

Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para usarse como un modulador del receptor CB incluye un compuesto que tiene una constante de e inhibición media (IC_{50}) para la actividad de unión del receptor CB de entre 10 aproximadamente 50 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 25 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 15 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 1 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 15 800 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 20 aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 0.1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para usarse como un modulador del receptor CB de la invención incluye un compuesto que tiene una IC_{50} de agonista CB1 para la actividad de unión del agonista CB1 de entre

aproximadamente 50 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 25 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 15 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 10 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre
5 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
10 aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 nM a
aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 0.1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para usarse como un
modulador del receptor CB de la invención incluye un compuesto que tiene
una IC_{50} de antagonista CB1 para la actividad de unión de antagonista CB1 de
15 entre aproximadamente 50 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 25 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 15 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 10 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 1 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente
20 800 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 0.1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para usarse como un modulador del receptor CB de la invención incluye un compuesto que tiene

5 una IC_{50} de agonista inverso CB1 para la actividad de unión del agonista inverso CB1 de entre aproximadamente 50 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 25 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 15 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre

10 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

15 aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 0.1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para usarse como un modulador del receptor CB de la invención incluye un compuesto que tiene una IC_{50} de agonista CB2 para la actividad de unión del agonista CB2 de entre

20 aproximadamente 50 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 25 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 15 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 μ M 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 0.1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para usarse como un modulador del receptor CB de la invención incluye un compuesto que tiene una IC_{50} de antagonista CB2 para la actividad de unión del antagonista CB2 de entre aproximadamente 50 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 25 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 15 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 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 0.1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para usarse como un modulador del receptor CB de la invención incluye un compuesto que tiene

una IC_{50} de agonista inverso CB2 para la actividad de unión del agonista inverso CB2 de entre aproximadamente 50 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 25 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 15 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre
5 aproximadamente 10 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
10 aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 0.1 nM.

El término "receptor cannabinoide" se refiere a cualquiera de los sub-tipos conocidos o desconocidos hasta ahora de la clase de receptores
15 cannabinoide que se pueden unir por medio de un compuesto modulador de cannabinoide de la presente invención; en particular, un receptor cannabinoide seleccionado del grupo que consta de un receptor CB1 y un receptor CB2. El término "modulador" se refiere además al uso de un compuesto de la invención como un agonista, antagonista o agonista inverso
20 del receptor de CB.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor CB en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de

administrar al sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención o su composición, en donde el receptor cannabinoide es un receptor CB1 o CB2; y, el compuesto es un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

5 La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor CB en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención en un producto de combinación y/o terapia con un agente
10 terapéutico tal como un anti-convulsivo o agente contraceptivo o su composición, en donde el receptor cannabinoide es un receptor CB1 o CB2; y, el compuesto es un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

Se puede entender que los agentes contraceptivos adecuados para usarse en un producto de combinación y/o terapia no se limitan a
15 preservativos orales, pero también incluyen los otros preservativos comúnmente disponible tales como aquellos que se administran transdérmicamente, por medio de inyección o vía implante.

Excepto como se especificó adicionalmente, "producto de combinación y/o terapia" se refiere a una composición farmacéutica que
20 comprende un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Las dosificaciones del compuesto de fórmula (I) o (Ia) en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Las dosificaciones del compuesto de fórmula (I) o (Ia) y el uno o más agentes terapéuticos se

ajustan cuando se combinan para lograr una cantidad efectiva.

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

El término "administración" es para ser interpretado de acuerdo con los métodos de la presente invención. Dichos métodos incluyen la administración de manera terapéutica o profiláctica de una cantidad efectiva
10 de una composición o medicamento de la presente invención en diferentes momentos durante el curso de una terapia o concurrentemente como un producto en una forma de combinación.

La administración profiláctica puede ocurrir antes de la manifestación de síntomas característicos de un síndrome, trastorno o
15 enfermedad mediada por el receptor CB de tal modo que el síndrome, trastorno o enfermedad se trata, mejora, previene o retarda de otro modo en su progreso. Los métodos de la presente invención además se entiende que incluyen todos los regímenes de tratamiento terapéutico o profiláctico usados por aquellos con experiencia en la técnica.

20 El término "cantidad efectiva" se refiere a que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, que se está buscando por un investigador, veterinario, médico u otro especialista, que incluye la ma

mejora de los síntomas del síndrome, trastorno o enfermedad que es tratada. La cantidad efectiva de un compuesto de la invención es de aproximadamente 0.001mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

En donde la presente invención se refiere a la administración de
5 una combinación de un compuesto de fórmula (I) y un agente anti-convulsivo o contraceptivo, el término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de la combinación de agentes tomados juntos de modo que el efecto combinado produce la respuesta biológica o medicinal deseada.

Como apreciarán aquellos con experiencia en la técnica, las
10 cantidades efectivas de los componentes que comprenden el producto de combinación se pueden optimizar independientemente y combinar para lograr un resultado sinérgico, de este modo la patología se reduce más de lo que podría ser si los componentes del producto de combinación se usaran solos.

Por ejemplo, la cantidad efectiva de un producto de combinación
15 y/o terapia que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) y topiramato puede ser la cantidad del compuesto de fórmula (I) y la cantidad de tiopiramato que cuando se toman juntos o consecutivamente tienen un efecto combinado que es efectivo. Además, se reconocerá por aquellos con experiencia en la técnica que en el caso de producto de combinación y/o
20 terapia con una cantidad efectiva, como en el ejemplo anterior, la cantidad del compuesto de fórmula (I) y/o la cantidad del anti-convulsivo (por ejemplo, topiramato) individualmente puede o no ser efectiva.

En donde la presente invención se refiere a la administración de

un producto de combinación y/o terapia, el compuesto presente y el anti-convulsivo o agente contraceptivo se puede co-administrar por cualquier medio adecuado, simultáneamente, consecutivamente o en una composición farmacéutica sencilla. Donde el o los compuestos presentes y los

5 componentes de anti-convulsivo o agente contraceptivo se administran separadamente, el número de dosificaciones de cada compuesto o compuestos dado por día, puede no necesariamente ser el mismo, por ejemplo cuando un compuesto puede tener una duración mayor de actividad, y por lo tanto, será administrado menos frecuentemente.

10 El o los compuestos de fórmula (I) y el o los anti-convulsivos o agentes contraceptivos se pueden administrar vía la misma o diferentes rutas de administración. El o los compuestos de fórmula (I) y el o los anti-convulsivos o agentes contraceptivos se pueden administrar vía la misma o diferentes rutas de administración.

15 Ejemplos adecuados de métodos de administración son oralmente, intravenosa (iv), intramuscular (im), y subcutánea (sc). Los compuestos también se pueden administrar directamente al sistema nervioso incluyendo, pero sin limitarse a las rutas intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o peri-espinal de

20 administración por medio de suministro vía agujas intracraneal o intravertebral y/o catéteres con o sin dispositivos de bombeo.

El o los compuestos de fórmula (I) y el o los anti-convulsivos o agentes contraceptivos se pueden administrar de acuerdo a los regímenes

simultáneos o alternantes, al mismo o diferentes tiempos durante el curso de la terapia, concurrentemente en formas divididas o sencillas.

Dosificaciones óptimas a ser administradas se pueden determinar fácilmente por aquellos con experiencia en la técnica, y variará con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación y el avance de la condición de la enfermedad. Además, factores asociados con el paciente particular a ser tratado, incluyendo el sexo, edad, peso, dieta, tiempo de administración y enfermedades concomitantes del paciente, resultará en la necesidad de ajustar las dosificaciones.

El término "síndrome, trastorno y enfermedad mediada por el receptor CB" se refiere a síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con una respuesta biológica mediada por un receptor CB tal que exista molestia o esperanza de vida disminuida al organismo.

Los síndromes, trastornos o enfermedades mediadas por el receptor CB pueden ocurrir en animales y humanos e incluyen apetito, metabolismo, diabetes, obesidad, presión intra-ocular asociada con glaucoma, trastornos sociales y del humor, ataques, abuso de sustancias, entendimiento, cognición, memoria, contracción de órganos, espasmos musculares, intestino, trastornos respiratorios, actividad motriz, movimiento, trastornos inmunes, inflamación, crecimiento celular, dolor o síndromes trastornos o enfermedades relacionados neurodegenerativos.

Los síndromes trastornos o enfermedades relacionados con el apetito incluyen obesidad, condición de sobrepeso, anorexia, bulimia

caquexia, apetito no regulado y lo similar.

Los síndromes trastornos o enfermedades relacionados con la obesidad incluyen obesidad como un resultado de genética, dieta, volumen de la ingesta de alimentos, síndrome metabólico, trastorno o enfermedad, 5 trastorno o enfermedad hipotálmico, edad, actividad reducida, distribución anormal de masa adiposa, distribución de compartimiento adiposo anormal y lo similar.

Los síndromes trastornos o enfermedades relacionados con la diabetes incluyen síndrome metabólico, dislipidemia, presión sanguínea 10 elevada, diabetes, sensibilidad y resistencia a insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemias, hipertrigliceridemias, aterosclerosis, hepatomegalia, esteatosis, niveles de aminotransferasa alanina anormal, inflamación, aterosclerosis y lo similar.

Los síndromes trastornos o enfermedades relacionados con la 15 diabetes incluyen desregulación de glucosa, resistencia a insulina, intolerancia a glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensión, obesidad y los similar.

La diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus dependiente de no insulina) es un trastorno metabólico (es decir, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo) en donde la desregulación de 20 glucosa y resistencia a insulina resulta en complicaciones crónicas y médicas a largo plazo para adolescentes y adultos que afectan los ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos y pueden llevar a ceguera, enfermedad renal fase terminal, infarto al miocardio o amputación de un miembro y lo similar. La

desregulación de glucosa incluye la incapacidad de hacer suficiente insulina (secreción anormal de insulina) y la incapacidad de usar efectivamente insulina (resistencia a la acción de insulina en órganos y tejidos objetivo). Individuos que padecen de diabetes mellitus tipo II tienen una deficiencia
5 relativa de insulina. Es decir, en dichos individuos, los niveles de insulina en plasma son normales a altos en términos absolutos, aunque son más bajos que lo predicho para el nivel de glucosa en plasma que está presente.

La diabetes mellitus tipo II se caracteriza por los siguientes signos clínicos o síntomas: concentración de glucosa en plasma
10 persistentemente elevada o hiperglicemia; poliuria; polidipsia y/o polifagia; complicaciones microvasculares crónicas tales como retinopatía, neuropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares tales como hiperlipidemia e hipertensión. Estas complicaciones micro- y macro-vasculares pueden llevar a ceguera, enfermedad renal en etapa terminal, amputación de un miembro e
15 infarto al miocardio.

El síndrome de resistencia a insulina (IRS) (también referido como síndrome X, síndrome metabólico o síndrome X metabólico) es un trastorno que presenta factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular incluyendo intolerancia a glucosa,
20 hiperinsulinemia, resistencia a insulina, dislipidemia (por ejemplo, triglicéridos superiores, HDL-colesterol bajo y lo similar), hipertensión y obesidad.

Síndromes, trastornos o enfermedades sociales o relacionadas con el humor incluyen depresión, ansiedad, psicosis, trastornos efectivos

sociales o trastornos cognoscitivos y lo similar.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el abuso de sustancias incluyen abuso de fármacos, abstinencia de fármacos, abuso de alcohol, abstinencia de tabaco, abuso de cocaína, abstinencia de cocaína, abuso de heroína, abstinencia a heroína y lo similar.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el entendimiento, cognición o memoria incluyen pérdida o deterioro de memoria como un resultado de la edad, enfermedad, efectos secundarios de medicación (eventos adversos) y lo similar.

10 Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con espasmo muscular incluyen esclerosis múltiple, parálisis cerebral y lo similar.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con la actividad locomotriz y movimiento incluyen apoplejía, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, epilepsia y lo similar.

15 Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el intestino incluyen trastornos asociados con dismotilidad del intestino (acompañados por dolor, diarrea o estreñimiento o sin esto), síndrome del intestino irritable (y otras formas de dismotilidad del intestino y lo similar), enfermedades del intestino irritable (y otras formas de dismotilidad del
20 intestino y lo similar), enfermedades del intestino inflamatorio (tales como colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y lo similar) y enfermedad celiaca.

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

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con inmune e inflamación incluyen alergia, artritis reumatoide, dermatitis, enfermedad autoinmune, inmunodeficiencia, dolor neuropático crónico y lo similar.

5 Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el crecimiento celular incluyen proliferación de células mamíferos no regulada, proliferación de células cancerosas de mama, proliferación de células cancerosas de próstata y lo similar.

10 Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con dolor incluyen dolor mediado por la trayectoria central y periférica, dolor de hueso y articulación, dolor asociado con dolor de cabeza y migraña, dolor por cáncer, cólicos menstruales, dolor de parto y lo similar.

15 Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con neurodegenerativo incluyen enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, epilepsia, isquemia o lesión bioquímica secundaria, lesión de la cabeza o cerebro colateral a traumática, inflamación del cerebro, lesión del ojo o apoplejía y lo similar.

20 La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por agonista del receptor cannabinoide en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista cannabinoide de la presente invención o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por

agonista del receptor cannabinoide en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista cannabinoide de la presente invención en un producto de combinación y/o terapia con un anti-convulsivo o su composición.

5 La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por agonista inverso del receptor cannabinoide en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso cannabinoide de la presente invención o su
10 composición.

 La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por agonista inverso del receptor cannabinoide en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un
15 compuesto agonista inverso cannabinoide de la presente invención en un producto de combinación y/o terapia con un anti-convulsivo o su composición.

 La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por agonista inverso del receptor cannabinoide en un sujeto que lo necesita que
20 comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso cannabinoide de la presente invención en un producto de combinación y/o terapia con uno o más preservativos o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por antagonista del receptor cannabinoide en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto antagonista cannabinoide de la presente invención o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por antagonista del receptor cannabinoide en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto antagonista cannabinoide de la presente invención en un producto de combinación y/o terapia con un anti-convulsivo o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por antagonista del receptor cannabinoide en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto antagonista cannabinoide de la presente invención en un producto de combinación y/o terapia con uno o más preservativos o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por agonista del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista CB1 de la presente invención o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por agonista del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista CB1 de la presente invención en un producto de combinación y/o terapia con un anti-convulsivo o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso CB1 de la presente invención o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso CB1 de la presente invención en un producto de combinación y/o terapia con un anti-convulsivo o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso CB1 de la presente invención en un producto de combinación y/o terapia con uno o más preservativos o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el apetito, con la obesidad o con el metabolismo mediada por agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de
5 administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso CB1 de la presente invención o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el apetito, con la obesidad o con el metabolismo mediada por agonista inverso
10 del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso CB1 de la presente invención en un producto de combinación y/o terapia con un anti-convulsivo o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento,
15 mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el apetito, con la obesidad o con el metabolismo mediada por agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso CB1 de la presente invención en un producto de combinación y/o terapia con
20 uno o más preservativos o su composición.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el apetito incluyen obesidad, condición de sobrepeso, anorexia, bulimia, caquexia, apetito no regulado y lo similar.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con la obesidad incluyen obesidad como un resultado de genética, dieta, volumen de la ingesta de alimentos, síndrome metabólico, trastorno o enfermedad, trastorno o enfermedad hipotálmico, edad, actividad reducida, distribución
5 anormal de masa adiposa, distribución de compartimiento adiposo anormal y lo similar.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el metabolismo incluyen síndrome metabólico, dislipidemia, presión sanguínea elevada, diabetes, sensibilidad o resistencia a insulina, hiperinsulinemia,
10 hipercolesterolemia, hiperlipidemias, hipertrigliceridemias, aterosclerosis, hepatomegalia, esteatosis, niveles de aminotransferasa alanina anormal, inflamación, aterosclerosis y lo similar.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el
15 antagonista del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto antagonista CB1 de la presente invención o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el
20 antagonista del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto antagonista CB1 de la presente invención en un producto de combinación y/o terapia con un anti-convulsivo o su composición.

95

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el antagonista del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto antagonista CB1 de la presente invención en un producto de combinación y/o
5 terapia con uno o más preservativos o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el agonista del receptor CB2 en un sujeto que lo necesita que comprende la
10 etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista CB2 de la presente invención o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el agonista del receptor CB2 en un sujeto que lo necesita que comprende la
15 etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista CB2 de la presente invención en un producto de combinación y/o terapia con un anti-convulsivo o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el
20 agonista inverso del receptor CB2 en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso CB2 de la presente invención o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento,

mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el agonista inverso del receptor CB2 en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso CB2 de la presente invención en un producto de combinación y/o terapia con un anti-convulsivo o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el antagonista del receptor CB2 en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto antagonista CB2 de la presente invención o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el antagonista del receptor CB2 en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto antagonista CB2 de la presente invención en un producto de combinación y/o terapia con un anti-convulsivo o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo, síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con diabetes, síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con obesidad, síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con cognición en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un

compuesto de la presente invención o su composición.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo, síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, 5 síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con diabetes, síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con obesidad, síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con cognición en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención en un producto de combinación y/o 10 terapia con un anti-convulsivo o su composición.

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

La presente invención incluye una composición farmacéutica o 15 medicamento que comprende una mezcla de dos o más compuestos de la presente invención y un portador opcional farmacéuticamente aceptable.

La presente invención incluye una composición farmacéutica o medicamento que comprende una mezcla de un compuesto de fórmula (I) y un portador opcional farmacéuticamente aceptable.

20 Dichas composiciones farmacéuticas son particularmente útiles para el tratamiento de un sujeto que padece de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo, síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, síndrome, trastorno o enfermedad

relacionado con diabetes, síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con obesidad, o un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el entendimiento, cognición o memoria.

Anti-convulsivos útiles en los métodos y composiciones de la presente invención en combinación con un compuesto de fórmula (I) o (Ia) incluyen, pero no se limitan a, topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoina y lo similar y mezclas o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Topiramato, 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)- β -D-fructopiranososa sulfamato, se comercializa actualmente para el tratamiento de ataques en pacientes con epilepsia simple y compleja parcial y ataques en pacientes con ataques generalizados primarios y secundarios en los Estados Unidos, Europa y la mayoría de los otros mercados en todo el mundo. Topiramato es disponible actualmente para administración oral en tabletas redondas que contienen 25 mg, 100 mg o 200 mg de agente activo, y como 15 mg y 25 mg de cápsulas en polvo para administración oral como cápsulas completas o abiertas y en polvo en alimentos suaves. La patente de E.U.A. No. 4,513,006, incorporada en la presente para referencia, describe topiramato y análogos de topiramato, su elaboración y uso para el tratamiento de epilepsia. Además, topiramato también se puede elaborar por medio del procedimiento descrito en la Patente de E.U.A. Nos. 5,242,942 y 5,384,327, que se incorporan para referencia en la presente invención. El término "análogos de topiramato", como se usa aquí, se refiere a los compuestos sulfamato de fórmula (I), que

se describen en la Patente de E.U.A. No. 4,513,006 (ver, por ejemplo, columna 1, líneas 36-65 de US 4,513,006).

Para usarse en los métodos de la presente invención en combinación con un compuesto de la fórmula (I) o (Ia), topiramato (o un
5 análogo de topiramato) se puede administrar en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg diariamente, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 650 mg diariamente, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 325 mg una vez al día o dos veces al día.

10 Carbamazepina, 5H-dibenz[bf]azepina-5-carboxamida, es un anti-convulsivo y analgésico específico para neuralgia trigeminal, disponible para administración oral como tabletas masticables de 100 mg, tabletas de 200 mg, tabletas XR (liberación extendida) de 100, 200 y 400 mg, y como una suspensión de 100 mg/5 ml (cucharada); Patente de E.U.A. No. 2,948,718, en
15 la presente incorporada para referencia en su totalidad, describe carbamazepina y sus métodos de uso.

Para usarse en los métodos de la presente invención en combinación con un compuesto de fórmula (I) o (Ia), carbamazepina se puede administrar en el intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 1200
20 mg/día; preferiblemente, aproximadamente 400 mg/día.

Ácido valproico, ácido 2-propilpentanoico o ácido dipropilacético, es un agente anti-epiléptico comercialmente disponible como cápsulas elásticas suaves que contienen 250 mg de ácido valproico, y 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 aceptable se describen en la Patente de E.U.A. No. 4,699,927, que se incorpora para referencia en su totalidad.

5 Para usarse en los métodos de la presente invención en combinación con un compuesto de fórmula (I) o (Ia), ácido valproico se puede administrar en el intervalo de aproximadamente 250 a aproximadamente 2500 mg/día; preferiblemente, aproximadamente 1000 mg/día.

10 Lamotrigina, 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, es un fármaco anti-epiléptico comercialmente disponible para administración oral como tabletas que contienen 25 mg, 100 mg, 150 mg, y 200 mg de lamotrigina, y como tabletas dispersables masticables que contienen 2 mg, 5 mg o 25 mg de lamotrigina. Lamotrigina y sus usos se describen en la Patente de E.U.A. No. 4,486,354, que se incorpora para referencia en su totalidad en
15 la presente.

 Para usarse en los métodos de la presente invención en combinación con un compuesto de fórmula (I) o (Ia), lamotrigina se puede administrar en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 600 mg/día en una o dos dosis; preferiblemente, aproximadamente 200 a
20 aproximadamente 400 mg/día; más preferiblemente, aproximadamente 200 mg/día.

 Gabapentina, ácido 1-(aminometil)ciclohexano acético, es comercialmente disponible para el tratamiento adjunto de epilepsia y para

neuralgia post-herpética en adultos como cápsulas que contienen 100 mg, 300 mg, y 400 mg de gabapentina, tabletas recubiertas con película que contienen 600 mg y 800 mg de gabapentina, y una solución oral que contiene 250 mg/5 ml de gabapentina. Gabapentina y sus métodos de uso se describen en la Patente de E.U.A. No. 4,024,175 y 4,087,544, en la presente incorporada para referencia en su totalidad.

Para usarse en los métodos de la presente invención en combinación con un compuesto de fórmula (I) o (Ia), gabapentina se puede administrar en el intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 3600 mg/día en dos a tres dosis divididas; preferiblemente, aproximadamente 300 a aproximadamente 1800 mg/día; más preferiblemente, aproximadamente 900 mg/día.

Fenitoina sódica, sal sódica de 5,5-difenil hidantoina, es un anti-convulsivo, que es comercialmente disponible para administración oral como cápsulas que contienen 100 mg, 200 mg o 300 mg de fenitoina sódica.

Para usarse en los métodos de la presente invención en combinación con un compuesto de fórmula (I) o (Ia), fenitoina sódica se puede administrar en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg/día; preferiblemente, aproximadamente 300 a aproximadamente 400 mg/día; más preferiblemente, aproximadamente 300 mg/día.

La presente invención también incluye una composición farmacéutica o medicamento que comprende una mezcla de un compuesto de fórmula (I) o (Ia), uno o más preservativos y un portador farmacéuticamente

102

aceptable opcional.

Los preservativos adecuados para usarse en un producto de combinación y/o terapia 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. Se debe entender que los preservativos adecuados para usarse en la invención incluyen aquellos preservativos que incluyen un componente de ácido fólico.

El fumar y/o obesidad se han identificado como factores de riesgo en las mujeres tomando preservativos orales. Los antagonistas del
10 receptor CB1 y agonistas inversos se ha encontrado que son útiles como agentes terapéuticos para reducir la urgencia de fumar y para ayudar a los pacientes con trastornos alimenticios para perder peso.

En consecuencia, la invención además incluye un método para reducir los factores de riesgo asociados con el fumar y/o obesidad para la
15 mujer que toma preservativos por medio de la co-administración con un preservativo al menos uno de un compuesto antagonista del receptor CB1 y/o agonista inverso del receptor CB1 de fórmula (I) o (Ia).

El uso de dichos compuestos o una composición farmacéutica o medicamento del mismo es para reducir el deseo de fumar y/o ayudar en la
20 pérdida del peso para pacientes tomando preservativos.

Composiciones farmacéuticas

El término "composición" se refiere a un producto que

comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. La invención además comprende el mezclado de uno o más de
5 los compuestos de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable; e, incluye aquellas composiciones que resultan de un procedimiento. Procedimientos contemplados incluyen técnicas farmacéuticas tradicionales y modernas.

Composiciones farmacéuticas de la invención, alternativamente
10 o en adición a un compuesto de fórmula (I) o (Ia), comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) o un pro-fármaco o metabolito farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal en mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable.

El término "medicamento" se refiere a un producto para usar en
15 el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor cannabinoide.

"Portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que son de suficiente pureza y calidad para usarse en la formulación de una composición de la invención y que, cuando se
20 administra apropiadamente a un animal o un humano, no produce una reacción adversa, alérgica, u otra reacción desfavorable.

Ya que los usos clínicos y veterinarios se incluyen igualmente dentro del alcance de la presente invención, una formulación

farmacéuticamente aceptable puede incluir una composición o formulación de medicamento para usarse en el campo clínico o veterinario.

La presente invención incluye un procedimiento para elaborar la composición o medicamento que comprende el mezclado de cualquier compuesto presente y un portador farmacéuticamente aceptable e incluye aquellas composiciones o medicamentos que resultan de dicho procedimiento. Procedimientos contemplados incluyen técnicas farmacéuticas convencionales y no convencionales. Otros ejemplos incluyen una composición o medicamento que comprende una mezcla de al menos dos de los compuestos presentes en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

La composición o medicamento se puede administrar en una amplia variedad de formas de dosificación unitaria que depende del método de administración; en donde dichos métodos incluyen (sin limitación) oral, sublingual, nasal (inhalada o insuflada), transdérmica, rectal, vaginal, tópica (con o sin oclusión), intravenosa (bolo o infusión) o para inyección (intraperitonealmente, subcutáneamente, intramuscularmente, intratumoralmente o parenteralmente) usando una forma de dosificación adecuada bien conocida por aquellos con experiencia en la técnica de la administración farmacéutica. En consecuencia, el término "unidad de dosificación" o "forma de dosificación" se usa alternativamente para referirse a (sin limitación) una tableta, píldora, cápsula, solución, jarabe, elixir, emulsión, suspensión, supositorio, polvo, gránulo o solución estéril, emulsión o

105

suspensión (para inyección desde una ampolleta o usando un dispositivo tal como un auto-inyector o para usarse como un aerosol, nebulizador o gotas), además, la composición se puede proveer en una forma adecuada para administración semanal o mensual (por ejemplo, como una sal insoluble del compuesto activo (tal como la sal decanoato) adaptada para proveer una
5 preparación de depósito para inyección intramuscular).

En la preparación de una forma de dosificación, el ingrediente activo principal (como un compuesto de la presente invención o una sal, racemato, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo) está opcionalmente mezclado con uno o más portadores
10 farmacéuticos (tal como un almidón, azúcar, diluyente, agente de granulación, lubricante, deslizante, agente de desintegración y lo similar), uno o más de los excipientes farmacéuticos inertes (tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes de sabor, preservativos, agentes de color jarabe y lo similar), uno o más ingredientes para la formación de tabletas (tales como
15 almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, cualquiera de una variedad de gomas y lo similar), y un diluyente (tal como agua y lo similar) para formar una composición homogénea (con lo cual el ingrediente activo se dispersa o
20 suspende de manera uniforme a lo largo de la mezcla) que se puede subdividir fácilmente en unidades de dosificación que contienen cantidades iguales de un compuesto de la presente invención.

Los aglutinantes incluyen, sin limitación, almidón, gelatina,

azúcares naturales (tales como glucosa, beta-lactosa y lo similar),
edulcorantes de maíz y gomas naturales y sintéticas (tales como acacia,
tragacanto, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio,
benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y lo similar). Agentes de
5 desintegración incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita,
goma xantano y lo similar.

Debido a la facilidad de administración, tabletas y cápsulas
representan una forma unitaria de dosificación oral conveniente, en donde
portadores farmacéuticos sólidos se emplean. Si se desea, las tabletas
10 pueden ser cubiertas con azúcar o película o entérico por medio de técnicas
estándar. Las tabletas se pueden recubrir o componer de otra manera para
proveer un efecto terapéutico prolongado. Por ejemplo, la forma de
dosificación puede comprender una dosificación interna y un componente de
dosificación externa, con lo cual el componente externo está en la forma de un
15 cubierta sobre el componente interno. Los dos componentes además se
pueden separar por medio de una capa, que resiste la desintegración en el
estómago (tal como una capa entérica) y permite que el compuesto interno
pase intacto en el duodeno o una capa que retarda o sostiene la liberación.
Una variedad de materiales de capa o recubrimiento entérico o no entérico se
20 puede usar (tal como ácidos poliméricos, shellac, alcohol acetílico, acetato de
celulosa y lo similar) o sus combinaciones.

Las formas líquidas en donde un compuesto de la presente
invención se puede incorporar para administración incluyen (sin limitación),

soluciones acuosas, jarabes con sabor de manera adecuada, suspensiones acuosas o aceitosas (usando un agente de dispersión o suspensión de goma sintética o natural adecuado tal como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil-pirrolidina, gelatina y lo similar), emulsiones con sabor (usando un aceite comestible adecuado tal como aceite de semilla de algodón, aceite de sesamo, aceite de coco, aceite de cacahuate y lo similar), elíxires y otras formas líquidas similares con una variedad de vehículos farmacéuticamente aceptables.

Como también se sabe en la técnica, los compuestos alternativamente pueden administrarse de manera parenteral vía inyección. Para administración parenteral, soluciones estériles o suspensiones inyectables pueden ser vehículos parenterales en donde portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y lo similar se emplean. Soluciones estériles son un vehículo parenteral preferido. Preparaciones isotónicas que generalmente contienen preservativos adecuados se emplean cuando se desea la administración intravenosa. Una formulación parenteral puede consistir del ingrediente activo disuelto o en mezcla con un portador líquido inerte apropiado. Portadores líquidos aceptables comprenden solventes acuosos y lo similar y otros ingredientes opcionales para ayudar a la solubilidad o preservación. Dichos solventes acuosos incluyen agua estéril, solución de Ringer o una solución salina acuosa isotónica. Alternativamente, un aceite no volátil estéril se puede emplear como un agente solvente. Otros ingredientes opcionales incluyen aceites vegetales (tales como aceites de

cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sesamo y lo similar), solventes orgánicos (tales como solcetal, glicerol, formilo y lo similar), preservativos, isotonizadores, solubilizantes, estabilizadores, agentes sedantes del dolor y lo similar. Se prepara una formulación parenteral al

5 disolver o suspender el ingrediente activo en el portador líquido con lo que la unidad de dosificación final contiene de 0.005 a 10% en peso del ingrediente activo.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar intranasal usando un vehículo intranasal adecuado. Los compuestos de la

10 presente invención se pueden administrar de manera tópica usando un vehículo transdérmico tópico adecuado o un parche transdérmico. La administración vía un sistema de suministro transdérmico requiere un régimen de dosificación continuo más que intermitente.

Los compuestos de la presente invención también se pueden

15 administrar vía o una composición de liberación lenta o rápida disolución, en donde la composición incluye un portador de disolución rápida o liberación lenta biodegradable (tal como un portador polimérico y lo similar) y un compuesto de la invención. Los portadores de disolución rápida o liberación lenta se conocen bien en la técnica y se usan para formar complejos que

20 capturan en estos un compuesto o compuestos activos y se degradan/disuelven rápidamente o lentamente en un ambiente adecuado (por ejemplo, acuoso, ácido, básico, etc). Dichas partículas son útiles debido a que estas se degradan/disuelven en fluidos de cuerpo y liberan el o los

componentes activos aquí. El tamaño de partícula de un compuesto de la presente invención, portador o cualquier excipiente usando en dicha composición se puede ajustar óptimamente usando técnicas conocidas para aquellos de experiencia ordinaria en la técnica.

- 5 La presente invención incluye una composición de un compuesto actual o su profármaco en una cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva necesaria para el alivio sintomático de un sujeto en necesidad del mismo.

- 10 Una cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva de un compuesto actual su profármaco puede variar de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 1 g y se puede constituir en cualquier forma adecuada para el método y régimen de administración seleccionado para el sujeto.

- 15 Dependiendo de sujeto y enfermedad a ser tratada, la cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva para una persona de peso de cuerpo promedio de aproximadamente 70 kg por día puede variar de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg; de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg.

- 20 Una cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva óptima y el método y régimen de administración se puede determinar fácilmente por aquellos de experiencia en la técnica, y variará dependiendo de los factores asociados con el paciente particular a ser tratado (edad, peso,

dieta y tiempo de administración), la severidad de la condición a ser tratada, el compuesto y unidad de dosificación a ser empleada, el modo de administración y la fuerza de la preparación.

Unidad(es) de dosificación se pueden administrar para alcanzar
 5 la cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva en un régimen de aproximadamente una vez por día a aproximadamente 5 veces por día. La unidad de dosificación preferida para administración oral es una tableta que contiene 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 o 500 mg del ingrediente activo.

10 Compuestos representativos para el uso en métodos terapéuticos y composiciones farmacéuticas descritos aquí incluyen compuestos seleccionados de:

 [[2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

15 [[1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico,

 [[2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

 [[1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-
 20 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

 [[2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

111

- adamantan-2-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- adamantan-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 5 adamantan-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-
fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- ciclobutilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 4-trifluorometil-bencilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-
10 dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- piperidin-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-
fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- ciclobutilamida del ácido 1,8-bis-(4-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-
hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 15 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(2-
cloro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- ciclobutilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-
20 dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
carboxílico,
- [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-
ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-

112

carboxílico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

5 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-
bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-
hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-
hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

10 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-
ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
carboxílico,

ciclopentilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

15 bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-
hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

éster metílico del ácido (2S)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-
propiónico,

20 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

4-trifluorometil-bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-
bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico,

5 éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,

éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,

éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico,

15 éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico,

éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico,

20 piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

mofolin-4-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

5 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico,

10 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico,

15 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico,

éster metílico del ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico,

20 éster metílico del ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluorofenil)-propiónico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico,

115

éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-
biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico,

éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-
5 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-
biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-
(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-
10 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico,

éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-
dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-
biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico,

éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-
15 bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-
biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico,

éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-
bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-
biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico,

[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R*)-8-(3-cloro-
20 bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
carboxílico,

[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S*)-8-(3-cloro-

bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R*)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

5 [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S*)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S*)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

10 piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico,

morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico,

bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

15 bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1-metanesulfonil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

20 [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

4-sulfamoil-bencilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

5 (8E)-N-[8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-bencenosulfonamida,

[1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

10 [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

15 [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

20 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-

- 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-
 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-
 5 fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-
 (4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-
 (4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 10 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-
 fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-
 bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-
 15 bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 piridin-2-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-
 dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-
 (2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 20 (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-
 (2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-
 (2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico,

{(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

5 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

10 [(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

15 [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

20 [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-

carboxílico,

(8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-

hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona,

[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-

5 bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-

carboxílico,

[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-

(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-

10 (2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-

bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-

carboxílico,

[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-

15 bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-

carboxílico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-

(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-fenil-propil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-

20 fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-

fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-

carboxílico,

21

(1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

(8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[2,2']bipiridinil-1-il)-

5 metanona,

(1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1S,2R)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-

10 carboxílico,

(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

(1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

20 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

122

[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

(1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

(8E)-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona,

(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R*)-8-(3-cloro-

123

- bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R*)-8-(3-cloro-
 bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-8-(3-cloro-
 5 bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[(8R*)-8-(3-fluoro-bencil)-
 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico,
 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-
 bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 10 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E;8E)-2-[8-(4-cloro-
 bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico,
 éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-
 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-
 propiónico,
 15 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(3-cloro-
 bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-
 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-
 propiónico,
 20 éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-
 metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-
 fenil)-propiónico,
 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(3-fluoro-

124

bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [1-hidroximetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-(2S)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

5 éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,

 éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-
 10 propiónico; o

 éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico.

15 Métodos sintéticos

 Compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los esquemas sintéticos generales descritos posteriormente y se ilustran más particularmente en los ejemplos sintéticos específicos que siguen. Los esquemas generales y ejemplos específicos se
 20 ofrecen a manera de ilustración; la invención no se debe construir como que es limitante por las reacciones químicas y condiciones expresadas. Los métodos para la preparación de varios materiales de inicio usados en los esquemas y ejemplos son bien adecuados para la habilidad de las personas

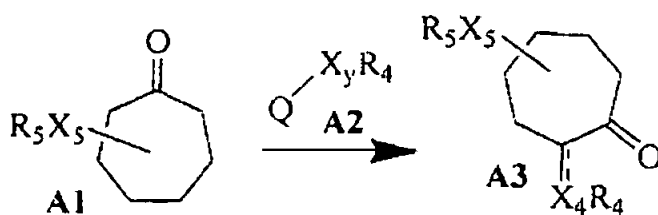
125

con experiencia en la técnica. No se ha hecho el intento de optimizar los rendimientos obtenidos en cualquiera de las reacciones de ejemplos. Una persona con experiencia en la técnica puede conocer como incrementar tales rendimientos a través de variaciones de rutina en tiempos de reacción, 5 temperaturas, solventes y/o reactivos.

Los términos usados que se describen en la invención se usan y conocen comúnmente por aquellos de experiencia en la técnica. Cuando se usan aquí, las siguientes abreviaciones y formulas tienen los siguientes significados.

10

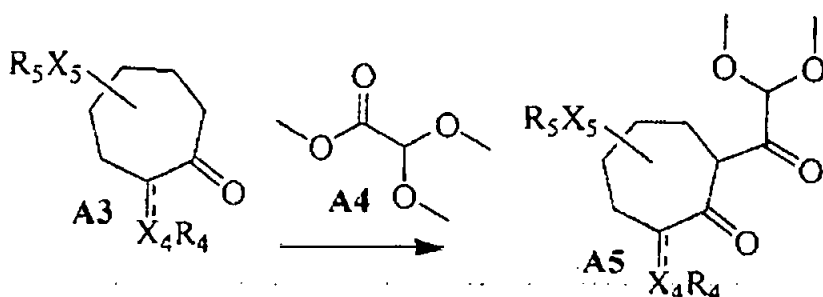
Abreviación	Significado
Comp.	Compuesto
EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EtOAc	Acetato de etilo
Et ₂ O	Éter anhidro
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
LDA	Diisopropilamina de litio
15 LiHMDS o LHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
Min(s)/hr(s)	Minuto(s)/hora(s)
N ₂	Nitrógeno
RT/rt/r.t.	Temperatura ambiente
SOCl ₂	Cloruro de tionilo
TEA o Et ₃ N	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano

ESQUEMA A

5

Una solución de compuesto cicloheptanona A1 (en un solvente tal como THF y lo similar) se añade gota a gota a un solución de reactivo (tal como LDA en un solvente tal como THF anhidro y lo similar) a -78°C bajo atmósfera inerte (usando un gas tal como nitrógeno y lo similar) y se hace reaccionar, con agitación a -78°C por aproximadamente 1 hora. Una solución de compuesto A2 (en un solvente tal como THF anhidro y lo similar, en donde $Q-X_y$ representa un grupo de reacción adecuado y en donde ciertas porciones de $Q-X_y$ se incorporan en X_4R_4 como un producto de la reacción) se añade gota a gota y la mezcla se agita por aproximadamente 5 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente, para proveer el compuesto A3 después del tratamiento.

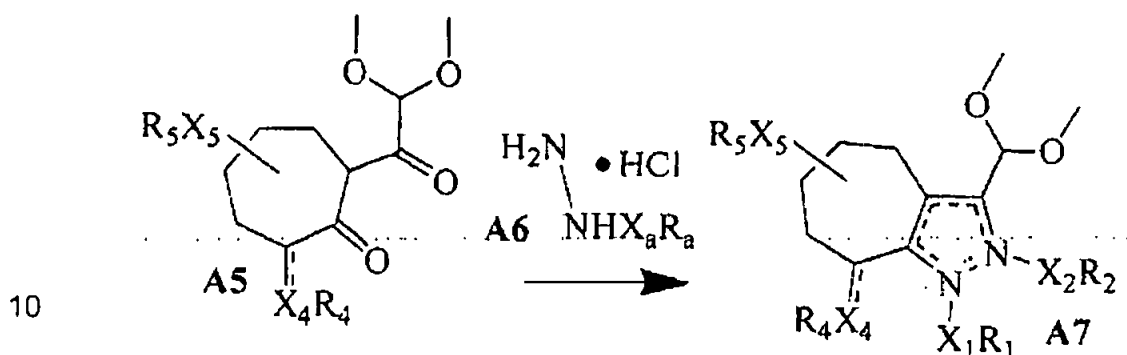
20



Una solución de compuesto cicloheptanona A3 (en un solvente tal como THF y lo similar) se añade gota a gota a una solución de reactivo (tal como LHMDS en un solvente tal como THF anhidro y lo similar) a -78°C bajo

128

una atmósfera inerte y se hace reaccionar, con agitación, a -78°C por aproximadamente 1 hora. Una solución del compuesto A4 (en un solvente tal como THF anhidro y lo similar) se añade gota a gota y la mezcla se agita por aproximadamente 15 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente para proveer el compuesto A5 después de tratamiento).



Un reactivo (tal como K_2CO_3 y lo similar) y un compuesto mono- o diclorhidrato de hidrazina sustituido A6 se añade a una solución de compuesto A5 (en un solvente tal como uno o más de MeOH, EtOH, CH_2Cl_2 y lo similar) a una temperatura de aproximadamente 0°C bajo una atmósfera inerte. La mezcla se agita toda la noche, mientras se mantiene a temperatura ambiente para proveer el compuesto A7 después del tratamiento.

El radical sustituyente X_aR_a en el compuesto A6 representa la posibilidad de que, después de la separación del isómero, el grupo amina sustituido se puede encontrar tanto en la posición N^1 como X_1R_1 o en la posición N^2 como X_2R_2 . El compuesto A7 representa una mezcla de isómeros, en donde una mezcla de isómeros X_1R_1 y X_2R_2 se presentan.

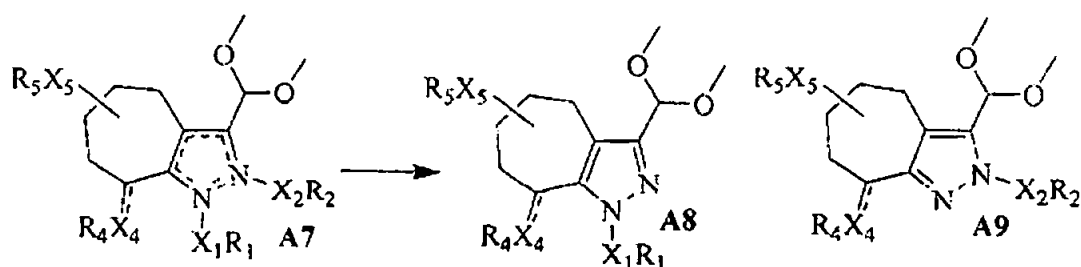
El compuesto clorhidrato o diclorhidrato de hidrazina A6 se

puede convertir a la base libre por métodos conocidos por aquellos de experiencia en la técnica. En los ejemplos de la presente invención, la base libre se prepara tanto in situ (como se muestra para propósitos ilustrativos en este esquema) o separadamente (después se añade a la mezcla de reacción) mediante la reacción con K_2CO_3 .

Como se ilustra en este esquema, el compuesto A6 también se puede sustituir adicionalmente con una variedad de sustituyentes X_aR_a (como se define previamente aquí). En muchos ejemplos, el compuesto hidrazina sustituido A6 es comercialmente disponible. Cuando no es disponible comercialmente, un compuesto A6 sustituido particularmente se puede preparar por métodos conocidos para aquellos de experiencia en la técnica.

Más específicamente, particularmente un radical sustituyente X_aR_a halogenado se hace reaccionar con una solución de hidrato de hidrazina a reflujo y se usa sin purificación adicional en lugar de compuesto A6.

15



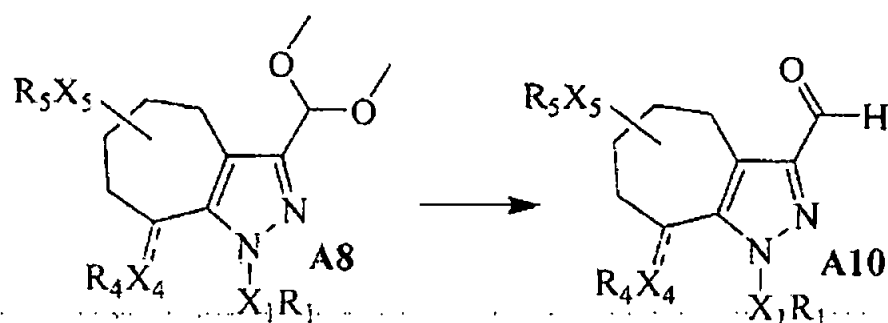
20

La mezcla isomérica de compuesto A7 se separa vía cromatografía instantánea (se eluye con una mezcla de solvente adecuada tal como aproximadamente 10% a aproximadamente 30% de EtOAc y lo similar en hexano y lo similar) para proveer un compuesto de isómero A8 principal

129

purificado y un compuesto de isómero menor A9. El compuesto de isómero principal A8 se sustituye en la posición N¹ con X₁R₁ (X₂R₂ está necesariamente ausente). El compuesto de isómero menor A9 se sustituye en la posición N² con X₂R₂ (en donde X₁R₁ está ausente).

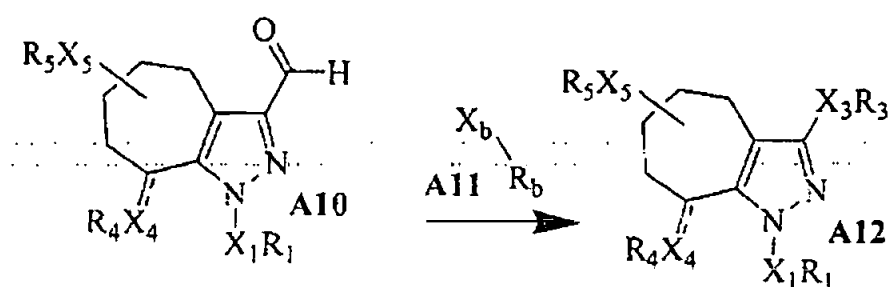
5



10

Un ácido (tal como HCl 3N y lo similar) se añade a una solución de compuesto A8 (en un solvente tal como acetona y lo similar) a aproximadamente 0°C bajo una atmósfera inerte. La mezcla se agita durante 4 horas, mientras se mantiene a temperatura ambiente para proveer el compuesto A10 después del tratamiento.

15



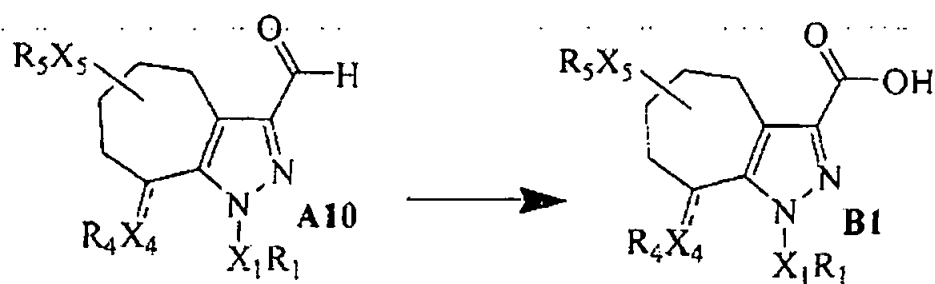
20

Una solución de reactivo (tal como terc-butóxido de potasio 1M en un solvente tal como THF y lo similar) se añade gota a gota a una solución del compuesto A11 (en un solvente tal como THF anhidro y lo similar; en donde X_b representa un grupo de reacción adecuado y en donde ciertas

porciones de X_bR_b se incorporan en X_3R_3 como un producto de la reacción). Después de aproximadamente 45 minutos, una solución de compuesto A10 (en un solvente tal como THF y lo similar) se añade gota a gota. La mezcla se hace reaccionar por aproximadamente 15 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente para proveer el compuesto A12 después del tratamiento.

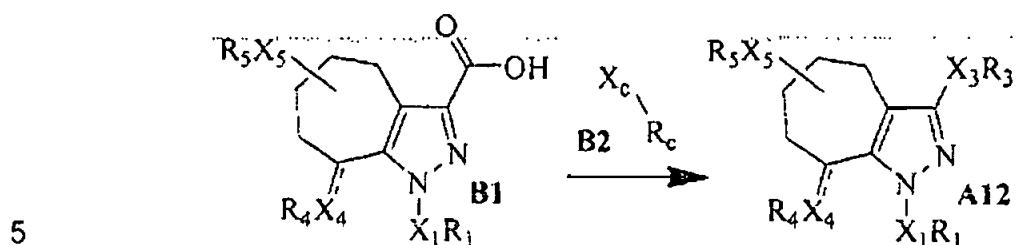
Para propósitos de este esquema, X_bR_b es un radical alquilsulfonilamino o un radical alquilcarbamoilo cada uno sustituido adicionalmente en una porción amino. En general, el compuesto A11 es comercialmente disponible. Cuando no es comercialmente disponible, un compuesto particularmente sustituido A11 se puede preparar por métodos conocidos por aquellos de experiencia en la técnica.

ESQUEMA B



Una solución del compuesto A10 (en un solvente tal como acetona y lo similar) se añade gota a gota a una solución de reactivo (tal como reactivo de Jones y lo similar) a aproximadamente 0°C bajo una atmósfera inerte. La suspensión resultante se agita toda la noche, mientras se calienta a

temperatura ambiente para proveer el compuesto B1 después de tratamiento.



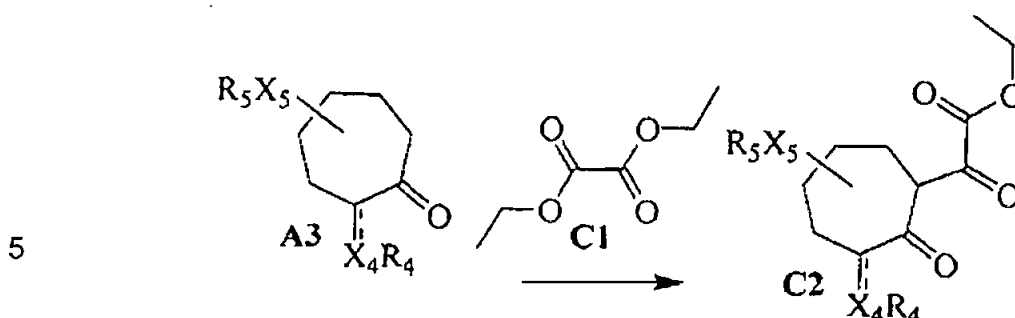
Una solución de reactivo (tal como uno o más de EDCI, DMAP y lo similar) y el compuesto B2 (en donde X_c representa un grupo de reacción adecuado y en donde ciertas porciones de X_cR_c se incorporan en X_3R_3 como un producto de la reacción) se añade a una solución del compuesto B1 (en un solvente tal como CH_2Cl_2 y lo similar) a aproximadamente 0°C bajo una atmósfera inerte. La mezcla se agita por aproximadamente 6 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente para proveer el compuesto A12 después del tratamiento.

10

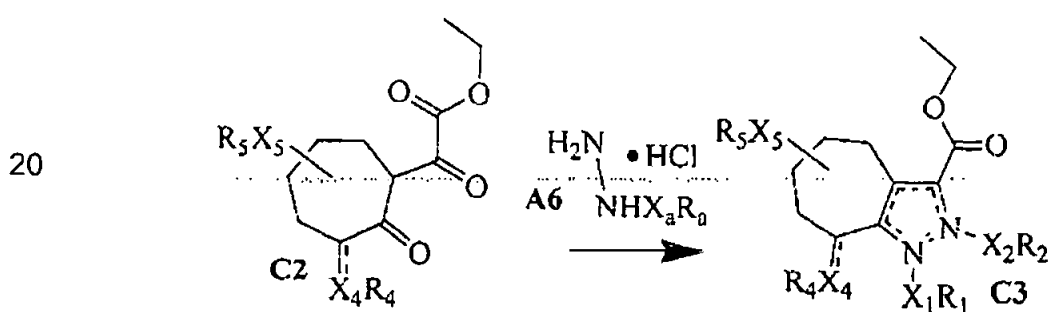
Para propósitos de este esquema, X_c es un radical amino sustituido opcionalmente, con lo cual el radical del sustituyente X_3R_3 del compuesto A12 se incorpora de la porción $\text{C}(\text{O})$ del sustituyente C^1 a partir del compuesto B1 y la porción amina de X_cR_c

15

132

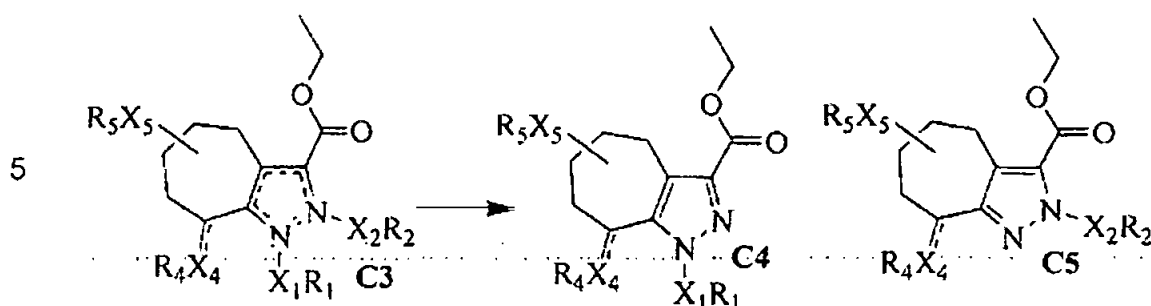
ESQUEMA C

Una solución del compuesto A3 (en un solvente tal como Et₂O, THF y lo similar o su mezcla) se añade gota a gota a una solución de reactivo (tal como LHMDS y lo similar en un solvente tal como Et₂O o THF y lo similar o su mezcla) a -78°C bajo una atmósfera inerte y se agita a aproximadamente -78°C por aproximadamente 40 minutos. Una solución de compuesto C1 (en un solvente tal como Et₂O y lo similar) se añade gota a gota y la mezcla se agita a aproximadamente -78°C por aproximadamente 1 hora, después se deja calentar a temperatura ambiente alrededor de un periodo de aproximadamente 2 horas para producir el compuesto C2 después del tratamiento, como un producto crudo usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.



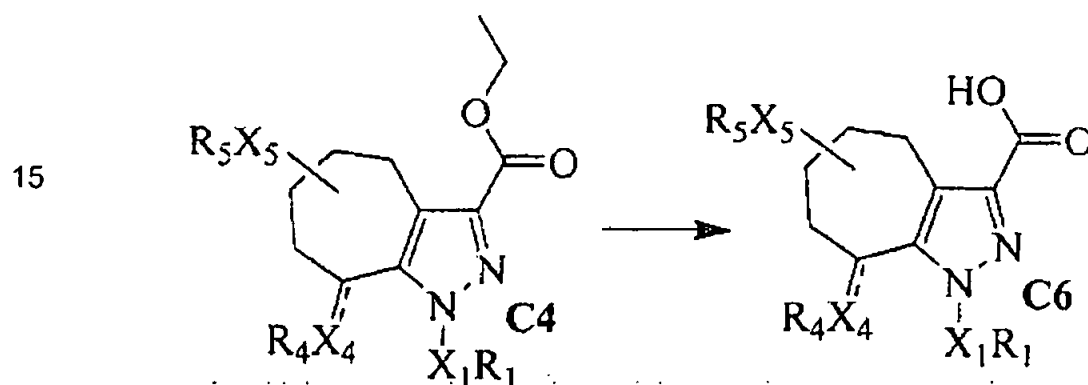
Usando el procedimiento del esquema A y compuesto C2 en

lugar del compuesto A5 proporciona el compuesto C3 después del tratamiento.



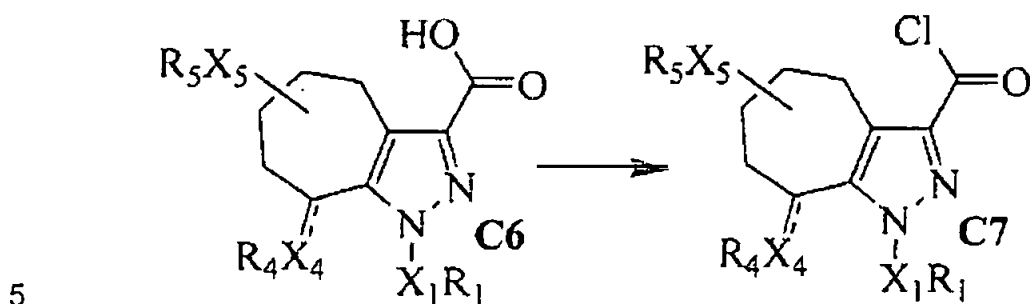
Usando el procedimiento del esquema A y el compuesto C3 en lugar de compuesto A7, la mezcla isomérica de compuesto C3 se separa vía cromatografía instantánea (se eluye con una mezcla de solvente adecuado tal como 20% o 30% de EtOAc:hexano y lo similar) para proveer un compuesto C4 de isómero principal y un compuesto de isómero menor C5.

10

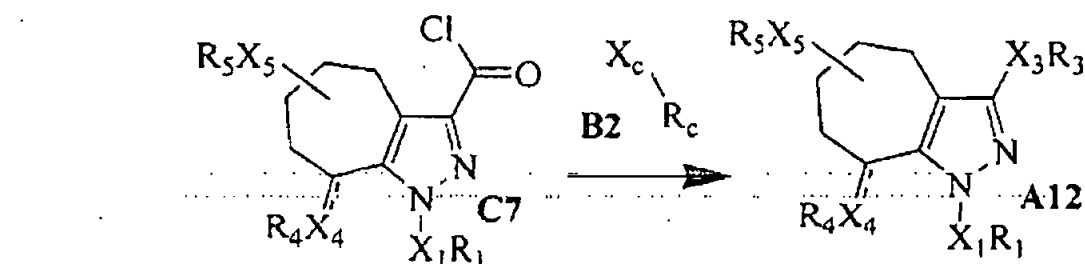


El compuesto de isómero principal C4 separado se trata con una solución de reactivo (tal como una mezcla de NaOH o LiOH en un solvente tal como agua, MeOH, THF y lo similar o su mezcla) y se agita toda la noche para proveer el compuesto C6 después del tratamiento.

20



Una solución de reactivo (tal como SOCl_2 y lo similar en un solvente tal como CH_2Cl_2 y lo similar) se añade al compuesto C6 a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno inerte. La mezcla de reacción se agita a temperatura de reflujo por aproximadamente 15 minutos para proveer el compuesto C7 después del tratamiento.



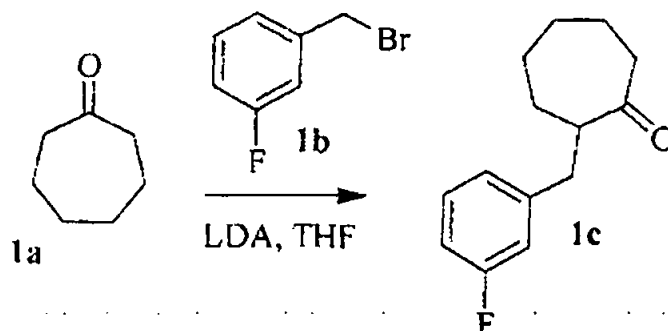
Una solución del compuesto C7 (opcionalmente mezclado con TEA y lo similar) se añade a una solución de compuesto B2 (en un solvente tal como CH_2Cl_2 y lo similar) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno inerte. La mezcla se agita a temperatura ambiente por un periodo de tiempo para proveer el compuesto A12 después del tratamiento.

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

EJEMPLO 1

Piperidin-1-ilamina del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico
(comp. 123)

5



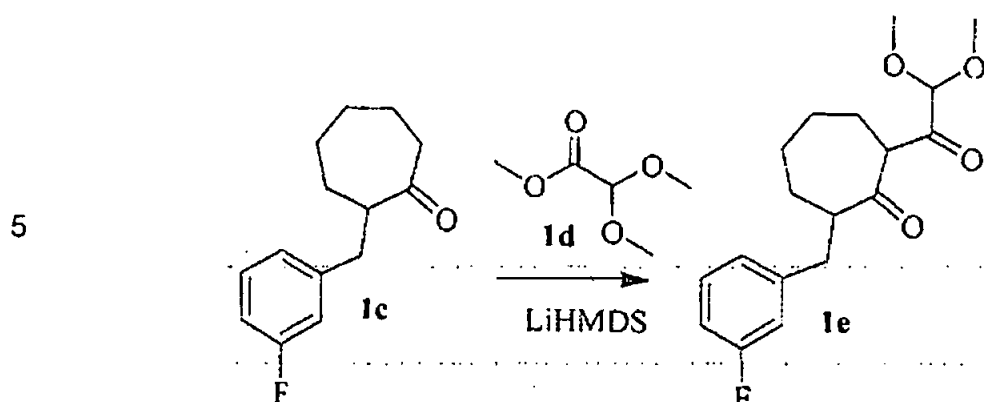
10

Se añade gota a gota el compuesto cicloheptanona 1a (3.0 g, 26.8 mmol) en THF (5 ml) a una solución de LDA (17.6 ml, 31.7 mmol) en THF anhidro (50 ml) a -78°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agita a -78°C durante 60 minutos, después se añade gota a gota compuesto 1-bromometil-3-fluoro-benceno 1b (5.0 g, 26.5 mmol) en THF anhidro (10 ml). La mezcla se agita durante 5 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente. La reacción se temple con agua (5 ml) y la capa orgánica se diluye con EtOAc (100 ml), después se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se separa y se seca con sulfato de sodio anhidro, después se filtra y se concentra *in vacuo* para producir un aceite crudo que se purifica mediante cromatografía instantánea usando EtOAc al 3% en hexano para producir compuesto 2-(3-fluorobencil)-cicloheptanona 1c (4.72g, 80%).

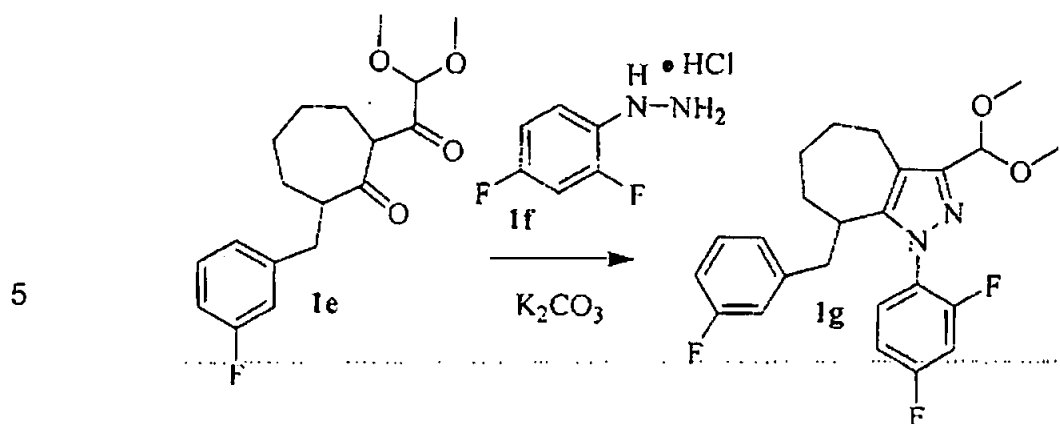
15

20

136



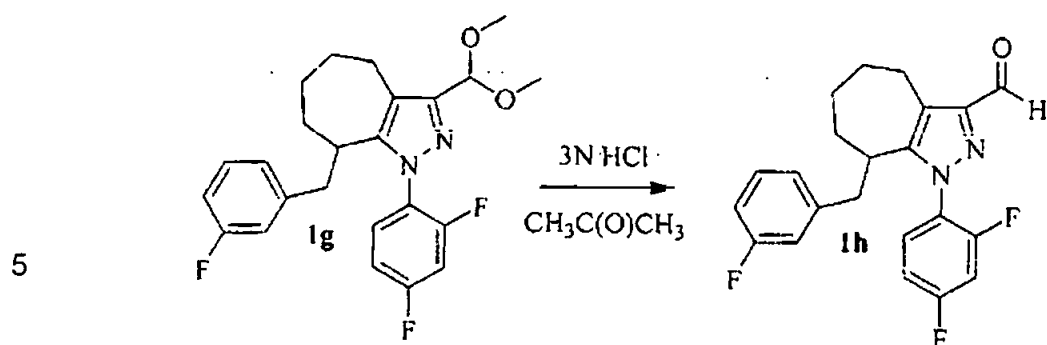
Una solución de compuesto 1c (2.94 g, 13.9 mmol) en THF (5 ml) se añade gota a gota a una solución 1M de LiHMDS (22.2 ml, 22.2 mmol) en THF anhidro (25 ml) a -78°C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agita a -78°C durante 60 minutos, después una solución de compuesto éster metílico del ácido dimetoxi-acético 1d (1.8 g, 13.4 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añade gota a gota. La mezcla se agita durante 15 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente. La reacción se temple con agua (5 ml) y se diluye con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separa, se lava con agua y salmuera y se seca con sulfato de sodio anhidro, después se filtra y se concentra *in vacuo* para producir un aceite crudo que se purifica mediante cromatografía de columna usando EtOAc al 10% en hexano para producir compuesto 2-(2,2-dimetoxi-acetil)-7-(3-fluoro-bencil)-cicloheptanona 1e (2.80 g, 65%).



Se añade K_2CO_3 (1.65 g, 12.0 mmol) y compuesto clorhidrato de (2,4-difluoro-fenil)-hidrazina 1f (1.80 g, 10 mmol) a una solución de compuesto 1e (3.2 g, 10.0 mmol) en MeOH (50 ml) a 0°C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agita toda la noche, mientras se calienta a temperatura ambiente. La reacción se temple con agua (20 ml) y la capa orgánica se diluye con EtOAc (200 ml), después se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se separa y se seca con sulfato de sodio anhidro, después se filtra y se concentra *in vacuo* para producir un aceite crudo que se purifica mediante cromatografía instantánea usando EtOAc al 20% en hexano para producir compuesto 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-dimetoximetil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol 1 g (3.01 g, 70%) como un aceite incoloro.

10

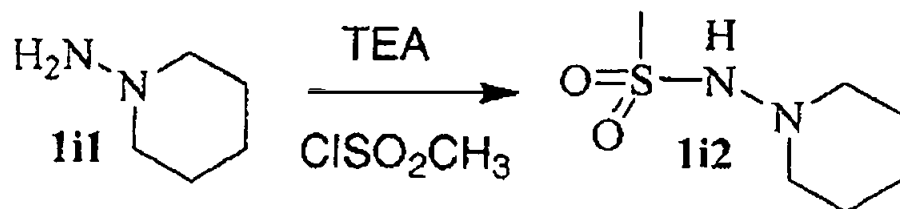
15



Se añade HCl 3N (8 ml) a una solución de compuesto 1g (1.66 g, 4.9 mmol) en acetona (50 ml) a 0°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agita durante 4 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se temple con agua (20 ml), se neutraliza a pH 7 con K₂CO₃ y se diluye con DCM (100 ml). La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se separa y se seca con sulfato de sodio anhidro, después se filtra y se concentra *in vacuo* para producir compuesto 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbaldehído 1h (1.79 g, 95%) como un aceite incoloro.

10

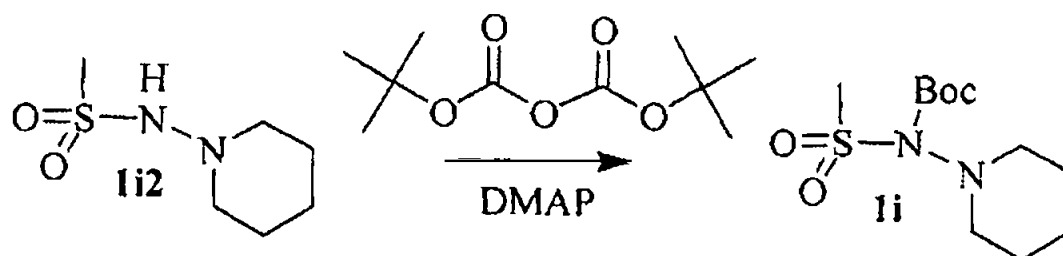
15



20 Se añade TEA (2.43 ml, 17.46 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2.0 g, 17.46 mmol) a una solución de compuesto 1i1 piperidin-1-ilamina (1.75 g, 17.46 mmol) a 0°C, bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agita durante 3 horas, mientras se mantiene a temperatura

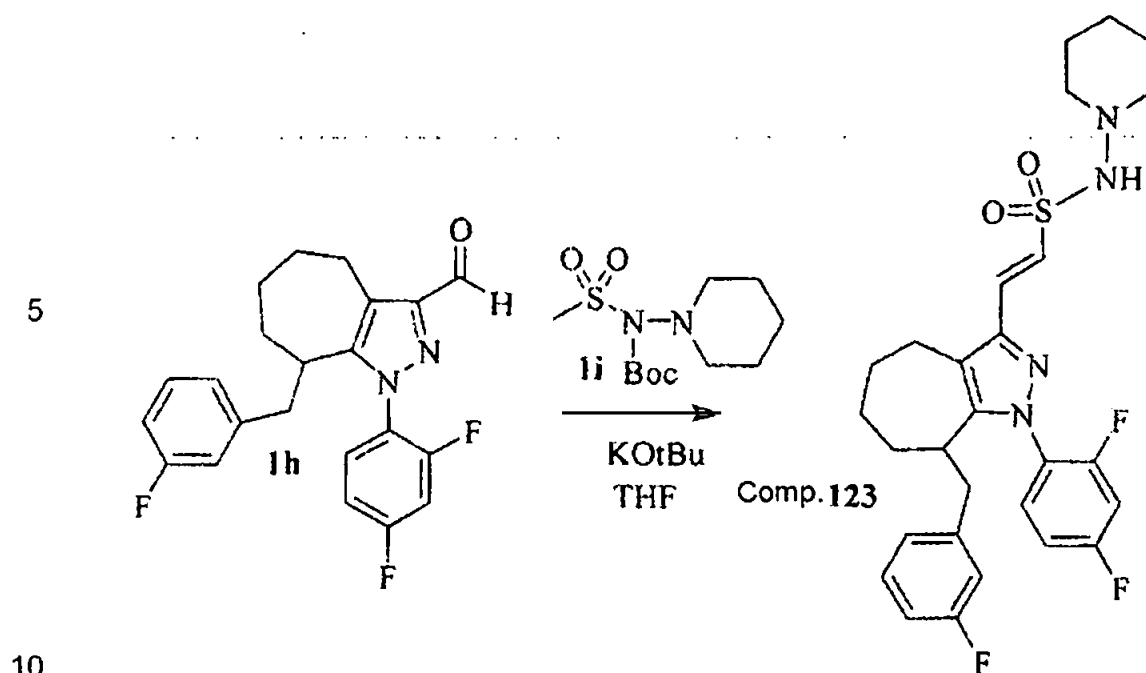
ambiente. La reacción se temple con agua (20 ml) y la capa orgánica se diluye con CH_2Cl_2 (100 ml), se lava con agua y salmuera, se separa y se seca con sulfato de sodio anhidro, después se filtra y se concentra *in vacuo* para producir compuesto N-piperidin-1-il-metanosulfonamida 1i2 como un aceite.

5



Se añade éster terc-butílico del ácido carbónico (4.57 g, 20.95 mmol) y DMAP (8 mg) a una solución de compuesto 1i2 en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agita toda la noche, mientras se calienta a temperatura ambiente. La reacción se temple con una solución saturada de NaHCO_3 (10 ml). La capa orgánica se separa y se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra *in vacuo* para producir un producto crudo que se purifica mediante cromatografía instantánea usando EtOAc al 10% en hexano para producir compuesto éster terc-butílico del ácido (metilsulfonil)-1-piperidinil-carbámico 1i (3.89 g, 80%) como un aceite incoloro.

140



Una solución 1M de terc-butóxido de potasio en THF (0.75 ml, 0.75 mmol) se añade gota a gota a una solución de compuesto 1i (0.070 g, 0.250 mmol) en THF anhidro (5 ml) a -78°C bajo atmósfera de N_2 . Después de 45 minutos, una solución de compuesto 1h (0.096 g, 0.250 mmol) en THF (3 ml) se añade gota a gota. La mezcla se hace reaccionar durante 15 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se templea con agua (5 ml) y se diluye con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separa, se lava con agua y salmuera y se seca con sulfato de sodio anhidro, después se filtra y se concentra *in vacuo* para producir un aceite crudo que se purifica mediante cromatografía instantánea usando EtOAc al 20% en hexano para producir el compuesto 123 (0.10 g, 75%) como un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.53 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 6.92-6.62 (m, 7H), 5.26 (s, 1H), 3.01-2.59 (m, 9H), 2.10-1.25 (m,

12H).

Por las siguientes etapas relevantes en el procedimiento del ejemplo 1 y otros procedimientos proporcionados aquí, y sustituyendo los materiales de inicio, reactivos y solventes adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

5

10

15

20

Comp.	Nombre	EM
3	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	616.2
75	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico	534.2
93	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]etanosulfónico	566.2
94	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico	572.3
96	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico	454.2
101	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	468.1
104	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	468
107	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	566
108	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	454
122	Piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	545

5

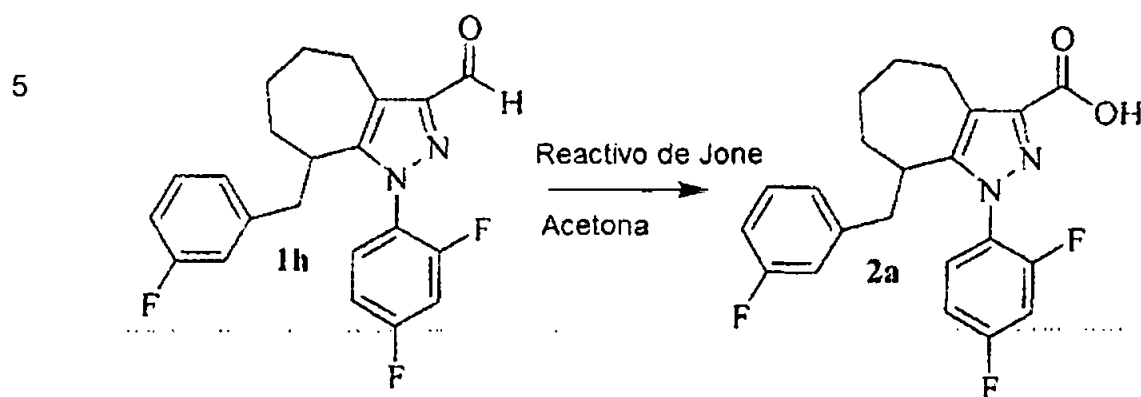
10

15

20

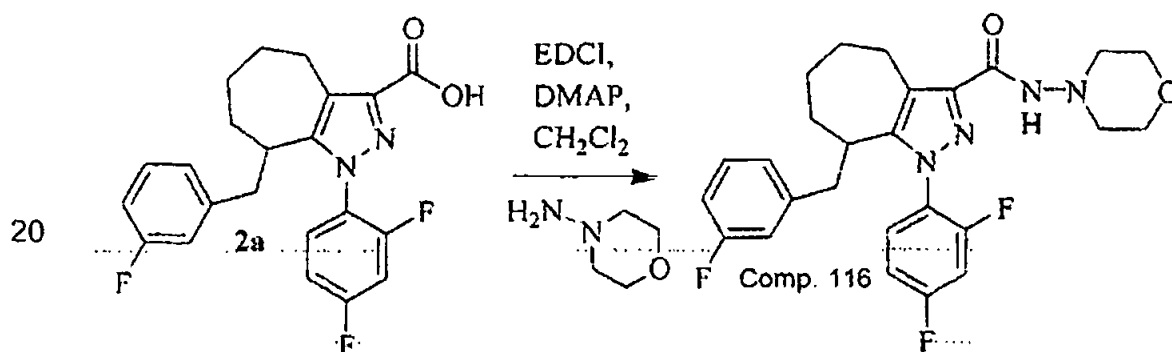
124	Piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	447
125	Morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	449
126	Morfolin-4-ilamina del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	449
127	Morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	547
128	Piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	447
160	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]etenosulfónico	470.1
232	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[(8R*)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	454
233	[(1S)-1--fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[(8S*)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	454
235	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 2-[8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]etenosulfónico	454
236	[(1R)-1-fenil-1-etil]-amida del ácido (2E,8E)-2-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	468
237	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E,8E)-2-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	468

143

EJEMPLO 2**Morfolin-4-ilamida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-****1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico (comp. 116)**

10 Se añade reactivo de Jones (5.75 ml, 8.6 mmol) a una solución de compuesto 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbaldehído 1h (1.65 g, 4.31 mmol) en acetona (20 ml) a 0°C bajo una atmósfera de N₂. La suspensión resultante se agita toda la noche a temperatura ambiente, después se filtra a través de un almohadilla de

15 celite para producir compuesto 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico 2a como un sólido.



Se añade EDCI (0.19 g, 0.99 mmol), DMAP (8 mg), y morfolin-4-

ilamina (0.035 g, 0.33 mmol) a una solución de compuesto 2a (0.13 g, 0.33 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agita durante 6 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente. La capa orgánica se concentra *in vacuo* y se purifica mediante cromatografía instantánea usando EtOAc al 15% en hexano para producir 116 (0.10 g, 65%) como un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.6 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.93-6.38 (m, 5H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 4H), 2.96-2.90 (m, 6H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.09-1.91 (m, 4H), 1.80-1.62 (m, 1H), 1.49-1.36 (m, 1H).

Por las siguientes etapas relevantes en el procedimiento del ejemplo 2 y sustituyendo los materiales de inicio, reactivos y solventes adecuados, se preparan los siguientes compuestos

Comp.	Nombre	EM
1	(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-(4-fluorofenil)-8-(4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	514
2	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	522.3
4	{(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]-hept-2-il}-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptpirazol-3-carboxílico	522.3

145

5	5	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	490
	6	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	492.3
	7	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	490.2
	8	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	490.2
10	9	(hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-il)-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	506.2
	10	(1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	548.3
	11	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	522.3
	12	Adamantan-2-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	520.3
15	13	Adamantan-2-ilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	520.3
	14	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	586.2
	15	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	586.2
20	16	Adamantan-2-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	522.3
	17	Adamantan-2-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	582.2

5

10

15

20

18	Adamantan-2-ialmina del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	582
19	Adamantan-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	520.3
20	Adamantan-1-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	520.3
21	Adamantan-1-ilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	520.2
22	Adamantil-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	584.1
23	Ciclobutilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	440.2
24	Ciclobutilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	502
25	Ciclobutilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	502
26	4-trifluorometil-bencilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	609
27	Piperidin-1-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556.2 (M+Na)
28	Piperidin-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	533
29	Ciclobutilamida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	484.2
30	Ciclobutilamida del ácido 1,8-bis-(4-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	483.1
31	Ciclopropilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	426.1

147

5	32	Ciclopropilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	426.1
	33	Ciclopropilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	426.1
	34	Ciclopropilamida del ácido 1,8-bis(4-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	492.1 (M+Na)
	35	Ciclopropilamida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	470.1
	36	Ciclobutilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	440.2
10	37	Ciclobutilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	440.2
	38	Ciclopropilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	488.1
	39	Ciclobutilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	372.1
15	40	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	454.2
	41	Ciclobutilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	486.1
	42	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	568.2
20	43	Ciclobutilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	424.2
	44	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	506.2

148

5	45	{{(1S)-1-fenil-etil}-amida del ácido 1-ciclohexil-8-83-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	474.3
	46	Éster terc-butílico del ácido 4-{{1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil}-amino}-piperidina-1-carboxílico	553.3
	47	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	482
	48	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	450
	49	Ciclopropilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	410.2
10	50	Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	453.3
	51	Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	452.2
	52	Ciclopentilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	438.3
15	53	Bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	460.2
	54	[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona	515.2
20	55	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	490.2
	56	Ciclopropilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	410.2
	57	Ciclobutilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	424.2

5	58	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	506.2
	59	Ciclopentilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluorobencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	438.3
	60	[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona	515.2
	61	Bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	460.2
	62	Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	453.1
10	63	Éster metílico del ácido (2S)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	550.3
	64	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	474.2
	65	4-trifluorometil-bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	528.2
15	66	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	490.4
	67	{(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil}-amida del ácido (8S)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	490.2
	68	Piperidin-1-ilamida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	429
20	69	3-trifluorometil-bencilamida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	504
	70	Ciclobutilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	486.1

150

5	71	{{(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il}-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	568.2
	72	Éster metílico del ácido (2S)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	612.2
	73	Éster metílico del ácido (2S)-2-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	550.2
	74	Éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico	534.3
	76	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	554
10	77	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(8R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	613.2
	78	Ester metílico del ácido (2R)-2-[[1-(8S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	613.2
	79	Éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico	596.2
15	80	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico	611.2
	81	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico	632.1 (M+Na)
20			

151

5	82	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico	548.3
	83	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico	548.3
	84	Piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	516.3
	85	Piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	516.2
	86	(2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	428
10	87	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	526
15	88	Éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico	534.1
	89	Morfolin-4-ilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	455
	90	Morfolin-4-ilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	455.1
	91	Morfolin-4-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	517.9
	92	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	536.2
20	95	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico	578.3

152

5	97	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	536.2
	98	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxifenil)-propiónico	578.2
	99	Éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico	564
	100	[(1R,2S)-2-hidroxindan-1-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	532.5
	102	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxifenil)-propiónico	626
10	103	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluorofenil)-propiónico	628
	105	Éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico	536
	106	Ester metílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico	536
15	109	Éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico	614
	110	Ester etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluorofenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico	566
	111	Éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluorofenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico	566
20			

153

5	112	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R)-8-(cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	580
	113	{(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il}-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	580
	114	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	502
	115	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	502
	117	Morfolin-4-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	533
10	118	[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-morfolin-4-il-metanona	470
	119	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	532
	120	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	502
15	121	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	502
	129	Bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	378
	130	Bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1-metanosulfonil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	456
20	158	[(1S)-1-hidroximetil-2-metil-propil]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556 (M+Na)
	159	[(1S)-1-hidroximetil-2-metil-propil]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556 (M+Na)

154

5	161	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	570
	162	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	570
	163	{(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil}-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	582
	164	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	424
	165	{(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil}-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	242
10	166	[(1S)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	438.1
	167	{(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil}-amida del ácido 8-(cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	438.1
	168	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	520.2
15	169	{(1S)-2-cloro-1-fenil-etil}-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	538
	172	[(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	538
	173	{(1R)-1-fenil-etil}-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluorobencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	504.1
	174	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	474.1
20	175	{(1R)-1-fenil-etil}-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	554.1

155

5

10

15

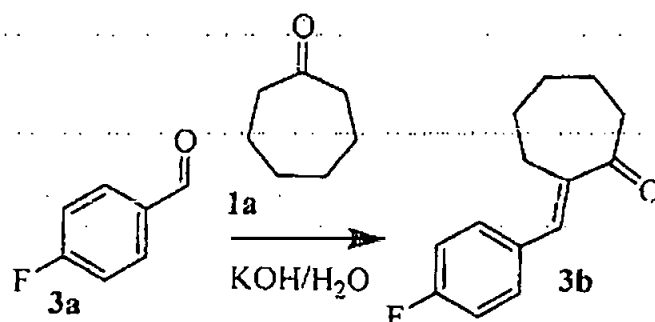
20

176	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	570
177	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(7-cloro-quinolin-4-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	569
178	[(1R)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	588.2
179	[(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	590.1
186	[(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	584.1
187	[(1R)-1-bencil-2-cloro-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	602
218	Éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-8-(4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico	544
228	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	424
229	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	424
230	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	424
231	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	424

156

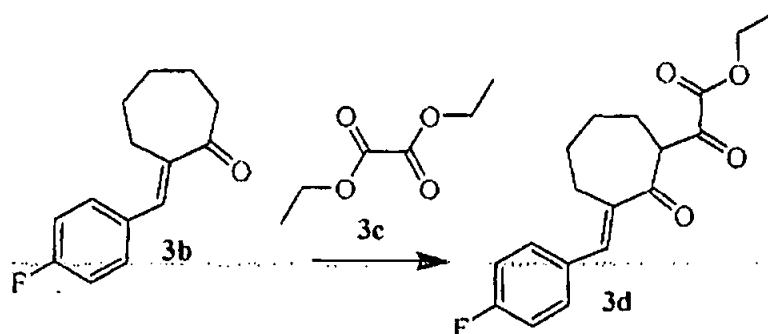
EJEMPLO 3

(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
(compuesto 146)



10 Una solución de KOH (0.25 g, 4.46 mmol) en agua (4.4 ml) se
añade a compuesto 4-fluoro-benzaldehído 3a (1.07 ml, 10 mmol) y la
suspensión se calienta a 65°C. Se añade gota a gota compuesto
cicloheptanona 1a (1.18 ml, 10 mmol) alrededor de un periodo de 15 minutos.
La mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas, después se agita toda la
15 noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidifica con HCl 1N
(26 ml) y se extrae con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lava con
salmuera y se seca sobre Na₂SO₄, después se filtra y se concentra. El residuo
amarillo resultante se purifica en una columna en gel de sílice (que se usa con
EtOAc/hexano al 6%) para proporcionar compuesto 2-(4-fluoro-bencilideno)-
20 cicloheptano 3b (1.1 g, 50.4%).

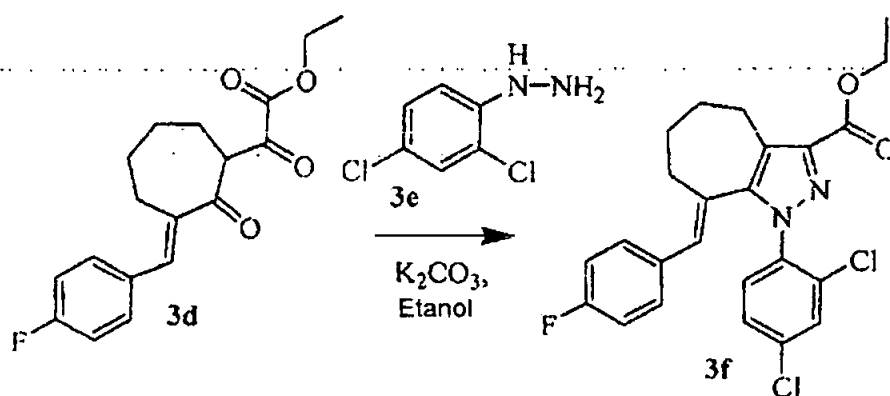
157



5

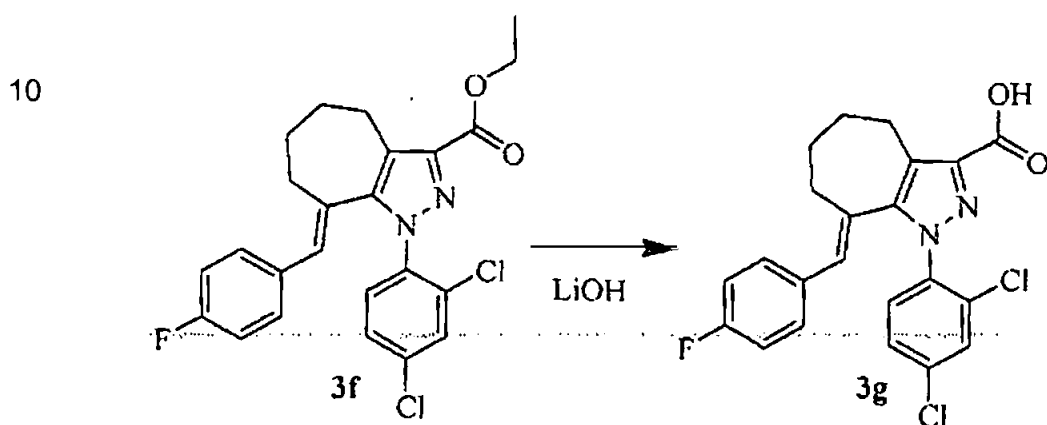
Una solución de compuesto 3b (1.1 g, 5.04 mmol) en THF (5 ml) se añade gota a gota a una solución de LHMDS (5.04 ml, solución 1M en THF) a -78°C y la mezcla se agita a -78°C durante 1 hora. Compuesto de éster dietílico del ácido oxálico 3c (0.68 ml, 5.04 mmol) se añade gota a gota y la mezcla se agita a -78°C durante 1 hora. La mezcla se deja calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se acidifica con HCl 1N y se extrae con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lava con HCl 1N (1x) y agua (2x), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, después se filtra y se concentra para proporcionar compuesto éster etílico del ácido [3-(4-fluoro-bencilideno)-2-oxo-cicloheptil]-oxo-acético 3d como un aceite amarillo que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20



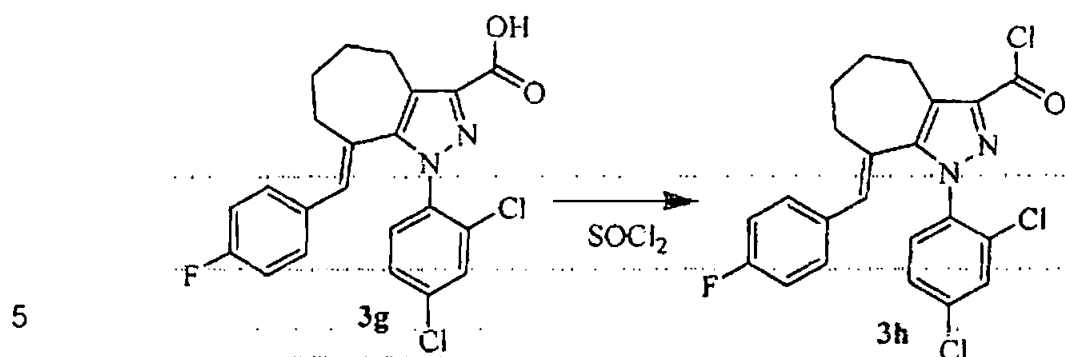
158

K_2CO_3 (1.39 g, 10.08 mmol) y compuesto (2,4-dicloro-fenil)-hidrazina 3e (0.89g, 5.04 mmol) se añade a una suspensión de compuesto 3d (5.04 mmol) en etanol (30 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente toda la noche, después se filtra y se lava con etanol (20 ml). El filtrado se
 5 concentra y se purifica en columna de gel de sílice (usando EtOAc/Hexano al 20%) para proporcionar éster etílico del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico (0.8 g, 34.5% por los menos 2 etapas).

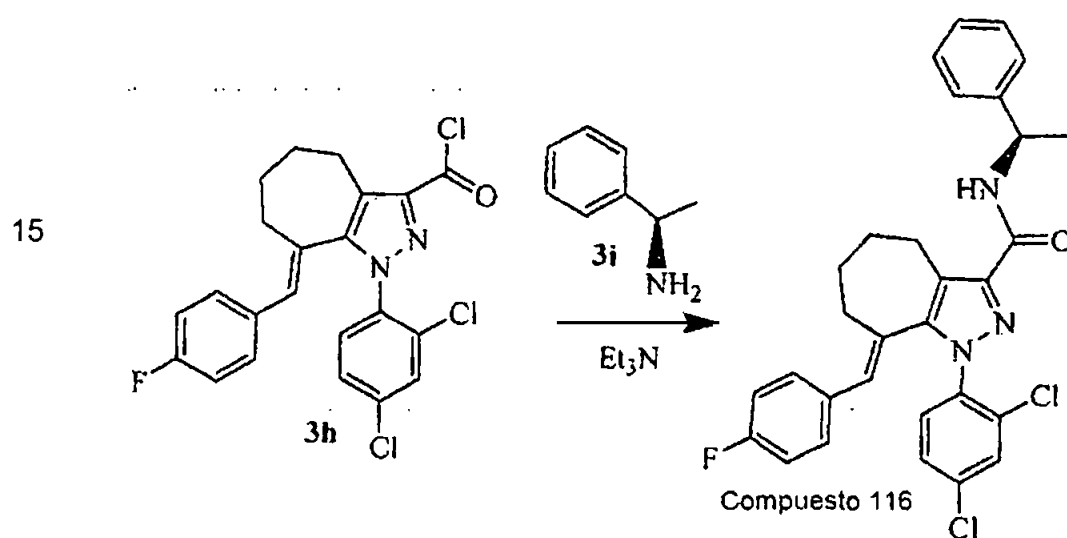


Compuesto 3f (0.8 g, 1.74 mmol) se disuelve en una mezcla de THF (18 ml) y etanol (2 ml), después LiOH acuoso (0.25 g, 10.4 mmol en 6 ml de agua) se añade. La mezcla se agita a temperatura ambiente toda la noche, después se concentra y se acidifica con HCl 1N (50 ml). La solución acuosa se extrae con EtOAc (100 ml) y la capa orgánica se lava con salmuera y se
 20 seca sobre sulfato de magnesio, después se filtra y se concentra para proporcionar compuesto ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico 3g (0.73 g, 98%) como un sólido amarillo.

159



SOCl₂ (0.99 ml, 13.5 mmol) se añade a una solución de
 compuesto 3g (0.73 g, 1.69 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se calienta a
 reflujo durante 3 horas, después se concentra bajo alto vacío para
 proporcionar el compuesto cloruro de 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-
 10 bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonilo 3h (0.70 g,
 92%) como un sólido amarillo.



20 Una mezcla de compuesto bencilamida de (R)-(+)-α-metilo 3i
 (0.065 g, 0.54 mmol) y Et₃N (0.15 ml, 1.08 mmol) se añade a una solución de
 compuesto 3h (0.12 g, 0.27 mmol) se toma en DCM (5 ml). La mezcla se agita
 a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluye con DCM y se lava

160

con HCl 1N. La capa orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio, después se filtra y se concentra. El residuo amarillo resultante se purifica en columna de gel de sílice (usando EtOAc/hexano al 20%) para proporcionar el compuesto 146 (0.12 g, 84%) como un polvo amarillo pálido.

5 EM m/z 534 (M+H⁺).

Por las siguientes etapas relevantes en el procedimiento del ejemplo 3 y sustituyendo los materiales de inicio, reactivos y solventes apropiados, se preparan los siguientes compuestos:

10	Comp.	Nombre	EM
	131	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	550
	132	{(1R)-1-ciclohexil-etil}-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556
15	133	Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	529
	134	Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	531
	135	4-sulfamoil-bencilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	615
20	136	(8E)-N-[8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-bencenosulfonamida	586
	137	[1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	584
	138	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556

161

5	139	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	550
	140	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	412
	141	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	406
	142	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	406
	143	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	412
10	144	Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	385
	145	Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	387
	146	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	534
15	147	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	540
	148	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	540
	149	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	534
20	150	Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	513
	151	Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	515

162

5	185	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	567
	188	(8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona	561
	189	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	522
	190	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	516
	191	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	516
10	192	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	522
	193	Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	495
	194	Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	497
15	195	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	550
	196	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556
	197	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556
20	198	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	550
	199	Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	529

168

5	200	Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	531
	201	(8E)-[8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-morfolin-4-il-metano	516
	202	[(1R)-1-fenil-propil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	548
	203	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	550
	204	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	550
10	205	(1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	548
	206	(8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[2,2']bipiridinil-1-il)-metanona	575
	207	(1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	546
15	208	[(1S,2R)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	562
	209	(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	560
20	210	(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	533
	211	(1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	560

165

5	212	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	546
	213	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	546
	214	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	552
	215	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	562
	216	(1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	558
10	217	Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	525
	219	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	488
	220	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	552
15	221	[(1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	526
	222	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	547
	223	(8E)-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona	370
20	224	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	535

166

5	225	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	535
	226	(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	551
	227	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	547
	234	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	422
	238	Éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	482
10	239	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	422
	240	Éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	482
	241	Éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	480
15	242	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	420
	243	(8E)-[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-imidazol-1-il-metanona	351
	244	[1-hidroximetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-(2S)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	450
20	245	Éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	482

167

5

246	[1-hidroximetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-(2S)-8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	452
247	Éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	482
248	Éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	480

10 Compuestos adicionales se pueden hacer de acuerdo con los métodos sintéticos de la presente invención por una persona con experiencia en la técnica, difiriendo solamente en los materiales de inicio, reactivos y condiciones posibles que se usan en los métodos actuales.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

15

Los siguientes ejemplos ilustran que los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor CB útiles para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor cannabinoide en un sujeto que lo necesita.

20

168

EJEMPLO 1**Ensayo de unión para agonistas o agonistas inversos de CB1 o CB2**

Los receptores humanos CB1 y CB2 se expresan establemente
5 en células SK-N-MC transfectadas con pcDNA3 CB-1 (humano) o pcDNA3 CB-
2 (humano). Las células se desarrollan en matraces de cultivo de células T-
180 bajo condiciones de cultivo celular estándar a 37 °C en una atmósfera 5%
CO₂. Las células se colectan por medio de trisinización y homogenizan en un
regulador de pH de homogenización (10 mM Tris, 0.2 mM MgCl₂, 5 mM KCl,
10 con inhibidores de proteasa aprotinina, leupeptina, pepstatina A y bacitracina y
centrifugan (2000 g). El sobrenadante entonces se centrifuga en sacarosa 2M
(31300 g) para producir una pella de membrana semi-purificada. La pella se
re-suspende en homogenización y se almacena a -80°C.

En el día del ensayo, la pella se congela en hielo y se diluye en
15 regulador de pH de ensayo (50 mM Tris-HCl, 5 mM MgCl₂, 2.5 mM EDTA, 0.5
mg/ml de albúmina de suero bovino libre de ácido graso, pH 7.5). La pella de
membrana diluida se añade con regulador de pH, un compuesto de prueba o
estándar de vehículo y el radioligando [H]³⁺-CP-55,940 (0.2 nM) a los pozos
de una placa de polipropileno de 96 pozos. La unión no específica se mide en
20 pozos que contienen WIN 55,212 (10 uM). La placa se cubre y se incuba
durante 90 minutos a 30°C. Los contenidos entonces se aspiran en una placa
inferior con filtro Packard Unifilter GF/C pre-humedecida con polietilenimina
0.5%. Los pozos de la placa de polipropileno se enjuagan y aspiran siete

169

veces con una solución salina 0.9% salina-0.5% Tween 20. La placa unifiltro se seca, se añade un cóctel de centelleo a cada pozo y los conteos que representan la unión se cuantifican en un contenedor de centelleo TopCount.

5 Resultados de unión del receptor CB1 y CB2

Para compuestos analizados, el valor de unión IC_{50} se obtiene de estudios de inhibición porcentual en donde varias concentraciones de prueba se usan. El valor de unión se calcula por medio de regresión lineal.

Para compuestos sin un valor de unión IC_{50} , el porcentaje de inhibición (5) se obtiene a una concentración de ⁽¹⁾ 1 μM , ⁽²⁾ 0.2 μM , ⁽³⁾ 0.0001 μM , ⁽⁴⁾ 0.0003 μM , ⁽⁵⁾ valor mostrado es un porcentaje de inhibición promedio, ⁽⁶⁾ 2 μM , ⁽⁷⁾ 0.015 μM , ⁽⁸⁾ 0.25 μM , ⁽⁹⁾ 0.003 μM , ⁽¹⁰⁾ 0.5 μM , ⁽¹¹⁾ 0.002 μM , ⁽¹²⁾ 0.008 μM o ⁽¹³⁾ 0.0125 μM .

170

CUADRO 1

Unión IC₅₀ del receptor CB1 cannabinoide (µM)

5	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀
		68 ⁽⁸⁾ 0%	157 0.1, ⁽²⁾ 68%
		69 ⁽⁸⁾ 23%	158 ⁽²⁾ 14%
		70 ⁽⁵⁾ 37%	159 ⁽²⁾ 40%
		71 ⁽⁵⁾ 43%	160 ⁽²⁾ 2%
10		72 ⁽⁵⁾ 38%	161 ⁽²⁾ 35%
		73 ⁽⁵⁾ 24%	162 ⁽²⁾ 16%
		74 ⁽⁵⁾ 1%	163 ⁽²⁾ 44%
		75 0.2, ⁽⁵⁾ 23%	164 ⁽²⁾ 26%
		76 ⁽⁵⁾ 44%	165 ⁽²⁾ 79%
15		77 51%, ⁽⁵⁾ 57%, ⁽¹⁾ 44%	166 ⁽²⁾ 24%
		78 0.4, ⁽⁵⁾ 59%	167 ⁽²⁾ 57%
		79 ⁽⁵⁾ 37%	168 ⁽²⁾ 18%
		80 0.7, ⁽⁵⁾ 51%	169 ⁽²⁾ 24%
	1 0.2	81 ⁽⁵⁾ 42%	170 ⁽²⁾ 29%
20		82 1, ⁽⁵⁾ 46%	171 ⁽²⁾ 2%
		83 0.1, ⁽⁵⁾ 90%	172 ⁽²⁾ 64%
		84 0.7, ⁽⁵⁾ 67%	173 ⁽²⁾ 32%
		85 ⁽⁵⁾ 39%	174 ⁽²⁾ 0%
		86 ⁽⁸⁾ 0%	175 ⁽²⁾ 30%
		87 ⁽⁸⁾ 4%	176 ⁽²⁾ 4%
		88 ⁽¹⁾ 2%	177 ⁽²⁾ 4%
		89 ⁽¹⁾ 11%	178 ⁽²⁾ 29%
	2 ⁽¹⁾ 21%	90 ⁽¹⁾ 1%	179 ⁽²⁾ 0%
	3 1.3, ⁽¹⁾ 60%	91 0.3, ⁽¹⁾ 68%	180 ⁽²⁾ 40%
	4 ⁽¹⁾ 51%	92 0.1, ⁽¹⁾ 86%	181 ⁽²⁾ 32%
	5 ⁽¹⁾ 22%	93 0.4, ⁽¹⁾ 70%	182 ⁽²⁾ 21%
	6 ⁽¹⁾ 26%	94 ⁽¹⁾ 38%	183 ⁽²⁾ 0%
	7 1.1, ⁽¹⁾ 68%	95 ⁽¹⁾ 36%	184 0.05, ⁽²⁾ 78%
	8 ⁽¹⁾ 30%	96 ⁽¹⁾ 0%	185 0.03, ⁽²⁾ 75%
	9 ⁽¹⁾ 18%	97 ⁽¹⁾ 38%	186 ⁽²⁾ 12%
	10 ⁽¹⁾ 0%	98 ⁽¹⁾ 51%	187 ⁽²⁾ 12%
	11 ⁽¹⁾ 17%	99 ⁽¹⁾ 17%	188 0.1, ⁽²⁾ 64%
	12 ⁽¹⁾ 36%	100 ⁽¹⁾ 31%	189 0.05, ⁽²⁾ 78%

171

	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀
	13 ⁽¹⁾ 0%	101 ⁽¹⁾ 28%	190 0.08, ⁽²⁾ 76%
	14 ⁽¹⁾ 29%	102 0.6, ⁽¹⁾ 77%, ⁽¹⁰⁾ 55%	191 ⁽²⁾ 47%
	15 ⁽¹⁾ 58%	103 0.3, ⁽¹⁾ 76%, ⁽¹⁰⁾ 56%	192 ⁽²⁾ 45%
5	16 ⁽¹⁾ 21%	104 ⁽¹⁾ 19%	193 ⁽²⁾ 43%
	17 ⁽¹⁾ 37%	105 ⁽¹⁾ 2%	194 ⁽²⁾ 19%
	18 ⁽¹⁾ 3%	106 ⁽¹⁾ 45%	195 ⁽²⁾ 63%
	19 ⁽¹⁾ 18%	107 0.3, ⁽¹⁾ 72%, ⁽¹⁰⁾ 59%	196 ⁽²⁾ 67%
	20 ⁽¹⁾ 4%	108 44%, ⁽¹⁾ 55%, ⁽¹⁰⁾ 33%	197 0.03, ⁽²⁾ 83%
	21 ⁽¹⁾ 32%	109 0.3, ⁽¹⁾ 72%, ⁽¹⁰⁾ 60%	198 0.02, ⁽²⁾ 87%
	22 ⁽¹⁾ 58%	110 56%, ⁽¹⁾ 63%, ⁽¹⁰⁾ 48%	199 ⁽²⁾ 30%
10	23 ⁽¹⁾ 0%	11 54%, ⁽¹⁾ 62%, ⁽¹⁰⁾ 45%	200 ⁽²⁾ 15%
	24 ⁽¹⁾ 28	112 ⁽¹⁾ 49%	201 ⁽²⁾ 11%
	25 51%, ⁽¹⁾ 71%, ⁽¹⁰⁾ 30%	113 53%, ⁽¹⁾ 62%, ⁽¹⁰⁾ 44%	202 0.01, ⁽²⁾ 91%
	26 63%, ⁽¹⁾ 70%, ⁽⁶⁾ 55%	114 ⁽¹⁾ 17%	203 ⁽²⁾ 37%
	27 ⁽¹⁾ 0%	115 0.5, ⁽¹⁾ 79%, ⁽¹⁰⁾ 67%	204 0.03, ⁽²⁾ 88%
15	28 0.1, ⁽¹⁾ 65%	116 ⁽¹⁾ 14%	205 0.02, ⁽²⁾ 93%
	29 ⁽¹⁾ 13%	117 ⁽¹⁾ 44%	206 0.08, ⁽²⁾ 73%
	30 ⁽¹⁾ 28%	118 ⁽¹⁾ 4%	207 0.02, ⁽²⁾ 90%
	31 ⁽¹⁾ 0%	119 ⁽¹⁾ 39%	208 0.07, ⁽²⁾ 76%
	32 ⁽¹⁾ 0%	120 ⁽¹⁾ 9%	209 0.03, ⁽²⁾ 88%
	33 ⁽¹⁾ 0%	121 0.4, ⁽¹⁾ 80%, ⁽¹⁰⁾ 70%	210 0.04, ⁽²⁾ 76%
	34 ⁽¹⁾ 0%	122 ⁽¹⁾ 0%	211 0.007, ⁽²⁾ 92%
	35 ⁽¹⁾ 22%	123 ⁽¹⁾ 47%	212 0.006, ⁽²⁾ 94%
	36 ⁽¹⁾ 25%	124 ⁽¹⁾ 14%	213 0.006, ⁽²⁾ 71%
20	37 ⁽¹⁾ 15%	125 ⁽¹⁾ 0%	214 0.007, ⁽²⁾ 95%
	38 ⁽¹⁾ 39%	126 ⁽¹⁾ 0%	215 0.01, ⁽²⁾ 88%
	39 ⁽¹⁾ 0%	127 ⁽¹⁾ 36%	216 0.009, ⁽²⁾ 91%
	40 0.07, ⁽¹⁾ 84%	128 ⁽¹⁾ 0%	217 0.06, ⁽²⁾ 75%

172

5

10

15

20

Comp IC ₅₀		Comp IC ₅₀		Comp IC ₅₀	
41	0.5, ⁽¹⁾ 68%	129	94%, ⁽⁸⁾ 100%, ⁽¹²⁾ 90%, ⁽¹¹⁾ 92%	222	0.03, ⁽²⁾ 48%
42	0.3, ⁽¹⁾ 65%	130	0.06, ⁽⁸⁾ 84%	223	⁽²⁾ 40%
43	⁽¹⁾ 14%	131	0.006, ⁽⁸⁾ 93%, ⁽⁷⁾ 53%	224	0.008, ⁽²⁾ 87%
44	0.2, ⁽¹⁾ 82%	132	0.005%, ⁽⁸⁾ 94%, ⁽⁷⁾ 64%	225	0.005, 0.006, 0.007, ⁽²⁾ 90%, ⁽²⁾ 89%, ⁽⁵⁾ 96%
45	0.7, ⁽¹⁾ 54%	133	0.1, ⁽⁸⁾ 66%	226	0.04, ⁽²⁾ 72%
46	⁽¹⁾ 45%	134	⁽¹⁾ 58%	227	0.009, ⁽²⁾ 90%
47	0.1, ⁽¹⁾ 91%	135	0.05, ⁽⁸⁾ 65%	228	⁽²⁾ 0%
48	0.3, ⁽¹⁾ 63%	136	⁽⁸⁾ 39%	229	0.06, ⁽²⁾ 73%
49	⁽¹⁾ 33%	137	0.01, ⁽⁸⁾ 77%, ⁽⁷⁾ 57%	230	0.3
50	⁽¹⁾ 32%	138	0.03, ⁽²⁾ 71%	231	0.3
51	⁽¹⁾ 36%	139	0.05, ⁽²⁾ 72%	232	0.3, ⁽²⁾ 0%
52	⁽¹⁾ 26%	140	0.006, ⁽²⁾ 97%	233	⁽²⁾ 0%
53	⁽¹⁾ 33%	141	0.006, ⁽²⁾ 95%	234	0.02, ⁽²⁾ 87%
54	⁽¹⁾ 18%	142	0.01, ⁽²⁾ 83%	235	⁽²⁾ 0%
55	⁽¹⁾ 50%	143	0.002, 77%, ⁽²⁾ 99%, ⁽¹¹⁾ 55%	236	⁽²⁾ 0%
56	⁽¹⁾ 0%	144	0.03, ⁽²⁾ 69%	237	0.3, ⁽²⁾ 0%
		145	⁽²⁾ 54%	238	0.03, ⁽²⁾ 85%
57	⁽¹⁾ 35%	146	0.008, 0.01, ⁽²⁾ 93%, ⁽²⁾ 94%	239	0.03, ⁽²⁾ 80%
58	0.2, ⁽¹⁾ 75%	147	0.007, ⁽²⁾ 94%	240	0.2, ⁽²⁾ 35%
59	⁽¹⁾ 27%	148	0.08, ⁽²⁾ 69%	241	0.2, ⁽²⁾ 33%
60	⁽¹⁾ 38%	149	0.1, ⁽²⁾ 66%	242	0.02, ⁽²⁾ 80%
61	⁽¹⁾ 36%	150	0.1, ⁽²⁾ 65%	243	⁽²⁾ 0%
62	⁽¹⁾ 5%	151	⁽²⁾ 51%	244	0.7, ⁽²⁾ 68%
63	⁽¹⁾ 29%	152	47%, ⁽²⁾ 66%, ⁽¹³⁾ 28%	245	0.006, ⁽²⁾ 68%
64	⁽¹⁾ 51%	153	⁽²⁾ 44%	246	⁽²⁾ 0%
65	⁽¹⁾ 29%	154	⁽²⁾ 33%	247	0.002, ⁽²⁾ 91%
66	⁽¹⁾ 16%	155	0.07, ⁽²⁾ 72%	248	0.007, ⁽²⁾ 89%
67	⁽¹⁾ 44%	156	⁽²⁾ 50%		

CUADRO 2

Unión IC₅₀ del receptor CB2 cannabinoide (µM)

5	Comp IC ₅₀		Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀
			69 ⁽⁸⁾ 12%	158 ⁽²⁾ 0%
			70 3%	159 ⁽²⁾ 3%
			71 32%	160 ⁽²⁾ 75%
			72 10%	161 ⁽²⁾ 3%
10			73 8%	162 ⁽²⁾ 5%
			74 10%	163 ⁽²⁾ 7%
			75 27%	164 ⁽²⁾ 94%
			76 38%	165 ⁽²⁾ 98%
			77 28%	166 ⁽²⁾ 75%
15			78 23%	167 ⁽²⁾ 97%
			79 29%	168 ⁽²⁾ 11%
			80 23%	169 ⁽²⁾ 14%
			81 28%	170 ⁽²⁾ 27%
	1	0.3	82 0.06, ⁽⁵⁾ 88%	171 ⁽²⁾ 38%
20			83 0.01, ⁽⁵⁾ 98%	172 ⁽²⁾ 41%
			84 11%	173 ⁽²⁾ 19%
			85 5%	174 ⁽²⁾ 33%
			86 ⁽⁸⁾ 22%	175 ⁽²⁾ 36%
			87 ⁽⁸⁾ 0%	176 ⁽²⁾ 43%
			88 32%	177 ⁽²⁾ 27%
			89 0%	178 ⁽²⁾ 29%
			90 2%	179 ⁽²⁾ 29%
	2	53%	91 0%	180 ⁽²⁾ 86%
	3	26%	92 0.2, ⁽¹⁾ 82%	181 ⁽²⁾ 57%
	4	36%	93 58%	182 ⁽²⁾ 21%
	5	34%	94 1%	183 ⁽²⁾ 14%
	6	4%	95 35%	184 ⁽²⁾ 27%
	7	12%	96 72%, ⁽¹⁾ 94%, ⁽⁷⁾ 50%	185 ⁽²⁾ 56%
	8	5%	97 0.3, ⁽¹⁾ 71%	186 ⁽²⁾ 58%
	9	4%	98 43%	187 ⁽²⁾ 23%
	10	8%	99 24%	188 ⁽²⁾ 36%
	11	21%	100 9%	189 ⁽²⁾ 17%
	12	31%	101 0.04, ⁽¹⁾ 97%	190 ⁽²⁾ 12%
	13	14%	102 59%	191 ⁽²⁾ 7%
	14	7%	103 57%	192 ⁽²⁾ 7%

974

5	Comp IC ₅₀		Comp IC ₅₀		Comp IC ₅₀	
	15	54%	104	93%	193	⁽²⁾ 16%
	16	68%	105	82%	194	⁽²⁾ 10%
	17	11%	106	95%	195	⁽²⁾ 37%
	18	23%	107	64%	196	⁽²⁾ 49%
10	19	51%	108	100%	197	⁽²⁾ 67%
	20	28%	109	48%	198	⁽²⁾ 68%
	21	26%	110	59%	199	⁽²⁾ 30%
	22	25%	111	65%	200	⁽²⁾ 6%
	23	24%	112	16%	201	⁽²⁾ 0%
15	24	0%	113	28%	202	⁽²⁾ 9%
	25	19%	114	47%	203	⁽²⁾ 30%
	26	29%, ⁽¹⁾ 35%, ⁽⁶⁾ 22%	115	99%	204	⁽²⁾ 34%
	27	0%	116	24%	205	⁽²⁾ 27%
	28	11%	117	22%	206	⁽²⁾ 22%
20	29	18%	118	31%	207	⁽²⁾ 1%
	30	0.6, ⁽¹⁾ 65%	119	38%	208	⁽²⁾ 31%
	31	35%	120	16%	209	⁽²⁾ 8%
	32	0%	121	95%	210	⁽²⁾ 49%
	33	0%	122	0%	211	⁽²⁾ 37%
	34	0%	123	14%	212	⁽²⁾ 42%
	35	36%	124	47%	213	⁽²⁾ 19%
	36	0%	125	30%	214	⁽²⁾ 43%
	37	0%	126	65%	215	⁽²⁾ 24%
	38	0%	127	0%	216	⁽²⁾ 33%
	39	30%	128	0%	217	⁽²⁾ 52%
	40	75%, ⁽¹⁾ 84%, ⁽⁷⁾ 65%	129	⁽⁸⁾ 86%	221	⁽²⁾ 24%
	41	46%	130	⁽⁸⁾ 98%	222	⁽²⁾ 41%
	42	0.3%, ⁽¹⁾ 52%	131	⁽⁸⁾ 34%	223	⁽²⁾ 58%
	43	42%	132	⁽⁸⁾ 42%	224	⁽²⁾ 4%
	44	0.6, ⁽¹⁾ 75%	133	⁽⁸⁾ 29%	225	⁽²⁾ 16%, ⁽²⁾ 6%, ⁽²⁾ 9%
	45	42%	134	⁽⁸⁾ 28%	226	⁽²⁾ 48%
	46	0%	135	⁽⁸⁾ 25%	227	⁽²⁾ 19%
	47	0.03, ⁽¹⁾ 75%	136	⁽⁸⁾ 18%	228	⁽²⁾ 45%
	48	42%	137	⁽⁸⁾ 0%	229	0.02, ⁽²⁾ 95%
	49	9%	138	⁽²⁾ 22%	230	0.04
	50	31%	139	⁽²⁾ 30%	231	0.2

175

5

10

Comp IC ₅₀		Comp IC ₅₀		Comp IC ₅₀	
51	30%	140	⁽²⁾ 100%	232	0.06, ⁽²⁾ 81%
52	21%	141	⁽²⁾ 97%	233	⁽²⁾ 20%
53	52%	142	⁽²⁾ 98%	234	0.06, ⁽²⁾ 93%
54	41%	143	⁽²⁾ 100%	235	⁽²⁾ 41%
55	18%	144	⁽²⁾ 90%	236	⁽²⁾ 41%
56	42%	145	⁽²⁾ 68%	237	0.1, ⁽²⁾ 64%
57	29%	146	2.3, 3%, ⁽²⁾ 10%	238	0.01, ⁽²⁾ 93%
58	74%, ⁽¹⁾ 98%, ⁽⁷⁾ 65%	147	⁽²⁾ 23%	239	0.02, ⁽²⁾ 91%
59	60%	148	⁽²⁾ 39%	240	0.04, ⁽²⁾ 78%
60	38%	149	⁽²⁾ 4%	241	0.1, ⁽²⁾ 62%
61	72%	150	⁽²⁾ 3%	242	0.1, ⁽²⁾ 50%
62	5%	151	⁽²⁾ 15%	243	⁽²⁾ 0%
63	69%	152	⁽²⁾ 21%	244	0.02, ⁽²⁾ 78%
64	0.6, ⁽¹⁾ 70%	153	⁽²⁾ 0%	245	0.002, ⁽²⁾ 93%
65	52%	154	⁽²⁾ 7%	246	⁽¹⁾ 15%
66	33%	155	⁽²⁾ 8%	247	0.001, ⁽²⁾ 96%
67	55%	156	⁽²⁾ 36%	248	0.003, ⁽²⁾ 96%
68	⁽⁸⁾ 27%	157	⁽²⁾ 5%		

EJEMPLO 2

15

Ensayo basado en célula funcional para efectos agonista o agonista
inverso CB1 o CB2 en actividad intra-celular adenilato ciclasa

20

Los receptores de CB1 y CB2 son receptores acoplados a proteína G (GPCR), que tienen influencia en la función celular vía la proteína-Gi. Estos receptores modulan la actividad de adenilato ciclasa intracelular, que a su vez produce el mensajero de señal intracelular AMP-cíclica (cAMP).

En la línea base, o durante condiciones unidas a no ligando, estos receptores son activos constitutivamente y suprimen la actividad

176

adenilato ciclasa la unión de un agonista causa activación adicional del receptor y produce supresión adicional de actividad de adenilato ciclasa. La unión de un agonista inverso inhibe la actividad constitutiva de los receptores y resulta en un incremento en actividad adenilato ciclasa.

- 5 Al monitorear la actividad intracelular de adenilato ciclasa, la capacidad de los compuestos para actuar como agonistas o agonistas inversos se puede determinar.

Ensayo

- 10 Los compuestos de prueba se evalúan en células SK-N-MC las cuales, usando procedimientos de transfección estándar, se transfectan establemente con ADNc humano para pcDNA3-CRE β -gal y receptor pcDNA3 CBI (humano) o receptor pcDNA3 CB2 (humano). Al expresar CRE β -gal, las células producen β -galactosidasa en respuesta a activación del promotor CRE
- 15 por cAMP. Las células que expresan CRE β -gal y el receptor humano CB1 o CB2 producirán menos β -galactosidasa cuando se tratan con un agonista de CB1/CB2 y producirán más β -galactosidasa cuando se tratan con un agonista inverso de CB1/CB2.

- 20 Crecimiento celular

Las células se desarrollan en placas de 96 pozos bajo condiciones de cultivo celular estándar a 37°C en una atmósfera CO₂ 5%. Después de 3 días, el medio se remueve y un compuesto de prueba en medio

177

(en donde el medio se complementa con L-glutamina 2mM, piruvato de sodio 1M, FBS (suero bovino fetal) ácido graso bajo 0.1% y antibióticos) se añade a la célula. Las placas se incuban durante 30 minutos a 37°C y las células de la placa entonces se tratan con forskolin por 4-6 horas, después se lavan y lisan.

- 5 La actividad de β -galactosidasa se cuantifica usando reactivos de equipo comercialmente disponibles (Promega Corp. Madison, WI) y un lector de placa Vmax (Molecular Devices, Inc).

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

10 CRE

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

- 15 El cambio en la actividad de β -galactosidasa se determina al ajustar un valor de actividad de las células tratadas con vehículo en 100% y la expresión de la actividad de β -galactosidasa medida en una célula tratada con compuesto correspondiente como un porcentaje de la actividad de célula tratada con vehículo.

20

Resultados del receptor CB1

El valor de EC_{50} para actividad funcional para compuestos analizados se calcula por medio de regresión lineal y se obtiene de estudios

178

en donde las concentraciones del compuesto variables se usan.

Cuando un valor EC₅₀ no se obtiene para un compuesto de prueba, el valor mostrado (en %) representa cambio en la actividad funcional y se obtiene de un estudio en donde una concentración de compuesto se usa.

5

CUADRO 3

Agonista inverso funcional del receptor CB1 EC₅₀ (μM)

10

15

20

Comp EC ₅₀	Comp EC ₅₀	Comp EC ₅₀
	111 0.09	157 0.04
	112 0.06	172 0.1
3 0.07	113 0.1	184 0.003
8 0.4	114 0.04	185 <0.003
25 1.2	117 0.3	188 0.01
26 0.6	118 0.1	189 0.01
28 0.05	120 0.1	190 0.009
41 0.1	122 0.06	197 0.003
42 0.3	123 2.9	202 0.009
45 1.1	124 3.4	204 0.003
48 0.3	128 2.7	205 0.009
55 0.4	131 <0.03	206 0.01
75 0.07	132 0.01	207 0.007
77 0.1	133 0.03	208 0.01
78 0.2	134 0.01	209 0.01
79 0.5	135 <0.03	210 0.02
80 0.06	136 0.03	211 0.02
81 0.3	137 0.03	212 0.02
84 0.1	138 0.1	213 0.01
85 0.3	146 0.02	214 0.03
91 0.07	147 0.03	215 0.01
92 0.09	148 0.2	216 0.05
93 0.05	149 0.06	217 0.02
94 0.2	150 0.02	222 0.03
99 0.2	151 0.06	224 0.004

Comp EC ₅₀	Comp EC ₅₀	Comp EC ₅₀
102 0.07	152 0.2	225 0.001
104 0.1	155 0.03	226 0.003
110 0.1	156 0.09	227 0.002

5

CUADRO 4

Agonista funcional del receptor CB1 EC₅₀ (μM)

Comp EC ₅₀	Comp EC ₅₀	Comp EC ₅₀
	83 1.7	165 0.03
	107 19.8	167 0.05
40 0.1	116 0.3	198 0.02
58 1.4	130 <0.03	

10

CUADRO 5

Actividad funcional del receptor CB1

Comp actividad	Comp actividad	Comp actividad
	4 22%	68 35%
	7 32%	69 30%
	12 11%	82 20%
	14 8%	86 30%
	15 18%	87 40%
	17 22%	105 25%
	21 7%	109 10%
	22 24%	115 25%
	27 11%	121 36%
	44 26%	126 2%
	47 11%	127 3%
	64 24%	

15

20

180

Cambio mediado por el receptor CB2 en la expresión de β -galCRE

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

El cambio en la actividad de β -galactosidasa se determina al ajustar un valor de actividad de las células tratadas con vehículo en 100% y la expresión de la actividad de β -galactosidasa medida en una célula tratada con compuesto correspondiente como un porcentaje de la actividad de célula tratada con vehículo.

Resultados de unión del receptor CB2

El valor de EC_{50} para actividad funcional para compuestos analizados se calcula por medio de regresión lineal y se obtiene de estudios en donde las concentraciones del compuesto variables se usan.

El valor de 1% para el compuesto 142 representa el cambio en la actividad funcional y se obtiene de un estudio en donde una concentración de compuesto se usa.

EJEMPLO 3

Tratamiento agudo (ratones ob/ob)

El efecto de la administración aguda, de dosis sencilla de un
5 compuesto de la invención se analiza en ratones ob/ob hiperfágicos. Los
animales se administran oralmente (por sonda) con compuesto o vehículo. El
peso corporal, triglicéridos en plasma y glucosa en plasma se monitorean.

A los animales se les administra un compuesto de prueba y se
espera que tengan una disminución dependiente de la dosis relativamente en
10 el peso corporal, triglicéridos en plasma y glucosa en plasma en comparación
con los animales administrados con vehículo.

EJEMPLO 4

Modelo de colitis inducido por aceite de mostaza

En el colon distal, el aceite de modelo de colitis por mostaza se
caracteriza por un patrón de discontinuación de daño epitelial de la mucosa,
edema de la sub-mucosa, infiltración de células inflamatorias (incluyendo
macrófagos, neutrófilos y linfocitos) en la mucosa y sub-mucosa incremento
20 del peso húmedo del colon, contracción de la longitud del colon, diarrea e
inflamación aparente (ver, Kimball E.S., Palmer J.M., D'Andrea M.R., Hornby
P.J. and Wade P.R., Acute colitis induction by oil of mustard results in later
development of an IBS-like accelerated upper GI transit in mice, Am. J.

182

Physiol. Gastrointest. Liver Physiol, 2005, 288: G1266-1273).

Inducción de colitis

Ratones CD-1 macho (Charles River Laboratorios, Kingston, NC) (9-11 semanas de edad) y aceite fresco de ostaza (OM) (isotiocianato de alilo, pureza del 98%, Sigma-Aldrich St. Louis, MO) se usan.

Los ratones (9 por grupo de tratamiento) se anestesian brevemente con cetamina/xilasina (Sigma, Et Louis, MO) y una solución de OM 0.5% en etanol 30% (50 μ l) se administra de manera intracolónica (a una profundidad de 4 cm) vía una jeringa (equipada con una jeringa 22G con punta bola).

Un compuesto de prueba se administra oralmente un día antes de inducción de colitis para valorar un régimen profiláctico o un día post-inducción para valorar un régimen terapéutico. Un compuesto de prueba se administra oralmente diariamente en adelante. Dos días después de la administración OM, la última dosis del compuesto de prueba se administra.

Tres días después de la administración OM, los animales se sacrifican. Los colones se resecan, examinan para signos de inflamación, se pesan después de eliminar los contenidos fecales y la longitud del extremo aboral del intestino ciego al ano se mide. Los contenidos fecales se examinan para signos de diarrea. El colon distal entre el 1er y el 4o centímetro se remueve y coloca en formalina con pH regulado neutral 10% para análisis histológico.

Observaciones macroscópicas y criterios

Las observaciones macroscópicas de inflamación del colon (una medida del daño al colon), peso y longitud del colon y consistencia de la evacuación y apariencia se les asigna un puntaje y se usa para evaluar la

5 severidad de la colitis.

Los cuatro puntajes de observación para cada colon se combinan, con lo cual un puntaje combinado de 0 representa un colon normal y un puntaje combinado de 15 representa un colon máximamente afectado. Los análisis estadísticos se realizan en Graphpad Prism 4.0 usando ANOVA.

10

15

20

Puntaje del peso					
	0	1	2	3	4
Peso ganado	< 5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
Puntaje de longitud					
	0	1	2	3	4
acortamiento	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
Puntaje de la evacuación					
	0	1	2	3	4
Formación de la pella fecal	Normal (bien formada)	Húmeda formada sueltamente	Amorfa, húmeda, viscosa	diarrea	
Puntaje del daño					
	0	1	2	3	4
Inflamación	No observada	Eritema localizado, medio	Eritema moderado, más ampliamente distribuido	Eritema severo, distribuido extensivamente	Úlceras penetrantes, lesiones sangrantes

184

Examen microscópico (histológico)

El análisis histológico de tejidos consiste de secciones de tejido incrustadas con parafina y teñidas con colorante hematoxilín-eosina. Los tejidos se examinan usando microscopia ligera por medio de un investigador que es ciego a los grupos muestra.

Observaciones histológicas y criterios

Las observaciones microscópicas de daño epitelial, infiltración celular y daño o alteración de arquitectura de músculo liso (una medida de daño muscular) se asignan con un puntaje y se usan para evaluar la severidad de la colitis.

Los puntajes para cada colon se combinan, con lo cual un puntaje combinado de 0 representa un colon normal y un puntaje combinado de 9 representa un colon máximamente afectado. Los análisis estadísticos se realizan en Graphpad Prism 4.0 usando ANOVA.

185

Criterios y observaciones

		0	1	Puntaje del daño epitelial 2	3
	Pérdida del epitelio	intacto	≤1/3 de pérdida	≤1/3 a 2/3 de pérdida	>2/3 de pérdida
5		0	1	Puntaje de infiltración celular 2	3
	Áreas focales de infiltración	Ninguna	1-2 áreas focales	> 2 áreas focales	N/A
	Presencia celular infiltrada	ninguna	≤ 1/3 de longitud completa de colon	>1/3 a 2/3 de longitud completa de colon	≥2/3 de longitud completa de colon
		0	1	Puntaje de arquitectura 2	3
10	Daño muscular (cualquier evidencia de edema, hiperplasia o pérdida de	No se observa daño	≤1/3 de longitud completa de colon	≤2/3 de longitud completa de colon	≥2/3 de longitud completa de colon

Resultados del régimen de tratamiento de colitis profiláctica y

15 terapéutica

Los resultados del puntaje macroscópico y microscópico para cada grupo de tratamiento en los regímenes profilácticos y terapéuticos se combinan cada uno en un puntaje medio y se expresan como % de inhibición de colitis (% Inh). El (#) de prueba representa el número de experimentos en

20 cada nivel de dosis.

186

CUADRO 1

Régimen profiláctico

comp	Dosis (mg/kg)	Prueba (#)	% Inh (macro)	% Inh (micro)
96	2.5	1	8.0 ± 16.7	ND
96	5	2	10.8 ± 13.4	ND
108	2.5	1	51.2 ± 19.1	ND
108	5	2	13.4 ± 13.3	ND

CUADRO 2

Régimen profiláctico

comp	Dosis (mg/kg)	Prueba (#)	% Inh (macro)	% Inh (micro)
96	5	1	7.6 ± 11.5	ND
198	5	1	41.0 ± 17	ND
228	5	1	51.7 ± 13.2	ND
229	5	1	56.9 ± 11.6	ND
230	5	1	25.9 ± 24.7	ND
231	5	1	-19 ± 20.7	ND

EJEMPLO 5

Modelo de colitis inducido por sulfato de sodio dextrano (DSS)

En el colon distal, el modelo de colitis inducido por DSS se caracteriza por medio de un patrón discontinuo de daño epitelial de la mucosa, infiltración de células inflamatorias (incluyendo macrófagos, neutrófilos y linfocitos) en la mucosa y sub-mucosa, disminución del peso húmedo del

187

- colon, contracción de la longitud del colon y diarrea (véase, Blumberg R.S., Saubermann L.J. and Strober W., Animal models of mucosal inflammation and their relation to human inflammatory bowel disease, Current Opinion in Immunology, 1999, Vol. 11: 648-656; Egger B., Bajaj-Elliott M., MacDonald T.T., Inglin R., Eysselein, V.E. and Buchler M.W., Characterization of acute murine dextran sodium sulphate colitis: Cytokine profile and dose dependency, Digestion, 2000, Vol. 62: 240- 248; Stevceva L., Pavli P., Husband A.J. and Doe, W.F., The inflammatory infiltrate in the acute stage of the dextran sulphate sodium induced colitis: B cell response differs depending on the percentage of DSS used to induce it, BMC Clinical Pathology, 2001, Vol 1: 3-13; y Diaz-Granados, Howe K., Lu J. and McKay D.M., Dextran sulfate sodium-induced colonic histopathology, but not altered epithelial ion transport, is reduced by inhibition of phosphodiesterase activity, Amer. J. Pathology, 2000, Vol. 156: 2169-2177).

15

Inducción de colitis

A ratones hembra Balb/c se les provee con una solución de DSS 5% (45 kD peso molecular) en agua de grifo sin limite durante un periodo de 7 días. La solución DSS se llena de nuevo cada día y la cantidad consumida se mide.

20

Los ratones se administran oralmente con un compuesto de prueba en el día de inducción de colitis y después diariamente de allí en adelante. Seis días después de la administración inicial DSS, el último

compuesto de prueba se administra.

Siete días después de la administración inicial DSS, los animales se sacrifican. Los colones se secretan, examinan para observar signos de inflamación, se pesan después de remover contenidos fecales y la longitud del extremo aboral del intestino ciego al ano se mide. Los contenidos fecales se examinan para observar signos de diarrea. El colon distal entre el 1er centímetro y el 4o centímetro se remueve y se coloca en formalina con pH regulado neutral 10% para análisis histológico.

10

Observaciones histológicas y criterios

Las observaciones macroscópicas de inflamación de colon (una medida de daño de colon), longitud de colon y consistencia y apariencia de evacuación se asignan con un puntaje y se usan para evaluar la severidad de la colitis.

15

Los tres puntajes de observación para cada colon se combinan, con lo cual un puntaje combinado de 0 representa un colon normal y un puntaje combinado de 11 representa un colon máximamente afectado. Los análisis estadísticos se realizan en Graphpad Prism 4.0 usando ANOVA.

20

189

5

10

Puntaje del peso					
	0	1	2	3	4
Peso ganado	< 5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
Puntaje de long.					
	0	1	2	3	4
acortamiento	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
Puntaje de la evacuación					
	0	1	2	3	
Formación de la pella fecal	Normal (bien formada)	Húmeda formada sueltamente	Amorfa, húmeda, viscosa	Diarrea severa	
Puntaje del daño					
	0	1	2	3	4
Inflamación	No observada	Se observa enrojecimiento o medio	Enrojecimiento moderado, más ampliamente distribuido	Enrojecimiento o severo, distribuido extensivamente	Úlceras penetrantes, lesiones sangrantes

Examen microscópico (histológico)

El análisis histológico de tejidos consiste de secciones de tejido incrustadas con parafina y teñidas con colorante hematoxilín-eosina. Los tejidos se examinan usando microscopia ligera por medio de un investigador que es ciego a los grupos muestra.

Observaciones histológicas y criterios

Las observaciones microscópicas de daño epitelial, infiltración celular y daño o alteración de arquitectura de músculo liso (una medida de daño muscular) se asignan con un puntaje y se usan para evaluar la severidad de la colitis.

Los puntajes para cada colon se combinan, con lo cual un

190

puntaje combinado de 0 representa un colon normal y un puntaje combinado de 9 representa un colon máximamente afectado. Los análisis estadísticos se realizan en Graphpad Prism 4.0 usando ANOVA.

5 Criterios y observaciones

10	Puntaje del daño epitelial				
	0	1	2	3	
	Pérdida del epitelio	intacto	≤1/3 de pérdida	≤1/3 a 2/3 de pérdida	>2/3 de pérdida
	Puntaje de infiltración celular				
	0	1	2	3	
15	Áreas focales de infiltración	Ninguna	1-2 áreas focales	> 2 áreas focales	N/A
	Presencia celular infiltrada	ninguna	≤ 1/3 de longitud completa de colon	>1/3 a 2/3 de longitud completa de colon	≥2/3 de longitud completa de colon
	Puntaje de arquitectura				
15	0	1	2	3	
	Daño muscular (cualquier evidencia de edema, hiperplasia o pérdida de	No se observa daño	≤1/3 de longitud completa de colon	≤2/3 de longitud completa de colon	≥2/3 de longitud completa de colon

Resultados del régimen de tratamiento de colitis

Los resultados del puntaje macroscópico y microscópico para cada grupo de tratamiento se combinan cada uno en un puntaje medio y se expresan como % de inhibición de colitis (% Inh).

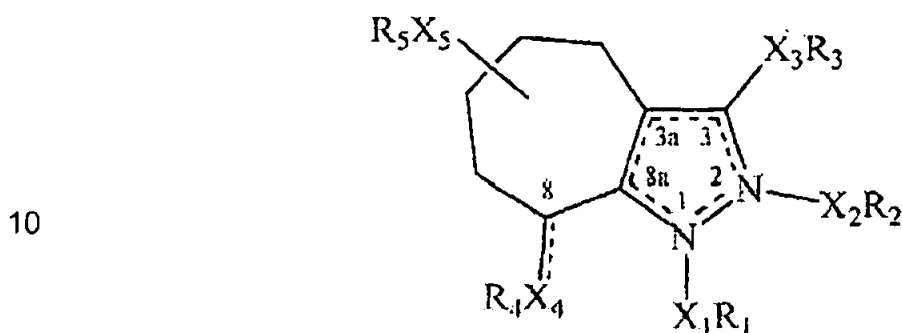
Se entiende que la descripción precedente de la invención y varios ejemplos de la misma han enfatizado ciertos aspectos. Numerosos

191

equivalentes diferentes no elaborados específicamente o discutidos, sin embargo se encuentran dentro de la esencia y alcance de la presente invención o las siguientes reivindicaciones, y tienen la intención de ser incluidos.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Un compuesto que tiene una estructura de acuerdo a la fórmula (I):



- o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde las líneas de puntos entre las posiciones 2-3 y posiciones 3a-8a en la fórmula (I) representan sitios para cada uno de dos enlaces dobles presentes cuando
- 15 X_1R_1 está presente; las líneas de puntos entre las posiciones 3-3a y posiciones 8a-1 en la fórmula (I) representan sitios para cada uno de dos enlaces dobles presentes cuando X_2R_2 está presente; las líneas de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 en la fórmula (I) representa el sitio para un enlace
- doble; X_1 está ausente o alquileo inferior; X_2 está ausente o alquileo inferior;
- 20 en donde solamente uno de X_1R_1 y X_2R_2 está presente; X_3 está ausente, alquileo inferior, alquilideno inferior o -NH-; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente, o es alquileo inferior; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente, X_4 está

193

ausente; X_5 está ausente o alquileo inferior; R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alquil-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno

5 opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, aminosulfonilo, alquil-aminosulfonilo inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxilo); R_2 se selecciona de hidrógeno, alquilo (opcionalmente

10 sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alquil-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, aminosulfonilo, alquil-

15 aminosulfonilo inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxilo); R_3 es $-C(O)-Z_1(R_6)$, $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ o $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente, o es alquileo inferior y R_4 es hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, arilo,

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

(opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí) o halógeno; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente y R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones

5 por hidroxí, oxo, alquilo inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí) o halógeno; R_5 es hidrógeno, hidroxí, oxo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por

10 halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí); carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo; R_6 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo cada uno sustituido opcionalmente por uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo

15 (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí); carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo; R_7 es hidrógeno o alquilo inferior; R_8 es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en

20 donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo está cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en

una o más posiciones por halógeno o hidroxilo); carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo; R_9 es hidrógeno o alquilo inferior; R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo está cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxilo); carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, aminosulfonilo, alquil-aminosulfonilo inferior, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo; Z_1 y Z_2 son cada uno ausente o alquilo; y, Z_3 está ausente, $-NH-$, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi o carbonilalcoxi).

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque X_1 está ausente y R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquil-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo está cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, aminosulfonilo o alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno).

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-C(O)-Z_1(R_6)$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; Z_1

está ausente o alquilo; y, R_6 es heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxilo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxilo); carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-C(O)-(R_6)$; X_3 está ausente; y, R_6 es heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más de arilo o heterociclilo.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; R_7 es hidrógeno o alquilo inferior; Z_2 está ausente o alquilo; y R_8 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; Z_2 está ausente o alquilo; y R_8 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; R_9 es hidrógeno o alquilo inferior; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en

donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o carbonilalquilo; y, R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxí, halógeno, alquilo
 5 (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno), alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilalquilo o aminosulfonilo.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o alquilideno inferior;
 10 Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o carbonil-alcoxi); y, R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxí, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o
 15 más posiciones por halógeno), alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilalquilo o aminosulfonilo.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o alquilideno inferior;
 20 Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o carbonil-alcoxi); y, R_{10} es arilo opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxí, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno),

198

alcoxi o aminosulfonilo.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; 5 Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o carbonil-alcoxi); y, R_{10} es hidrógeno o cicloalquilo de C_3-C_{12} , en donde cicloalquilo de C_3-C_{12} está opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi o carbamoilalquilo.

10 11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o carbonil-alcoxi); y, 15 R_{10} es hidrógeno o heterociclilo, en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más de carbonilalcoxi.

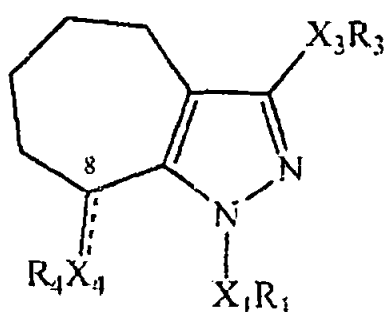
12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, X_4 20 está ausente, o es alquileo inferior y R_4 es arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alquilo inferior o halógeno.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado

además porque la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente y R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alquilo inferior o halógeno.

- 5 14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque X_5 está ausente y R_5 es hidrógeno.

- 10 15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque también comprende un compuesto de fórmula (Ia):



15

- o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_1 está ausente o alquileno inferior; X_3 está ausente o alquilideno inferior; X_4 está ausente o es alquileno inferior cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente; X_4 está ausente cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente; R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquil-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo de C_3 - C_{12} o heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo está cada uno sustituido opcionalmente en una o más posiciones por halógeno, aminosulfonilo o alquilo (opcionalmente sustituido en una o más
- 20

200

posiciones por halógeno); R_3 es $-C(O)-(R_6)$, $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ o $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, R_4 es arilo, en donde arilo está sustituido opcionalmente en una o más posiciones por alquilo inferior o halógeno; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente, R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo está cada uno sustituido opcionalmente en una o más posiciones por alcoxi inferior o halógeno; R_6 es heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más de arilo o heterociclilo; Z_2 está ausente o alquilo; R_8 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o carbonil-alcoxi); y, R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxilo, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilalquilo o aminosulfonilo.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, pro-fármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque se selecciona de: (1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-(4-metoxi-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-(4-fluorobencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del

201

- ácido 1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (1,3,3-trimetil-
- 5 biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-ciclopentil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclopentil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclopentil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclobutil-1,4,5,6,7,8-
- 10 hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, éster etílico del ácido 2-[(1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, (1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
- 15 carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[(2E)-3-[1-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-acrilamino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico,
- 20 éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[(1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[(1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, éster terc-butílico del

202

- ácido (2S,3R)-3-[(1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, éster etílico del ácido 3-[(1-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, adamantan-2-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, adamantan-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, adamantan-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclobutilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, 4-trifluorometil-bencilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclobutilamida del ácido 1,8-bis-(4-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-

hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclobutilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-

5 1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-

10 cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-1,3,3-

15 trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclopentilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, éster metílico del ácido (2S)-2-[[1-

20 ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, 4-trifluorometil-bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-

204

- bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, éster metílico del ácido (2R)-2-[[8R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, éster metílico del ácido (2R)-2-[[8S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico, éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico, éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico, éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico, piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, morfolin-4-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-

205

- hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
- 5 cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, éster metílico del ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)propiónico, éster metílico del ácido (2R)-2-
- 10 [[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
- 15 carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, [(1S)-1-fenil-etil]-
- 20 amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, éster etílico del ácido

206

(2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-

5 carboxílico, [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, {(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il}-amida del ácido (8R)-1-ciclohexil-8-

10 (3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del

15 ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1-

20 metanosulfonil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-

- hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
- cicloheptapirazol-3-carboxílico, morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
- 5 carboxílico, 4-sulfamoil-bencilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (8E)-N-[8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
- cicloheptapirazol-3-carbonil]-bencenosulfonamida, [1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-
- 10 hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-
- 3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-
- 15 fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-
- 20 hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-

dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piridin-2-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-

209

- cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-
- 5 amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-
- 10 3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-
- 15 hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il).metanona, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-
- 20 3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-

2/10

- 1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-
 fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-
 propil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-
 5 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-
 etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-
 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (1-metil-1-fenil-etil)-
 amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-
 hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-
 10 bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(3,4,5,6-tetrahidro-
 2H-[2,2']bipiridinil-1-il)-metanona, (1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-
 dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
 carboxílico, [(1S,2R)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-
 fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
 15 carboxílico, (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-
 dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
 carboxílico, (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-
 metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (1-
 metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-
 20 bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-
 fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-
 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida
 del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-

- hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
- 5 cicloheptapirazol-3-carboxílico, (1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-
- 10 bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (8E)-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona, (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-
- 15 bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-2-
- 20 hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-

212

- 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[(8R)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico,
- 5 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E,8E)-2-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-
- 10 amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-
- 15 metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [1-hidroximetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-(2S)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 20 éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, o

éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico.

17.- Un método para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor cannabinoide en
5 un sujeto que lo necesita que comprende la etapa 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 de cannabinoide es un receptor CB1 o CB2; y, el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 es un agonista,
10 antagonista o agonista inverso del receptor.

19.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque el síndrome, trastorno o enfermedad se refiere a apetito, metabolismo, diabetes, presión intra-ocular asociada con glaucoma, dolor, trastornos sociales y del humor, ataques, abuso de sustancias,
15 entendimiento, cognición o memoria, contracción del órgano o espasmo muscular, trastornos del intestino, trastornos respiratorios, actividad motriz o trastornos del movimiento, trastornos inmunes y de inflamación, crecimiento celular no regulado, manejo del dolor o 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 0.001mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

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

214

caracterizado además porque comprende el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el apetito, con la obesidad o con el metabolismo mediado por agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al
5 sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso CB1 de conformidad con la reivindicación 1.

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

23.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque también comprende la etapa de administrar al sujeto un producto de combinación y/o terapia que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un agente
15 terapéutico.

24.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque el agente terapéutico es un anti-convulsivo o un agente contraceptivo.

25.- El método de conformidad con la reivindicación 24,
20 caracterizado además porque el anti-convulsivo es topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoina y lo similar y mezclas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

215

PRD2163-PCT

1/4

PCT REQUEST 06/36158

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	PCT/US 06/36158
0-2	International Filing Date	18 SEP 2006 (18.09.06)
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	PCT INTERNATIONAL APPLICATION RO/US
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.005.180 MT/FOP 20060401/0.20.4rc.2.7
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	PRD2163-PCT
I	Title of invention	HEXAHYDRO-CYCLOHEPTAPYRAZOLE CANNABINOID MODULATORS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-2782
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	tdodd9@corus.jnj.com

PCT REQUEST 516 / 26155

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-1.1	This person is	US only
III-1.2	Applicant for	
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
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	23 September 2005 (23.09.2005)
VI-1.2	Number	60/720,253
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

IN THE PATENT COOPERATION TREATY

Applicant : Janssen Pharmaceutica N.V.
International Application No. : PCT/US2006/036158
International Filing Date : September 18, 2006
International Publication No. : WO2007/038036
International Publication Date: April 5, 2007
Title: HEXAHYDRO-CYCLOHEPTAPYRAZOLE CANNABINOID
MODULATORS

I hereby certify that this correspondence is being transmitted via facsimile to The International
Bureau of WIPO, Fax No. 011-41-22-338-8270

March 17, 2008

(date of Transmission)

Thomas J. Dodd

(Name of applicant, assignee or Registered Representative)

/Thomas J Dodd/

(Signature)

March 17, 2008

(Date of Signature)

International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

ADDITION OF INVENTOR UNDER RULE 92bis

Dear Sir:

With respect to the subject international application, the following inventors were
inadvertently left off the Request at the time of filing:

Scientist
Nationality – USA
Mingde Xia
71 Willow Road, Belle Mead, NJ 08502 USA

Scientist
Nationality - PRC
Huajun Lu
20 Jenna Drive, Bridgewater, NJ 08807 USA

Scientist
Nationality - USA
Meng Pan
155 Brandon Court, Neshanic Station, NJ 08853 USA

Scientist
Nationality - USA
Michael P. Wachter
52 North Street, Bloomsbury, NJ 08804 USA

Please record this change and notify all Offices and PCT authorities. Should there be any fees associated with this document, the Patent Office is hereby authorized to charge Deposit Account Number 10-0750/PRD2163PCT.

Respectfully submitted,

/Thomas J Dodd/

Attorney/Agent for Applicant
Registration No. 31,010

Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933-7003
(732) 524-2782
Dated: 17 March 2008

A S S I G N M E N T

WHEREAS, Fina Liotta, Mingde Xia, Huajun Lu, Meng Pan and Michael P. Wachter, residing at 342 Edgewood Avenue, Westfield, NJ 07090, 71 Willow Road, Belle Mead, NJ 08502, 20 Jenna Drive, Bridgewater, NJ 08807, 155 Brandon Court, Neshanic, NJ 08853 and 52 North Street, Bloomsbury, NJ 08804, respectively (hereinafter called "Assignors"), have made certain new and useful inventions or discoveries relating to

HEXAHYDRO-CYCLOHEPTAPYRAZOLE CANNABINOID MODULATORS

for which they have executed an application for Letters Patent of the United States; and

WHEREAS, JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., a corporation of the Country of Belgium, (hereinafter called "Assignee"), is desirous of acquiring Assignors' entire right, title, and interest therein:

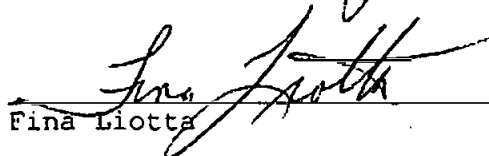
NOW, THEREFORE, BE IT KNOWN that for and in consideration of the sum of One Dollar and other valuable considerations, the receipt of which is hereby acknowledged, Assignors have sold, assigned, and transferred, and do hereby sell, assign and transfer unto said Assignee their entire right, title and interest in and to all said inventions and discoveries disclosed in said application whose identification above by serial number and filing date, when available is hereby authorized, and in and to said application, all substitutions, divisions, and continuations thereof, and in and to all Letters Patent, United States and foreign, that may be granted for said inventions and discoveries, and in and to all extensions, renewals, and reissues thereof, the same to be held and enjoyed by said Assignee, its successors and assigns, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignors if this Assignment and sale had not been made;

And Assignors hereby authorize and request the Commissioner of Patents of the United States to issue said Letters Patent in accordance with this Assignment;

And for the consideration aforesaid, Assignors covenant and agree with said Assignee that he has a full and unencumbered title to the inventions and discoveries above described and hereby assigned, which title they warrant unto said Assignee, its successors and assigns;

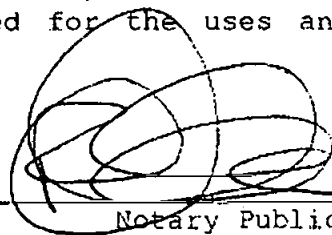
And for the consideration aforesaid, Assignors further covenant and agree that they will, whenever requested, but without cost to them promptly communicate to said Assignee or its representatives any facts known to them relating to said inventions and discoveries, testify in any interference or legal proceedings involving said inventions and discoveries, and execute any additional papers that may be necessary to enable said Assignee or its representatives, successors, nominees, or assigns to secure full and complete protection for the said inventions and discoveries or that may be necessary to vest in said Assignee the complete title to the said inventions and discoveries and patents hereby conveyed and to enable it to record said title.

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignors have hereunto set their hands and seals this 18th day of June, 2007


Fina Liotta (L.S.)

STATE OF New Jersey
COUNTY OF Somerset

BE IT REMEMBERED, That on this 18th day of June, 2007, before me, a Notary Public, personally appeared Fina Liotta, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.


Notary Public

Paul T. Martin
Notary Public
State of New Jersey - Union County
My Commission Expires July 08, 2009

And for the consideration aforesaid, Assignors further covenant and agree that they will, whenever requested, but without cost to them promptly communicate to said Assignee or its representatives any facts known to them relating to said inventions and discoveries, testify in any interference or legal proceedings involving said inventions and discoveries, and execute any additional papers that may be necessary to enable said Assignee or its representatives, successors, nominees, or assigns to secure full and complete protection for the said inventions and discoveries or that may be necessary to vest in said Assignee the complete title to the said inventions and discoveries and patents hereby conveyed and to enable it to record said title.

Mingde Xia (L.S.)

STATE OF New Jersey) ss.
COUNTY OF Middlesex)

BE IT REMEMBERED, That on this 22 day of May, 2007, before me, a Notary Public, personally appeared Mingde Xia, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Erin Wendler
Notary Public

Erin E. Winder
My Commission Expires 08/12/2010
State of New Jersey

And for the consideration aforesaid, Assignors covenant and agree with said Assignee that he has a full and unencumbered title to the inventions and discoveries above described and hereby assigned, which title they warrant unto said Assignee, its successors and assigns;

And for the consideration aforesaid, Assignors further covenant and agree that they will, whenever requested, but without cost to them promptly communicate to said Assignee or its representatives any facts known to them relating to said inventions and discoveries, testify in any interference or legal proceedings involving said inventions and discoveries, and execute any additional papers that may be necessary to enable said Assignee or its representatives, successors, nominees, or assigns to secure full and complete protection for the said inventions and discoveries or that may be necessary to vest in said Assignee the complete title to the said inventions and discoveries and patents hereby conveyed and to enable it to record said title.

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignors have hereunto set their hands and seals this 22nd day of May, 2007

Meng Pan (L.S.)
Meng Pan

STATE OF New Jersey
) ss.
COUNTY OF Middlesex

BE IT REMEMBERED, That on this 22 day of May, 2007, before me, a Notary Public, personally appeared Meng Pan, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Erin Winder
Notary Public

Erin E. Winder
My Commission Expires 08/12/2010
State of New Jersey

And for the consideration aforesaid, Assignors covenant and agree with said Assignee that he has a full and unencumbered title to the inventions and discoveries above described and hereby assigned, which title they warrant unto said Assignee, its successors and assigns;

And for the consideration aforesaid, Assignors further covenant and agree that they will, whenever requested, but without cost to them promptly communicate to said Assignee or its representatives any facts known to them relating to said inventions and discoveries, testify in any interference or legal proceedings involving said inventions and discoveries, and execute any additional papers that may be necessary to enable said Assignee or its representatives, successors, nominees, or assigns to secure full and complete protection for the said inventions and discoveries or that may be necessary to vest in said Assignee the complete title to the said inventions and discoveries and patents hereby conveyed and to enable it to record said title.

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignors have hereunto set their hands and seals this 16th day of May, 2007

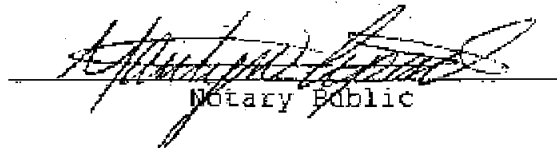

Michael P. Wachter (L.S.)

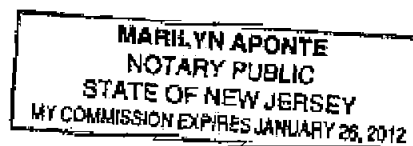
STATE OF) New Jersey

) ss.

COUNTY OF) Hunterdon

BE IT REMEMBERED, That on this day of , 200 , before me, a Notary Public, personally appeared Michael P. Wachter, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.


Notary Public



INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 08-31509

Fecha: 31 de Marzo de 2.008

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-031509-00000-0000

Fecha: 2008-03-31 15:55:44
Tra. 11 PATENTE IYI
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 238



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[1]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- ◆ Descripción de la invención [4]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [1]

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 []

Claudia M. Nevón Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

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

29

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

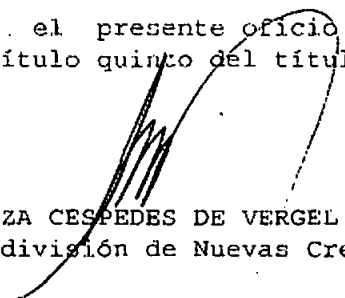
REFERENCIA	Radicación No.	8 31509
	Solicitud internacional	PCT/US2006/036158
	Fecha inicio fase nacional	23/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5487

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 25 ABR. 2008
adpa11