



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

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.**

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.

Lugar de Constitución : Bélgica

Teléfono: Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: Jiescobar@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/036248

Fecha 18 de septiembre de 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/038045 A1

Fecha 05 de abril de 2007

6 **TÍTULO (54)** MODULADORES SUSTITUIDOS DE 3-AMIDO-TETRAHIDRO-INDAZOLIL
CANNABINOIDE.

7 **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/416

8 **Prioridad**

(33) País de Origen

Estados Unidos de
América

(32) Fecha

23 de septiembre de 2005

(31) Número de Solicitud

60/719,772

SI ☐ NO ☒

9 **Comprobante de pago No.** 08 - 23.831

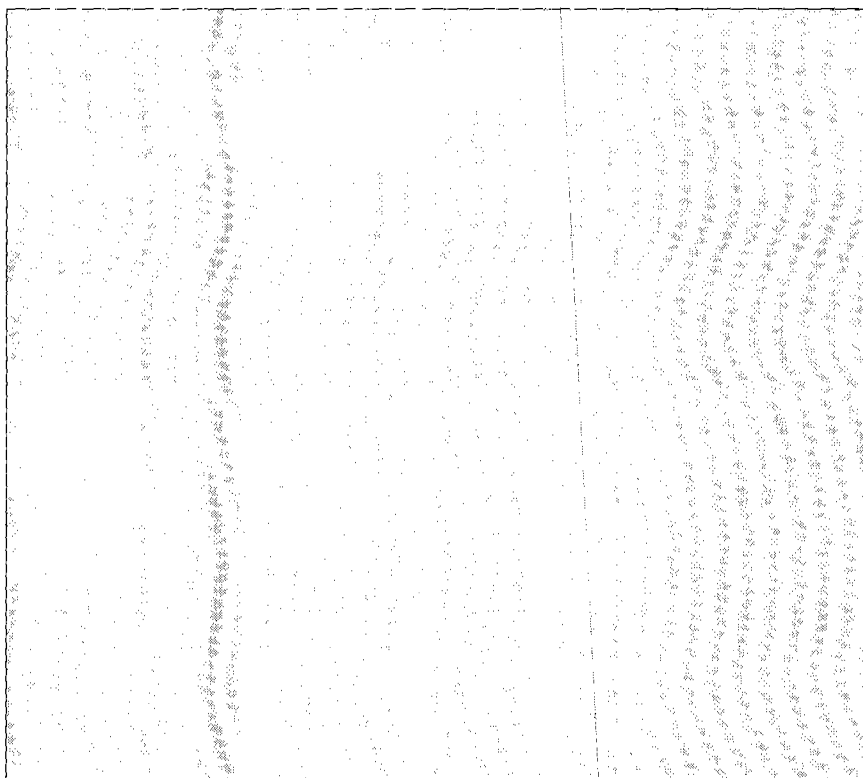
Fecha 18 de marzo de 2008

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso *Robado 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: 

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

As. 3127 / Pct

SECRETARÍA DE ECONOMÍA

ESTADO DE GUATEMALA

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIÓN Y
TECNOLOGÍA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-033390-00000-0000

Sede: 2008-04-03 15:28:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 10 PATENTE/II Eje. 378 FASENACIONALI
Act. 11 PRESENTACION Folios 130

FECHA DE EMISIÓN

RECEPCIONADO

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

[Handwritten signature]

FECHA DE RECEPCIÓN

FECHA DE RECEPCIÓN

P 3127

ANEXOS

INVENTORES

1.)

LIOTTA, Fina

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

2.)

WACHTER, Michael, P.

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

3.)

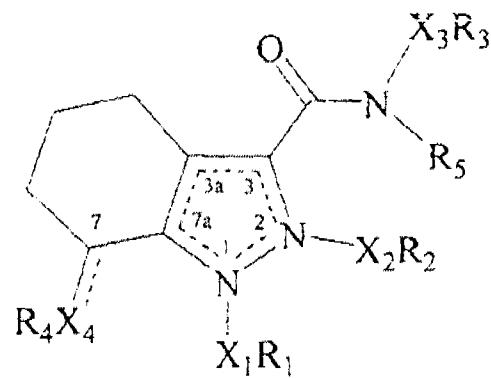
XIA, Mingde

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

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención se dirige a un compuesto modulador sustituido de
3-amido-tetrahydro-indazolil cannabinoide de fórmula (I)

5



10

y a un método para uso en el tratamiento, mejoría o prevención de un
síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor cannabinoide.

15

20

MA

P08/465F

MODULADORES SUSTITUIDOS DE 3-AMIDO-TETRAHIDRO-INDAZOLIL**CANNABINOIDE****REFERENCIA RECIPROCA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS**

5

Esta presente solicitud reclama beneficio de la solicitud de Patente Provisional de E.U.A. Número de Serie 60/719,772, presenta del 23 de septiembre de 2005, la cual se incorpora en la presente invención como referencia en su totalidad y para todos los propósitos.

10

CAMPO DE LA INVENCION

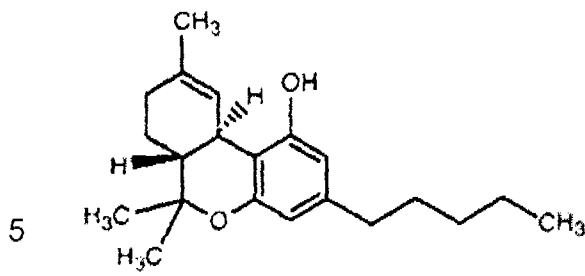
Esta invención se dirige a compuestos moduladores sustituidos de 3-amido-tetrahydro-indazolil cannabinoide (CB) y un método para uso en el tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor cannabinoide.

15

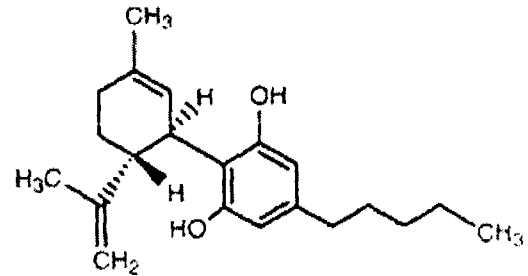
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20

Antes del descubrimiento de los receptores cannabinoides CB1 y CB2, el término cannabinoide se utilizó para describir los componentes biológicamente activos de la *Cannabis sativa*, los más abundantes de los cuales son delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) y cannabidiol.



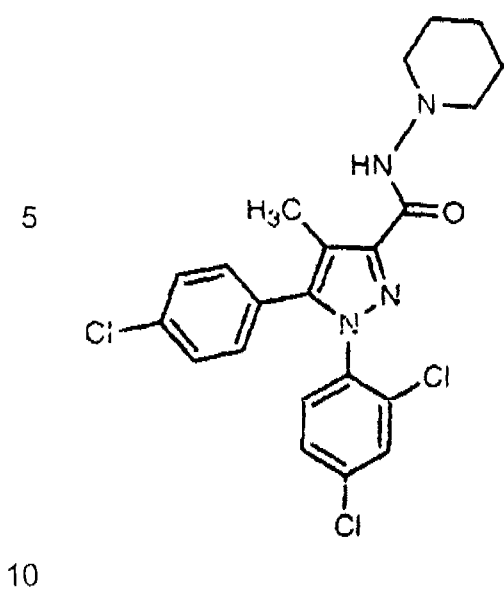
THC



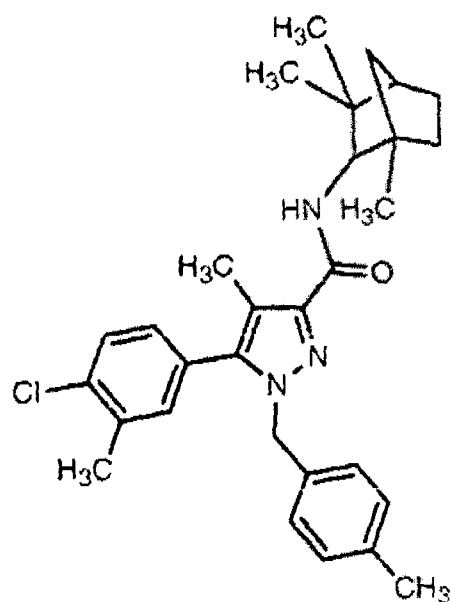
CANNABIDIOL

THC es un agonista parcial moderadamente potente de los receptores CB1 y CB2 y se considera el "cannabinoide clásico", un término
 10 actualmente utilizado para referirse a otros análogos y derivados que están estructuralmente relacionados con el núcleo de THC tricíclico dibenzopirano. El término "cannabinoide no clásico" se refiere a agonistas de cannabinoide estructuralmente relacionados con el cannabidiol.

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



SR 141716



SR 144528

Los moduladores del cannabinoide pirazol son una entre muchas clases estructurales diferentes que han ayudado al desarrollo de la farmacología del CB, han ayudado a determinar los efectos biológicos mediados por los receptores de cannabinoide, llevarán al refinamiento adicional de los compuestos actuales y serán una fuente de nuevas clases químicas en el futuro.

Ciertos compuestos (incluyendo SR 141716, SR 144528 y los similares) que se clasificaron originalmente como antagonistas selectivos actualmente se considera que actúan como "agonistas inversos" en lugar de como antagonistas puros. Los agonistas inversos tienen la capacidad de disminuir el nivel constitutivo de la activación del receptor en la ausencia de un

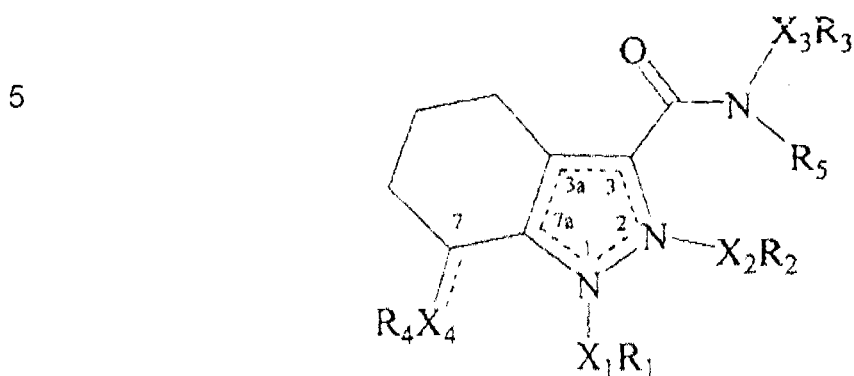
agonista en lugar de solamente bloquear la activación inducida por la unión del agonista al receptor. La actividad constitutiva de los receptores CB tiene implicaciones importantes puesto que existe un nivel de señalización continua tanto en CB1 como en CB2 incluso en la ausencia de un agonista. Por ejemplo, SR 141716A incrementa los niveles de proteína CB1 y sensibiliza a las células a la acción del agonista, indicando así que los agonistas inversos pueden ser otra clase de ligandos utilizados para modular el sistema endocannabinoide y las rutas de señalización cascada abajo activadas por los receptores CB.

10 La solicitud PCT WO2006/030124 describe derivados de pirazol como agonistas del receptor CB1 o CB2. Los 1-fenil-7-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazoles sustituidos se describen como agonistas del receptor de progesterona en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1997, Vol 7, No. 19, pp. 2551-2556.

15 Los avances en la síntesis de CB y los ligandos cannabimiméticos ha impulsado el desarrollo de la farmacología del receptor y ha provisto evidencia para la existencia de subtipos adicionales del receptor cannabinoide. Sin embargo, existe una necesidad actual para la identificación y desarrollo de moduladores cannabinoides del receptor CB1 o CB2 para el
20 tratamiento de una variedad de síndromes, trastornos y enfermedades moduladas por el receptor CB.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

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



10 o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde

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

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

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

20 X_1 está ausente o es alquileo inferior;

X_2 está ausente o es alquileo inferior;

en donde solamente uno de X_1R_1 y X_2R_2 está presente;

X_3 está ausente o es alquileo inferior;

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

cuando la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente;

- 5 R_1 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, opcionalmente sustituido en el arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), hidroxí o alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxí);

- 15 R_2 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, opcionalmente sustituido en el arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), hidroxí o alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxí);

20 R_3 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con

uno o más de halógeno, hidroxí, alcoxi inferior, arilo o arilalcoxi), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxí), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o, heterociclilo, en donde el alquilo puede estar
 5 opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo heterociclilo para formar una sal de amonio cuaternario;

cuando la línea punteada entre la posición 7 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, opcionalmente sustituido
 10 en el arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxí, alcoxi inferior, arilo o arilalcoxi), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxí),
 15 carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o, heterociclilo;

cuando la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 , y R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, opcionalmente sustituido en el arilo o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, aminolquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxí, alcoxi inferior, arilo o arilalcoxi), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de
 20

halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo; y

R₅ es hidrógeno o alquilo inferior.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de
5 fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo
en donde X₁ está ausente o es alquileo inferior y R₁ se selecciona a partir de
hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno
o más de halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), arilo, cicloalquilo de C₃-C₁₂ o
heterociclilo, opcionalmente sustituido en el arilo, cicloalquilo de C₃-C₁₂ o
10 heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de halógeno, alquilo
(opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de
halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi (opcionalmente sustituido
en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxilo).

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de
15 fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo
en donde X₁ está ausente y R₁ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo
(opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de
halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior) o arilo, opcionalmente sustituido en el arilo
en una o más posiciones con uno o más de halógeno, alquilo (opcionalmente
20 sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxilo o
alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más
posiciones con uno o más de halógeno o hidroxilo).

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_1 esta ausente y R_1 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo o arilo, opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones con uno o más de halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_1 esta ausente y R_1 es arilo, opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_1 está ausente y R_1 es arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_3 está ausente o es alquilenio inferior; y, R_3 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo o arilo, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo heterociclilo para formar una sal de amonio cuaternario.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_3 está ausente; y, R_3 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo o arilo, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo heterociclilo para formar una sal de amonio cuaternario.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_3 está ausente; y, R_3 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo, alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo o arilo, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo heterociclilo para formar una sal de amonio cuaternario.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_3 está ausente; y, R_3 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo heterociclilo para formar un sal de amonio cuaternario.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente o es alquileo inferior y R_4 es arilo o heterociclilo, opcionalmente

5 sustituido en el arilo o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxí, alcoxi inferior, arilo o arilalcoxi), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxí), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo,

10 carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente o es alquileo inferior y R_4 es arilo o heterociclilo, opcionalmente

15 sustituido en el arilo o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, alquilo o alcoxi.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde cuando la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está presente,

20 X_4 está ausente, y R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, opcionalmente sustituido en el arilo o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxí, alcoxi inferior, arilo o arilalcoxi), alcoxi

(opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxilo), carboxi o carbonilalcoxi.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo
5 en donde cuando la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente, y R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, opcionalmente sustituido en el arilo o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de
10 fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde cuando la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente, y R_4 es CH-arilo, opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi.

15 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde cuando la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente, y, R_4 es CH-arilo, opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones con uno o más de halógeno.

20 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde cuando la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está presente,

X_4 está ausente, y R_4 es CH-arilo, opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones con uno o más de halógeno.

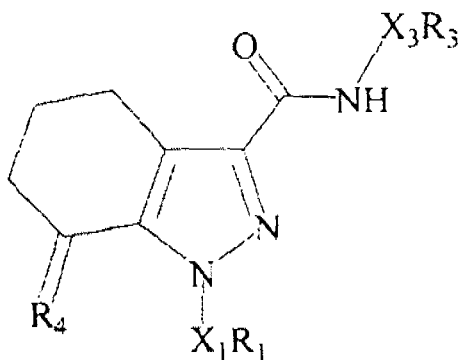
Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde cuando la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente, y R_4 es CH-arilo, opcionalmente sustituido en el fenilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde cuando la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente, y R_4 es CH-fenilo, opcionalmente sustituido en el fenilo en una o más posiciones con uno o más de halógeno.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_5 es hidrógeno.

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

20



o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde

X_1 está ausente o es alquileo inferior; X_3 está ausente o es alquileo inferior;

- 5 R_1 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, opcionalmente sustituido en el arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxilo);

- R_3 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, arilo o arilalcoxi), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo heterociclilo para formar una sal de amonio cuaternario; y,

R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, opcionalmente sustituido en el arilo o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxilo, oxo,

halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, arilo o arilalcoxi), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, 5 carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ia) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_1 está ausente; X_3 está ausente; R_1 es arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno; R_3 es 10 heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo heterociclilo para formar una sal de amonio cuaternario; y, R_4 es CH-arilo, opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones con uno o más 15 de hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi.

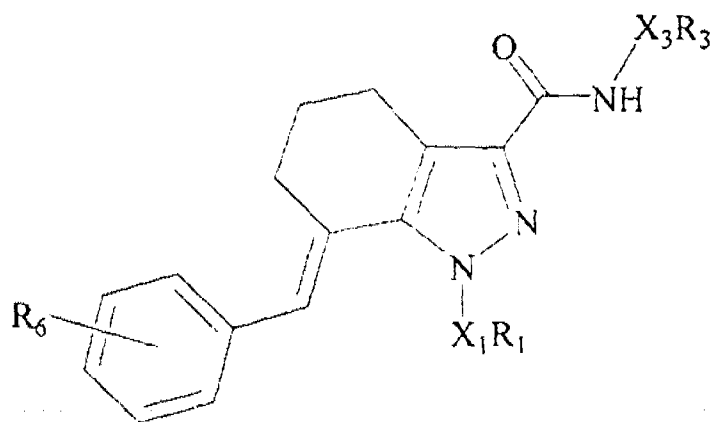
Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ia) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_1 está ausente; X_3 está ausente; R_1 es arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno; R_3 es 20 heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo heterociclilo para formar una sal de amonio cuaternario; y, R_4 es CH-fenilo,

opcionalmente sustituido en el fenilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi.

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

5

10



o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_1 está ausente; X_3 está ausente; R_1 es arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno; R_3 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo heterociclilo para formar una sal de amonio cuaternario; y, R_6 es uno o más de hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ib) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_1R_1 , X_3R_3 y R_6 se seleccionan dependientemente a partir de:

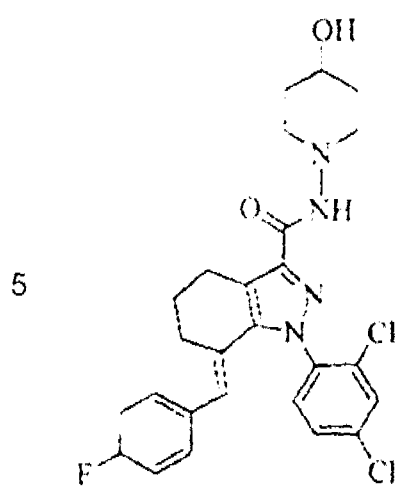
5

Compuesto	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	R ₆
1	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-4-OH-piperidin-1-ilo	4-F
2	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-4-OCH ₃ -piperidin-1-ilo	4-F
3	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-2-oxo-piperidin-1-ilo	4-F
4	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-1-CH ₃ -piperidin-1-ilo	4-F
5	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-3,4-dihidro-2H-piridin-1-ilo	4-F

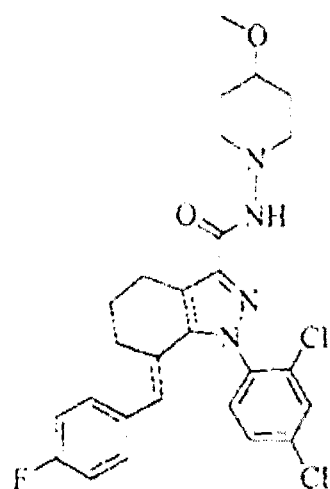
Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ib) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X₁ está ausente; R₁ se selecciona a partir de 2,4-Cl₂-fenilo, X₃ está ausente, R₃ se selecciona a partir de -C(O)NH-4-OH-piperidin-1-ilo, -C(O)NH-4-OCH₃-piperidin-1-ilo, -C(O)NH-2-oxo-piperidin-1-ilo, -C(O)NH-1-CH₃-piperidin-1-ilo y -C(O)NH-3,4-dihidro-2H-piridin-1-ilo y R₆ se selecciona a partir de 4-F.

Los compuestos de fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen aquellos compuestos seleccionados a partir de:

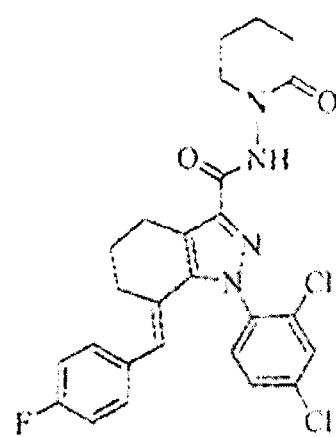
20



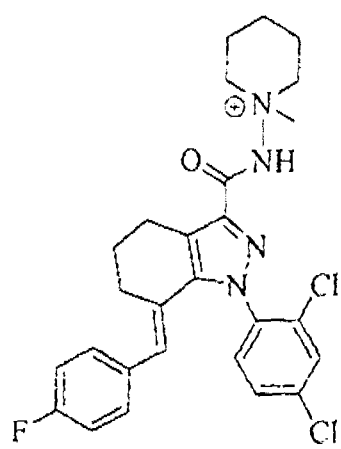
Compuesto 1



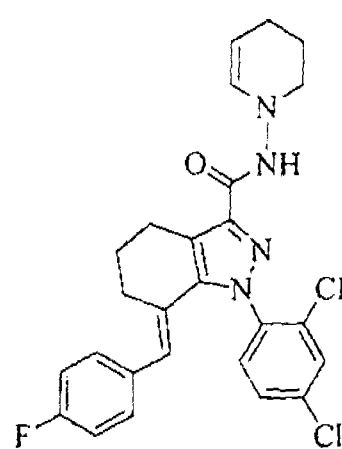
Compuesto 2



Compuesto 3



Compuesto 4



Compuesto 5

20

Definiciones

Como se utiliza en la presente invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

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

El término "alquilo inferior" significa un radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono. El punto de unión puede estar en cualquier átomo de carbono del alquilo o del alquilo inferior y, cuando está adicionalmente sustituido, las variables del sustituyente se pueden colocar en cualquier átomo de carbono.

El término "alquileno" significa un hidrocarburo monovalente saturado de cadena ramificada o recta que asocia un grupo de hasta 10 átomos de carbono, por medio del cual el grupo de unión se deriva mediante la remoción de un átomo de hidrógeno cada uno a partir de dos átomos de carbono. El alquileno típicamente incluye, pero no se limita a, metileno, etileno, propileno, isopropileno, n-butileno, t-butileno, pentileno, hexileno, heptileno y los similares. El término "alquileno inferior" significa un grupo enlazador alquileno de hasta 4 átomos de carbono. El punto de unión puede estar en cualquier átomo de carbono del alquileno o del alquileno inferior y, cuando está adicionalmente sustituido, las variables del sustituyente se pueden colocar en cualquier átomo de carbono.

El término "alquilideno" significa un grupo enlazador alquileo de 1 a 10 átomos de carbono que tiene al menos un enlace doble formado entre dos átomos de carbono adyacentes, en donde el enlace doble se deriva por la remoción de un átomo de hidrógeno cada uno a partir de los dos átomos de carbono. Los átomos se pueden orientar alrededor del enlace doble en cualquier conformación cis (E) o trans (Z). El alquilideno típicamente incluye, pero no se limita a, metilideno, vinilideno, propilideno, iso-propilideno, metalileno, alilideno (2-propenilideno), crotileno (2-butenileno), prenileno (3-metil-2-butenileno) y los similares. El término "alquilideno inferior" significa un radical o grupo enlazador de 1 a 4 átomos de carbono. El punto de unión puede estar en cualquier átomo de carbono de alquilideno o alquilideno inferior y, cuando está adicionalmente sustituido, las variables del sustituyente se pueden colocar en cualquier átomo de carbono.

El término "alcoxi" significa un radical alquilo, alquileo o alquilideno de hasta 10 átomos de carbono unidos vía un átomo de oxígeno, por medio del cual el punto de unión se forma mediante la remoción del átomo de hidrógeno a partir de un sustituyente hidróxido en un radical parental. El término "alcoxi inferior" significa un radical alquilo, alquileo o alquilideno de hasta 4 átomos de carbono. El alcoxi inferior típicamente incluye, pero no se limita a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y los similares. Cuando está adicionalmente sustituido, las variables del sustituyente se pueden colocar en cualquier átomo de carbono de alcoxi.

El término "cicloalquilo" significa un radical del sistema de anillo hidrocarburo o grupo enlazador monocíclico, policíclico o enlazado saturado o parcialmente insaturado. Un anillo de 3 a 20 átomos de carbono puede ser designado por cicloalquilo de C_{3-20} ; un anillo de 3 a 12 átomos de carbono
5 puede ser designado por cicloalquilo de C_{3-12} , un anillo de 3 a 8 átomos de carbono puede ser designado por cicloalquilo de C_{3-8} y los similares.

El 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-
10 naftalenilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidro-benzociclooctenilo, fluorenilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octenilo, biciclo[3.2.1]octenilo, adamantanilo, octahidro-4,7-metano-1H-indenilo, octahidro-2,5-metano-pentalenilo (también referido como
15 un hexahidro-2,5-metano-pentalenilo) y los similares. Cuando están adicionalmente sustituidas, las variables del sustituyente se pueden colocar en cualquier átomo de carbono del anillo.

El término "heterociclilo" significa un radical del sistema de anillo hidrocarburo o grupo enlazador monocíclico, policíclico o enlazado saturado,
20 parcialmente insaturado o insaturado, en donde al menos un átomo de carbono del anillo ha sido reemplazado con uno o más heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O o S. Un sistema de anillo heterociclilo incluye adicionalmente un sistema de anillo que tiene hasta 4

átomos de nitrógeno como miembros del anillo o un sistema de anillo que tiene de 0 a 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo y 1 átomo de oxígeno o de azufre como miembro del anillo. Cuando se permite por las valencias disponibles, hasta dos miembros adyacentes del anillo pueden ser un heteroátomo, en donde un heteroátomo es nitrógeno y el otro se selecciona a partir de N, O o S. Un radical heterociclilo se deriva por la remoción de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo único de carbono o de nitrógeno en el anillo. Un grupo enlazador heterociclilo se deriva por la remoción de dos átomos de hidrógeno cada uno a partir de cualesquiera átomos de carbono o de nitrógeno del anillo.

El heterociclilo típicamente incluye, pero no se limita a, furilo, tienilo, 2H-pirrol, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2-imidazolinilo (también referido como un 4,5-dihidro-1H-imidazolilo), imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, 2H-pirano, 4H-pirano, piridinilo, 3,4-dihidro-2H-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, cinolinilo, ftalzinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, quinuclidinilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, 1,3-benzodioxolilo (también conocido como 1,3-metilendioxifenilo), 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo (también conocido como 1,4-

etilendioxifenilo), benzo-dihidro-furilo, benzo-tetrahydro-piranilo, benzo-dihidro-tienilo, 5,6,7,8-tetrahydro-4H-ciclohepta(b)tienilo, 5,6,7-trihidro-4H-ciclohexa(b)tienilo, 5,6-dihidro4H-ciclopenta(b)tienilo, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 7-oxa-biciclo[2.2.1]heptilo y los similares.

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

El término "amino" significa un radical de la fórmula o $-\text{NH}_2$.

El término "aminoalquilo" significa un radical de la fórmula $-\text{NH}$ -alquilo o $-\text{N}(\text{alquilo})_2$.

El término "arilalcoxi" significa un radical de la fórmula $-\text{O}$ -alquil-arilo.

El término "ariloxi" significa un radical de la fórmula $-\text{O}$ -arilo.

El término "carbamoilo" significa un radical de la fórmula o $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

El término "carbamoilalquilo" significa un radical de la fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -alquilo o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$.

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

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

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

El término "sustituido" significa uno o más átomos de hidrógeno en una molécula núcleo que ha sido reemplazada con uno o más radicales o grupos enlazadores, en donde el grupo enlazador, por definición también está
10 adicionalmente sustituido. Dichas sustituciones se limitan a aquellas que proveen una molécula químicamente estable.

El término "dependientemente seleccionado" significa una o más variables sustituyentes presentes en una combinación especificada (por ejemplo grupos de sustituyentes que comúnmente aparecen en una lista
15 tabular).

La nomenclatura sustituyente utilizada en la descripción de la presente invención se derivó utilizando las reglas de nomenclatura bien conocidas por aquéllos expertos en la técnica (por ejemplo, IUPAC).

20 Formas farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para uso en las medicinas, las "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos

de esta invención se refieren a formas de sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas no tóxicas.

Las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición ácida las cuales
5 pueden, por ejemplo, formarse por la mezcla de una solución del compuesto de conformidad con la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

10 Además cuando los compuestos de la presente invención portan una porción ácida, las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o de potasio; sales de metal térreo alcalino, por ejemplo, sales de calcio o de magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo,
15 sales de amonio cuaternario. Por lo tanto, las sales representativas farmacéuticamente aceptables incluyen las siguientes: acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, camsilato (o camfosulfonato), carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, fumarato, gluconato, glutamato, hidrabamina,
20 hidrobromo, 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 profármacos y metabolitos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos y metabolitos serán derivados funcionales de los compuestos que se convierten fácilmente in vivo dentro hacia un compuesto activo.

5 Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administración" debe abarcar los significados de tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad descrita en la presente invención con un compuesto específicamente descrito o un compuesto, o profármaco o metabolito del mismo, el cual se podría incluir
10 obviamente dentro del alcance de la invención aunque no se describa específicamente para algunos de los compuestos de la presente invención.

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

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

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

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en el arreglo de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y diaestereómeros son estereoisómeros en donde un átomo de carbono asimétricamente sustituido actúa como un centro quiral. El término "quiral" se refiere a una molécula que no se puede superponer sobre su imagen 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 en espejo entre sí y no se pueden superponer. El término "diaestereómero" se refiere a estereoisómeros que no están relacionados como imágenes en espejo. Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor del átomo(s) de carbono quiral. Los

símbolos "R*" y "S*" denotan las configuraciones relativas de los sustituyentes alrededor de un átomo(s) de carbono quiral.

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

El término "isómero geométrico" se refiere a isómeros que difieren en la orientación de los átomos sustituyentes en relación con un enlace doble carbono-carbono, con respecto a un anillo cicloalquilo o a un sistema bicíclico enlazado. Los átomos sustituyentes (diferentes a H) en cada lado de un enlace doble carbono-carbono pueden estar en una configuración E o Z. En la configuración "E" (lados opuestos) o "en silla", los sustituyentes se encuentran en lados opuestos en relación con el enlace doble carbono-carbono; en la configuración "Z" (mismo lado) o "en bote", los sustituyentes se orientan hacia el mismo lado en relación con el enlace doble carbono-carbono. Los átomos sustituyentes (diferentes a H) unidos a un anillo carbocíclico pueden estar en una configuración cis o trans. En la configuración "cis", los sustituyentes se encuentran en el mismo lado en relación con el plano del anillo; en la configuración "trans", los sustituyentes se encuentran en lados opuestos en relación con el plano del anillo. Los compuestos que tienen una mezcla de especies "cis" y "trans" se designan "cis/trans". Los átomos sustituyentes (diferentes a H) unidos a un sistema bicíclico enlazado pueden

estar en una configuración "endo" o "exo". En la configuración "endo" los sustituyentes unidos a un enlace (no una cabeza de enlace) señalan hacia el más grande de los dos enlaces remanentes; en la configuración "exo", los sustituyentes se unen a un punto de enlace hacia el enlace más pequeño de los dos enlaces remanentes.

Se debe entender que los diversos estereoisómeros sustituyentes, isómeros geométricos y mezclas de los mismos utilizados para preparar los compuestos de la presente invención están ya sea comercialmente disponibles, se pueden preparar de manera sintética a partir de materias primas comercialmente disponibles o se pueden preparar como mezclas isoméricas y luego se obtienen como isómeros resueltos utilizando técnicas bien conocidas por aquellos expertos en la técnica.

Los elementos de descripción isoméricos "R", "S", "S*", "R*", "E", "Z", "cis", "trans", "exo" y "endo" se utilizan como se describió anteriormente para indicar la configuración(es) atómica en relación con una molécula núcleo y se pretende que se utilicen como se define en la literatura (IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Sección E), Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30).

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como isómeros individuales ya sea mediante la síntesis específica del isómero o se pueden resolver a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas convencionales de resolución incluyen la formación de una base libre de cada isómero de un par isomérico utilizando una sal ópticamente activa (seguido

por la cristalización fraccional y regeneración de la base libre), formación de un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico (seguido por una separación cromatográfica y remoción del quiral auxiliar) o resolución de una mezcla isomérica de cualquier materia prima o de un producto final
5 utilizando CCF preparativa (cromatografía en capa fina) o una columna CLAR quiral.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y como tal se pretende que se incluyan en el alcance de la invención. Además, algunos de los
10 compuestos pueden formar solvatos con agua (por ejemplo, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y como tal se pretende que se incluyan dentro del alcance de esta invención.

Durante cualesquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o
15 deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualesquiera de las moléculas referidas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons,
20 1991. Los grupos protectores se pueden remover en una etapa subsecuente conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

Uso terapéutico

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 transmembranales, que inhibe los
5 canales de calcio tipo N y/o la adenilato ciclasa para inhibir a los canales de calcio tipo Q.

Los receptores CB1 están presentes en el SNC, se expresan predominantemente en las regiones cerebrales asociadas con la memoria y el movimiento tal como el hipocampo (almacenamiento de la memoria), cerebelo
10 (coordinación de la función motora, postura y balance), ganglios basales (control del movimiento), hipotálamo (regulación térmica, liberación neuroendócrina, apetito), médula espinal (nocicepción), corteza cerebral (emesis) y regiones periféricas tales como órganos linfoides (inmunidad mediada por célula e inmunidad innata), células del músculo liso vascular
15 (presión sanguínea), tracto gastrointestinal (anti-inflamación innata en el tracto y en el esófago, duodeno, yeyuno, íleon y colon, control de la motilidad esofágica y gastrointestinal), células del músculo liso pulmonar (broncodilatación) o, un cuerpo ciliar del ojo (presión intraocular).

Los receptores CB2 parecen expresarse principalmente de
20 manera periférica en los tejidos linfoides (inmunidad mediada por célula e inmunidad innata), terminales nerviosas periféricas (sistema nervioso periférico), células inmunes del bazo (modulación del sistema inmune) y retina

(presión intraocular). El ARNm de CB2 se encuentra en el SNC en las células granulares cerebelares (coordinación de la función motora).

La evidencia farmacológica y fisiológica también sugiere que pueden existir otros subtipos del receptor cannabinoide que aún no se han
5 clonado y caracterizado.

Cuando la activación o inhibición de un receptor de CB parece mediar diversos síndromes, trastornos o enfermedades, las áreas potenciales de aplicación clínica incluyen, pero no se limitan a, control del apetito, regulación del metabolismo, diabetes, reducción de la presión intraocular
10 asociada con el glaucoma, tratamiento de los trastornos sociales y del humor, tratamiento de los trastornos relacionados con ataques, tratamiento de los trastornos por abuso de sustancias, mejoría en el aprendizaje, cognición y memoria, control de la contracción del órgano y del espasmo muscular, tratamiento de los trastornos intestinales, tratamiento de los trastornos
15 respiratorios, tratamiento de la actividad motora o trastornos del movimiento, tratamiento de los trastornos inmunes e inflamatorios, regulación del crecimiento celular, uso en el manejo del dolor, uso como un agente neuroprotector y los similares.

Por lo tanto, los moduladores del receptor cannabinoide,
20 incluyendo los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) de la presente invención, son útiles para el tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor cannabinoide incluyendo, pero no limitada a, control del apetito, regulación del metabolismo, diabetes, presión

intraocular asociada con el glaucoma, dolor, trastornos sociales y del humor, trastornos relacionados con ataques, trastornos por abuso de sustancias, trastornos del aprendizaje, cognición y/o memoria, trastornos intestinales, trastornos respiratorios, trastornos de la actividad locomotriz, trastornos del
5 movimiento, trastornos inmunes o trastornos inflamatorios, control de la contracción del órgano y del espasmo muscular, mejoría del aprendizaje, cognición y/o memoria, regulación del crecimiento celular, provisión de neuroprotección y los similares.

La presente invención se dirige a un método para el tratamiento,
10 mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor cannabinoide en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

La presente invención se dirige a un método para el tratamiento,
15 mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor cannabinoide en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (Ia) o profármaco, metabolito, o composición del mismo.

La presente invención se dirige a un método para el tratamiento,
20 mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor cannabinoide en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso 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 dirige a un método para el tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor cannabinoide en un sujeto que necesita del mismo, que comprende
5 el paso 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.

Los agentes terapéuticos contemplados para uso en un producto
10 de combinación y/o terapias de la presente invención incluyen un anticonvulsivo o un agente anticonceptivo. Los agentes anticonvulsivos incluyen, y no se limitan a, topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína y los similares y mezclas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los
15 agentes anticonceptivos incluyen, y no se limitan a, tales como anticonceptivos solamente de progestina y anticonceptivos que incluyen tanto un componente de progestina como un componente de estrógeno. La invención incluye adicionalmente una composición farmacéutica en donde el anticonceptivo es un anticonceptivo oral, y en donde el anticonceptivo incluye
20 opcionalmente un componente de ácido fólico.

La invención también incluye un método de anticoncepción en un sujeto que comprende el paso de administrar al sujeto una composición, en donde la composición comprende un anticonceptivo y un compuesto agonista

inverso del receptor CB1 o antagonista de fórmulas (I) o (Ia), en donde la composición reduce la necesidad de fumar en el sujeto y/o ayuda al sujeto en la pérdida de peso.

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

La presente invención también se dirige a un método para el tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, en donde el
15 síndrome, trastorno o enfermedad se relaciona con el apetito, metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con el glaucoma, trastornos sociales y del humor, ataques, abuso de sustancias, aprendizaje, cognición o memoria, contracción del órgano o espasmo muscular, trastornos intestinales, trastornos respiratorios, actividad locomotriz o trastornos del movimiento, trastornos
20 inmunes y trastornos de la inflamación, crecimiento celular no regulado, manejo del dolor, neuroprotección y los similares.

Un compuesto de las fórmulas (I) o (Ia) para uso como un modulador del receptor CB incluye un compuesto que tiene una constante de

inhibición media (IC_{50}) para la actividad de unión del receptor CB 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
5 aproximadamente 10 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente
800 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 200 nM a
aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 100 nM a
aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 80 nM a
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.

Un compuesto de las fórmulas (I) o (Ia) para uso como un
modulador del receptor CB de la invención incluye un compuesto que tiene
15 una IC_{50} del agonista de CB1 para la actividad de unión al agonista de 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
20 aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente
800 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 200 nM a
aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 100 nM a
aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 80 nM a

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

Un compuesto de las fórmulas (I) o (Ia) para uso como un
5 modulador del receptor CB de la invención incluye un compuesto que tiene
una IC_{50} del antagonista de CB1 para la actividad de unión al antagonista de
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
10 aproximadamente 10 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente
800 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 200 nM a
aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 100 nM a
aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 80 nM a
15 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 las fórmulas (I) o (Ia) para uso como un
modulador del receptor CB de la invención incluye un compuesto que tiene
20 una IC_{50} del agonista inverso de CB1 para la actividad de unión al agonista
inverso de 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 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
 5 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 las fórmulas (I) o (Ia) para uso como un
 10 modulador del receptor CB de la invención incluye un compuesto que tiene
 una IC_{50} del agonista de CB2 para la actividad de unión al agonista de 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
 15 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
 20 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 las fórmulas (I) o (Ia) para uso como un modulador del receptor CB de la invención incluye un compuesto que tiene una IC_{50} del antagonista de CB2 para la actividad de unión al antagonista de CB2 de entre aproximadamente 50 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre

5 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

10 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.

15 Un compuesto de las fórmulas (I) o (Ia) para uso como un modulador del receptor CB de la invención incluye un compuesto que tiene una IC_{50} del agonista inverso de CB2 para la actividad de unión al agonista de CB2 de entre aproximadamente 50 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre

aproximadamente 25 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre

20 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
5 aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 0.1 nM.

El término "receptor cannabinoide" se refiere a cualquiera de los
subtipos conocidos o hasta ahora desconocidos de la clase de receptores
cannabinoides que se puede unir por un compuesto modulador cannabinoide
de la presente invención; en particular, un receptor cannabinoide seleccionado
10 a partir del grupo que consiste de un receptor CB1 y un receptor CB2. El
término "modulador" se refiere adicionalmente al uso de un compuesto de la
invención como un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor CB.

La presente invención incluye un método para el tratamiento,
mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el
15 receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso de
administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente
invención o composición del mismo, en donde el receptor cannabinoide es un
receptor CB1 o CB2; y, el compuesto es un agonista, antagonista o agonista
inverso del receptor.

20 La presente invención incluye un método para el tratamiento,
mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el
receptor CB en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso de
administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente

invención en un producto de combinación y/o terapia con un agente terapéutico tal como un anticonvulsivo o agente o composición anticonceptiva del mismo, en donde el receptor cannabinoide es un receptor CB1 o CB2; y, el compuesto es un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

5 Se debe entender que los agentes anticonceptivos adecuados para uso en un producto de combinación y/o terapia no se limitan a anticonceptivos orales, sino que también incluyen otros anticonceptivos comúnmente disponibles tales como aquellos que se administran transdermalmente, mediante inyección o vía implante.

10 Excepto como se especificó adicionalmente, el "producto de combinación y/o terapia" significa una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las fórmulas (I) o (Ia) en combinación con uno o más agentes terapéuticos. La dosis del compuesto de fórmula (I) o (Ia) y el uno o más agentes terapéuticos se ajustan cuando se combinan para lograr
15 una cantidad efectiva.

 El término "sujeto" como se utiliza en la presente invención, se refiere a un paciente, el puede ser un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, el cual ha sido el objeto del tratamiento, observación o experimento y se encuentra en riesgo de (o es susceptible a)
20 desarrollar un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor CB.

 El término "administración" se debe interpretar de conformidad con los métodos de la presente invención. Dichos métodos incluyen administrar terapéuticamente o profilácticamente una cantidad efectiva de una

composición o medicamento de la presente invención en tiempos diferentes durante el curso de una terapia o concurrentemente como un producto en una forma de combinación.

La administración profiláctica puede ocurrir antes de la
5 manifestación de los síntomas característicos de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor CB, de tal manera que el síndrome, trastorno o enfermedad se trata, mejora, previene o se retrasa de otra manera en su progreso. Se debe entender adicionalmente que los métodos de la presente invención incluyen todos los regímenes de tratamiento terapéuticos o
10 profilácticos utilizados por aquellos expertos en la técnica.

El término "cantidad efectiva" se refiere a aquella cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, que se busca por un investigador, veterinario, médico, u otro médico clínico, que incluye el alivio de
15 los síntomas del síndrome, trastorno o enfermedad a ser tratada. La cantidad efectiva de un compuesto de la invención es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

En donde la presente invención se dirige a la administración de una combinación de un compuesto de fórmula (I) y un anticonvulsivo o agente
20 anticonceptivo, el término "cantidad efectiva" significa aquella cantidad de la combinación de agentes tomados juntos de manera que el efecto combinado induce la respuesta biológica o medicinal deseada.

Como aquellos expertos en la técnica apreciarán, las cantidades efectivas de los componentes que comprenden el producto de combinación se pueden optimizar de manera independiente y combinan para lograr un resultado sinérgico por medio del cual se reduce la patología más de lo que se podría reducir si los componentes del producto de combinación se utilizan solos.

Por ejemplo, la cantidad efectiva de un producto de combinación y/o terapia que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) y topiramato podría ser la cantidad del compuesto de fórmula (I) y la cantidad de topiramato que cuando se toman juntos o secuencialmente tienen un efecto combinado que es efectivo. Además, se reconocerá por un experto en la técnica que en el caso del producto de combinación y/o terapia con una cantidad efectiva, como en el ejemplo anteriormente mencionado, la cantidad del compuesto de fórmula (I) y/o la cantidad del anticonvulsivo (por ejemplo, topiramato) individualmente puede o no ser efectiva.

En donde la presente invención se dirige a la administración de un producto de combinación y/o terapia, el presente compuesto y el agente anticonvulsivo o anticonceptivo se pueden co-administrar mediante cualesquiera métodos adecuados, simultáneamente, secuencialmente o en una composición farmacéutica única. Cuando el compuesto(s) de la presente invención y los componentes del anticonvulsivo o agente anticonceptivo se administran separadamente, el número de dosis de cada compuesto(s) dado por día, puede no ser necesariamente el mismo, por ejemplo cuando un



/

+

compuesto puede tener una mayor duración de actividad, y por lo tanto se administrará menos frecuentemente.

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

Los ejemplos adecuados de métodos de administración son oralmente, intravenoso (iv), intramuscular (im), y subcutáneo (sc). Los
10 compuestos también se pueden administrar directamente al sistema nervioso incluyendo, pero no limitado a las rutas intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o peri-espinal de administración mediante la administración vía agujas y/o catéteres intracraneales o intervertebrales con o sin dispositivos tipo bomba.

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

Las dosis óptimas a ser administradas se pueden determinar
20 fácilmente por aquéllos expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la fuerza de la preparación y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular a ser tratado, incluyendo el sexo del paciente, edad,

peso, dieta, tiempo de administración y enfermedades concomitantes, resultarán en la necesidad de ajustar la dosis.

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

Los síndromes, trastornos o enfermedades mediadas por el receptor CB se pueden presentar tanto en animales como en humanos e incluyen síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el apetito, metabolismo, diabetes, obesidad, presión intraocular asociada a glaucoma, lo social, el humor, ataque, abuso de sustancias, aprendizaje, cognición, memoria, contracción de órgano, espasmo muscular, actividad intestinal, respiratoria, locomotriz, movimiento, inmune, inflamación, crecimiento celular, dolor o evento neurodegenerativo.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el apetito incluyen obesidad, condición de sobrepeso, anorexia, bulimia, caquexia, apetito no regulado y los similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con la obesidad incluyen obesidad como un resultado de la genética, dieta, volumen de ingesta de alimento, síndrome, trastorno o enfermedad metabólica, trastorno o enfermedad hipotalámica, edad, actividad reducida, distribución anormal de masa adiposa, distribución anormal del compartimento adiposo y los similares.

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

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con la diabetes incluyen desregulación de la glucosa, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensión, obesidad 10 y los similares.

La diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina) es un trastorno metabólico (por ejemplo, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el metabolismo) en el cual la desregulación de la glucosa y la resistencia a la insulina resulta en complicaciones médicas 15 crónicas, a largo plazo tanto para adolescentes como para adultos que afectan los ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos y pueden llevar a la ceguera, enfermedad renal en etapa terminal, infarto al miocardio o amputación de una extremidad y los similares. La desregulación de la glucosa incluye la incapacidad de elaborar suficiente insulina (secreción anormal de 20 insulina) y la incapacidad de utilizar de manera efectiva a la insulina (resistencia a la acción de la insulina en órganos y tejidos blanco). Los individuos que padecen de diabetes mellitus tipo II tienen una deficiencia relativa de insulina. Es decir, en dichos individuos, los niveles plasmáticos de

insulina son normales a altos en términos absolutos, aunque son más bajos de lo pronosticado 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 persistentemente elevada de glucosa en plasma o hiperglucemia; poliuria; polidipsia y/o polifagia; complicaciones microvasculares crónicas tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares tales como hiperlipidemia e hipertensión. Estas complicaciones micro y macrovasculares pueden llevar a ceguera, enfermedad renal en etapa terminal, amputación de una extremidad e infarto al miocardio.

El síndrome de resistencia a insulina (IRS por sus siglas en inglés) (también referido como síndrome X, síndrome metabólico o síndrome metabólico X) es un trastorno que presenta factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes tipo II y la enfermedad cardiovascular incluyendo intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, dislipidemia (por ejemplo triglicéridos elevados, bajo nivel de HDL-colesterol y los similares), hipertensión y obesidad.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el aspecto social o el humor incluyen depresión, ansiedad, psicosis, trastornos sociales efectivos o trastornos cognitivos y los similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el abuso de sustancias incluyen abuso de droga, abstinencia de droga, abuso del alcohol, abstinencia del alcohol, abstinencia de nicotina, abuso de cocaína,

abstinencia de cocaína, abuso de heroína, abstinencia de heroína y los similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el aprendizaje, cognición o memoria incluyen pérdida o deterioro de la memoria
5 como un resultado de la edad, enfermedad, efectos laterales de los medicamentos (eventos adversos) y los similares.

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

Los síndromes, trastornos o enfermedades de la actividad
10 locomotriz y del movimiento incluyen accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, epilepsia y los similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el intestino incluyen trastornos asociados con la dismotilidad intestinal (ya sea acompañada por dolor, diarrea o constipación o sin éstos), síndrome de
15 intestino irritable (y otras formas de dismotilidad intestinal y los similares), enfermedades intestinales inflamatorias (tales como colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y las similares) y enfermedad celíaca.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el aparato respiratorio incluyen trastorno obstructivo pulmonar crónico,
20 enfisema, asma, bronquitis y los similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el sistema inmune o la inflamación incluyen alergia, artritis reumatoide,

dermatitis, enfermedad autoinmune, inmunodeficiencia, dolor neuropático crónico y los similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el crecimiento celular incluyen proliferación no regulada de la célula de mamífero, proliferación de la célula del cáncer de mama, proliferación de la
5 célula del cáncer de próstata y las similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el dolor incluyen dolor mediado por una ruta central y periférica, dolor de huesos y articulaciones, dolor asociado con el dolor de cabeza tipo migraña, dolor por
10 cáncer, calambres menstruales, dolor de parto y los similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con la neurodegeneración incluyen enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, epilepsia, isquemia o lesión bioquímica secundaria colateral a una lesión traumática a la cabeza o al cerebro, inflamación cerebral, lesión ocular o
15 accidente cerebrovascular y los similares.

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

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

agonista del receptor cannabinoide en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso 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 anticonvulsivo o composición del mismo.

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

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

 La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un
20 agonista inverso del receptor cannabinoide en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso 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 anticonceptivos o composición del mismo.

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

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un antagonista del receptor cannabinoide en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso 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 anticonvulsivo o composición del mismo.

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

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

agonista del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista CB1 de la presente invención o composición del mismo.

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

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

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

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

agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso CB1 de la presente invención en un producto de combinación y/o terapia con uno o más anticonceptivos o composición del mismo.

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

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el metabolismo o relacionada con la obesidad relacionada con el apetito mediado por un agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso CB1 de la presente invención en un producto de combinación y/o terapia con un anticonvulsivo o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el metabolismo o relacionada con la obesidad relacionada con el apetito

comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto antagonista CB1 de la presente invención o composición del mismo.

5 La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el antagonista del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso 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 anticonvulsivo o composición del mismo.

10 La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el antagonista del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto antagonista CB1 de la presente invención en un producto de
15 combinación y/o terapia con uno o más anticonceptivos o composición del mismo.

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

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

agonista del receptor CB2 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso 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 anticonvulsivo o composición del mismo.

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

 La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el agonista inverso del receptor CB2 en un sujeto que necesita del mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un
15 compuesto agonista inverso CB2 de la presente invención en un producto de combinación y/o terapia con un anticonvulsivo o composición del mismo.

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

producto de combinación y/o terapia con un anticonvulsivo o composición del mismo.

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

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

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

Dichas composiciones farmacéuticas son particularmente útiles para el tratamiento de un sujeto que padece de un síndrome, trastorno o
15 enfermedad relacionada con el metabolismo, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el apetito, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con la diabetes, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con la obesidad, o un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con la cognición o la memoria.

20 Los anticonvulsivos 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 valpróico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína y los similares y mezclas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El topiramato, 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)- β -D-fructopiranosulfamato, actualmente se comercializa para el tratamiento de ataques en
5 pacientes con epilepsia simple y epilepsia compleja parcial y ataques en pacientes con ataques primarios o secundarios generalizados en los Estados Unidos, Europa y en la mayoría de los demás mercados en todo el mundo. El topiramato actualmente está disponible para administración oral en tabletas redondas que contienen 25 mg, 100 mg o 200 mg del agente activo, y como
10 cápsulas para espolvorear de 15 mg y 25 mg para administración oral como cápsulas completas o se abren y se espolvorean sobre alimento suave. La Patente de E.U.A. No. 4,513,006, incorporada en la presente invención como referencia, describe topiramato y análogos de topiramato, su elaboración y uso para el tratamiento de la epilepsia. Adicionalmente, el topiramato también
15 se puede elaborar mediante el procedimiento descrito en las Patentes de E.U.A. Nos. 5,242,942 y 5,384,327, las cuales se incorporan como referencia en la presente invención. El término "análogos de topiramato", como se utilizan en la presente invención, se refiere a los compuestos de sulfamato de fórmula (I), los cuales se describen en la Patente de E.U.A. No. 4,513,006
20 (véase, por ejemplo, columna 1, líneas 36-65 de U.S. 4,513,006).

Para uso en los métodos de la presente invención en combinación con un compuesto de la fórmula (I) o (Ia), el topiramato (o un 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 o dos veces al día.

5 La carbamazepina, 5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida, es un anticonvulsivo y un analgésico específico para la neuralgia trigeminal, disponible para administración oral como tabletas masticables de 100 mg, tabletas de 200 mg, tabletas XR (de liberación extendida) de 100, 200, y 400 mg, y como una suspensión de 100 mg/5 mL (cucharadita de té); la Patente
10 de E.U.A. No. 2,948,718, en la presente invención incorporada como referencia en su totalidad, describe carbamazepina y sus métodos de uso.

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

El ácido valproico, ácido 2-propilpentanoico o ácido dipropilacético, es un agente antiepiléptico comercialmente disponible como cápsulas plásticas suaves que contienen 250 mg de ácido valproico, y un
20 jarabe que contiene el equivalente de 250 mg de ácido valproico por 5 mL como la sal de sodio. El ácido valproico y diversas sales farmacéuticamente aceptables se describen en la Patente de E.U.A. No. 4,699,927, la cual se incorpora como referencia en la presente invención en su totalidad.

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

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

Para uso en los métodos de la presente invención en combinación con un compuesto de la fórmula (I) o (Ia), la lamotrigina se puede 15 administrar en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 600 mg/día en una o dos dosis; preferiblemente, aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg/día; más preferiblemente, aproximadamente 200 mg/día.

La gabapentina, ácido 1-(aminometil)ciclohexanacético, está 20 comercialmente disponible para el tratamiento adjunto de la epilepsia y para la neuralgia postherpética en adultos como cápsulas que contienen 100 mg, 300 mg, y 400 mg de gabapentina, tabletas revestidas con una película que contienen 600 mg y 800 mg de gabapentina, y una solución oral que contiene

250 mg/5 mL de gabapentina. La gabapentina y sus métodos de uso se describen en la Patente de E.U.A. No. 4,024,175 y 4,087,544, incorporadas en la presente invención como referencias en su totalidad.

Para uso en los métodos de la presente invención en combinación con un compuesto de la fórmula (I) o (Ia), la 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; mas preferiblemente, aproximadamente 900 mg/día.

La fenitoína sódica, sal de 5,5-difenilhidantoína sódica, es un anticonvulsivo, el cual está comercialmente disponible para administración oral como cápsulas que contienen 100 mg, 200 mg o 300 mg de fenitoína sódica.

Para uso en los métodos de la presente invención en combinación con un compuesto de la fórmula (I) o (Ia), la fenitoína sódica se puede administrar en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg/día; preferiblemente, de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 mg/día; mas 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 anticonceptivos y un vehículo opcional farmacéuticamente aceptable.

Las anticonceptivos adecuados para uso en un producto de combinación y/o terapia incluyen, por ejemplo, ORTHO CYCLEN®, ORTHO TRI-CYCLEN®, ORTHO TRI-CYCLEN LO®, y ORTHO EVRA®, todos disponibles a partir de Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, NJ. Se debe entender que los anticonceptivos adecuados para uso en la invención abarcan aquellos anticonceptivos que incluyen un componente de ácido fólico.

El fumar y/o la obesidad han sido identificados como factores de riesgo en mujeres que toman anticonceptivos orales. Se ha encontrado que los antagonistas del receptor CB1 y los agonistas inversos son agentes terapéuticos útiles para reducir la necesidad del fumar y para ayudar a pacientes con trastornos alimenticios a perder peso.

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

El uso de dichos compuesto o de una composición farmacéutica o medicamento del mismo es reducir el deseo de fumar y/o ayudar en la pérdida de peso para pacientes que toman anticonceptivos.

20

Composiciones farmacéuticas

El término "composición" se refiere a un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así

farmacéuticamente aceptable podría incluir una composición o formulación del medicamento ya sea para uso clínico o veterinario.

La presente invención incluye un procedimiento para la elaboración de la composición o medicamento que comprende mezclar
5 cualquiera de los presentes compuestos y un vehículo farmacéuticamente aceptable e incluye aquellas composiciones o medicamentos que resultan a partir de dicho procedimiento. Los procedimientos contemplados incluyen tanto técnicas farmacéuticas convencionales como no convencionales. Otros ejemplos incluyen una composición o medicamento que comprende una
10 mezcla de al menos dos de los presentes compuestos en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición o medicamento se puede administrar en una amplia variedad de formas de dosis unitaria dependiendo del método de administración; en donde dichos métodos incluyen (sin limitación) oral,
15 sublingual, nasal (inhalada o insuflada), transdermal, rectal, vaginal, tópica (con o sin oclusión), intravenosa (bolo o infusión) o para inyección (intraperitonealmente, subcutáneamente, intramuscularmente, intratumoralmente o parenteralmente) utilizando una forma de dosis adecuada bien conocida por aquellos expertos en el área de administración
20 farmacéutica. Por consiguiente, el término "dosis unitaria" o "forma de dosis" se utiliza alternativamente para referirse a (sin limitación) una tableta, píldora, cápsula, solución, jarabe, elixir, emulsión, suspensión, supositorio, polvo, granulo o solución estéril, emulsión o suspensión (para inyección a partir de

una ampolleta o utilizando un dispositivo tal como un auto-inyector o para uso como un aerosol, aspesor o gota). 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 de decanoato) adaptada para proveer una preparación en depósito para inyección intramuscular).

En la preparación de una forma de dosis, el principal ingrediente activo (tal como un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato, enantiómero, o diaestereómero del mismo) se mezcla opcionalmente con uno o más vehículos farmacéuticos (tales como un almidón, azúcar, diluyente, agente para granulación, lubricante, deslizante, aglutinante, agente desintegrante y los similares), uno o más excipientes farmacéuticos inertes (tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes, jarabe y los similares), uno o más ingredientes convencionales para formación de tableta (tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, cualesquiera de una variedad de gomas y los similares) y un diluyente (tal como agua y los similares) para formar una composición homogénea (por medio de la cual el ingrediente activo se dispersa o suspende de manera homogénea en toda la mezcla) la cual se puede subdividir fácilmente en dosis unitarias 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 los similares), 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 los similares). Los
5 agentes desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma xantán y las similares.

Debido a la facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan una forma de dosis unitaria oral ventajosa, en donde se emplean
10 vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden estar revestidas por azúcar o por una película o pueden estar revestidas por una cubierta entérica mediante técnicas estándares. Las tabletas también se pueden revestir o se pueden mezclar de otra manera para proveer un efecto terapéutico prolongado. Por ejemplo, la forma de dosis puede comprender una
15 dosis interna y un componente de dosis externa, por medio del cual el componente externo se encuentra en la forma de una cubierta sobre el componente interno. Los dos componentes pueden estar separados adicionalmente por una capa, la cual resiste la desintegración en el estómago (tal como una capa entérica) y permite que el componente interno pase intacto
20 dentro del duodeno o es una capa que retrasa o mantiene la liberación. Se puede utilizar una variedad de capas entéricas y no entéricas o materiales para revestimiento (tales como ácidos poliméricos, shellacs, alcohol acetílico, acetato de celulosa y los similares) o combinaciones de los mismos.

Las formas líquidas en las cuales un compuesto de la presente invención se puede incorporar para administración oral incluyen (sin limitación), soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas (utilizando un agente que dispersa o
5 suspende la goma sintética o natural adecuada tal como tragacanto, acacia, alginato, dextrán, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina y los similares), emulsiones saborizadas (utilizando un aceite comestible adecuado tales como aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de coco, aceite de cacahuete y los similares), elixires y otras
10 formas líquidas similares con una variedad de vehículos farmacéuticamente aceptables.

Como también se sabe en la técnica, los compuestos se pueden administrar alternativamente parenteralmente vía inyección. Para la administración parenteral, las soluciones estériles o suspensiones inyectables
15 pueden ser vehículos parenterales en donde se emplean los vehículos líquidos apropiados, agentes para suspensión y los similares. Las soluciones estériles son un vehículo parenteral preferido. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservadores adecuados se emplean cuando se desea una administración intravenosa. Una formulación parenteral puede
20 consistir del ingrediente activo disuelto en o mezclado con un vehículo líquido inerte apropiado. Los vehículos líquidos aceptables comprenden solventes acuosos y los similares y otros ingredientes opcionales para ayudar a la solubilidad o conservación. Dichos solventes acuosos incluyen agua estéril,

solución de Ringer o una solución salina acuosa isotónica. Alternativamente, se puede emplear un aceite no volátil estéril como un agente solvente. Otros ingredientes opcionales incluyen aceites vegetales (tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí y los similares),
5 solventes orgánicos (tales como solketal, glicerol, formilo y los similares), conservadores, agentes para isotonicidad, solubilizantes, estabilizantes, agentes calmantes del dolor y los similares. Una formulación parenteral se prepara mediante la disolución o suspensión del ingrediente activo en el vehículo líquido por medio del cual la unidad de dosis final contiene de 0.005 a
10 10% en peso del ingrediente activo.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar intranasalmente utilizando un vehículo intranasal adecuado. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar tópicamente utilizando un vehículo transdermal tópico adecuado o un parche transdermal. La
15 administración vía un sistema de administración transdermal requiere un régimen de dosis continuo en lugar de intermitente.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar vía una composición de disolución rápida o una composición de liberación lenta, por medio de la cual la composición incluye un vehículo
20 biodegradable de disolución rápida o un vehículo de liberación lenta (tal como un vehículo polímero y los similares) y un compuesto de la invención. Los vehículos de disolución rápida o de liberación lenta se conocen bien en la técnica y se utilizan para formar complejos que capturan en su interior un

compuesto(s) activo y que se degrada/disuelve rápidamente o lentamente en un ambiente adecuado (por ejemplo, acuoso, ácido, básico, etc.). Dichas partículas son útiles debido a que se degradan/disuelven en fluidos corporales y liberan el compuesto(s) activo en éstos. El tamaño de partícula de un
5 compuesto de la presente invención, vehículo o cualquier excipiente utilizado en dicha composición se puede ajustar de manera óptima utilizando técnicas conocidas por aquellos expertos en la técnica.

La presente invención incluye una composición de un presente compuesto o profármaco del mismo presente en una cantidad
10 profilácticamente o terapéuticamente efectiva necesaria para el alivio sintomático a un sujeto que necesita de la misma.

Una cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva de un presente compuesto o profármaco del mismo puede tener un intervalo de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 1 g y se puede constituir
15 hacia cualquier forma adecuada para el método de administración y régimen seleccionado para el sujeto.

Dependiendo del sujeto y de la enfermedad a ser tratada, la cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva para una persona de peso corporal promedio de aproximadamente 70 kg por día puede tener un
20 intervalo 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.

Una cantidad profilácticamente o terapéuticamente óptima y un método y régimen de administración se pueden determinar fácilmente por aquellos expertos en la técnica, y variarán 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
5 unidad de dosis a ser empleada, el modo de administración y la fuerza de la preparación.

La unidad(es) de dosis se puede administrar para lograr la cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva en un régimen de
10 aproximadamente una vez por día a aproximadamente 5 por al día. La unidad de dosis 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.

Los compuestos representativos para uso en los métodos
15 terapéuticos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención incluyen aquellos compuestos seleccionados a partir de:

Compuesto	Nombre
1	(4-hidroxi-piperidin-1-il)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico,
2	(4-metoxi-piperidin-1-il)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico,
3	(2-oxo-piperidin-1-il)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico,
4	(7E)-1-1-[(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonil]-amino}-1-metil-piperidinio, o
5	(3,4-dihidro-2H-piridin-1-il)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico.

Métodos sintéticos

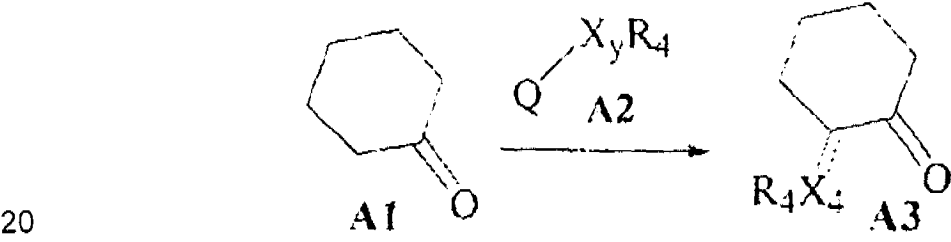
Los compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de conformidad con los esquemas sintéticos generales descritos a continuación y se ilustran más particularmente en los ejemplos sintéticos específicos a continuación. Los esquemas generales y ejemplos específicos se ofrecen a manera de ilustración; la invención no debe considerarse como limitada por las reacciones químicas y condiciones expresadas. Los métodos para la preparación de las diversas materias primas utilizados en los esquemas y ejemplos se encuentran dentro de la capacidad de las personas expertas en la técnica. No se ha realizado ningún intento para optimizar los rendimientos obtenidos en ninguna de las reacciones del ejemplo. Un experto en la técnica podría saber cómo incrementar dichos

rendimientos a través de variaciones de rutina en los tiempos de reacción, temperaturas, solventes y/o reactivos.

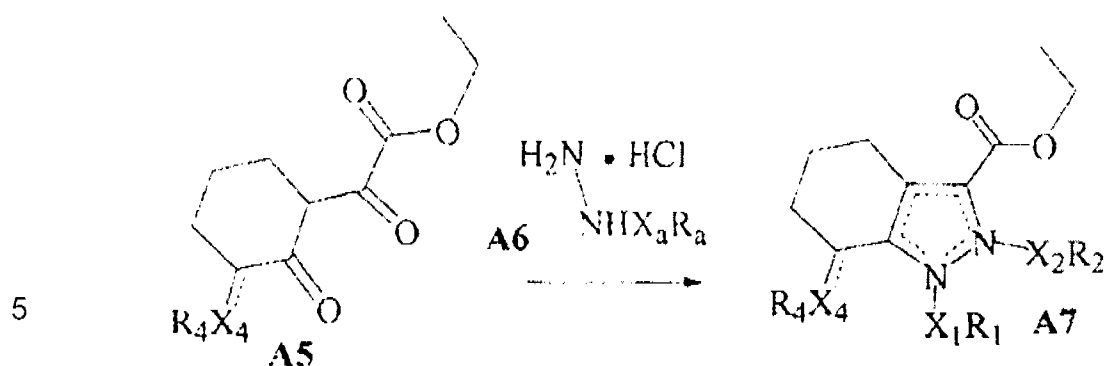
Los términos utilizados para describir la invención se utilizan comúnmente y se conocen por aquellos expertos en la técnica. Cuando se utilizan en la presente invención, las siguientes abreviaturas y fórmulas tienen los significados indicados.

	Abreviatura	Significado
	Cpd	compuesto
	DCM	diclorometano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	Et ₂ O	éter anhidro
10	EtOAc	acetato de etilo
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	KOtBu	ter-butóxido de potasio o ter-butóxido de potasio
	LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	PTSA	ácido p-toluen sulfónico
	min(s)/hr(s)	minuto(s)/hora(s)
	RT/rt/r.t.	Temperatura ambiente
	SOCl ₂	cloruro de tionilo
	TEA o Et ₃ N	triethylamina
15	THF	tetrahidrofurano

ESQUEMA A



Un Compuesto A1 (en un solvente tal como THF y los similares) se hace reaccionar con una solución del Compuesto A2 (en un solamente tal como THF anhidro y los similares, en donde Q-XyR₄ representa un grupo de



Un reactivo (tal como K_2CO_3 y los similares) y un mono o diclorhidrato de hidrazina sustituido Compuesto A6 se añaden a una solución del Compuesto A5 (en un solvente tal como uno o más de MeOH, EtOH, CH_2Cl_2 y los similares) a una temperatura de aproximadamente 0°C bajo una atmósfera inerte. La mezcla se agitó durante toda la noche, mientras se calentaba a temperatura ambiente, para proveer el Compuesto A7 después del procesamiento.

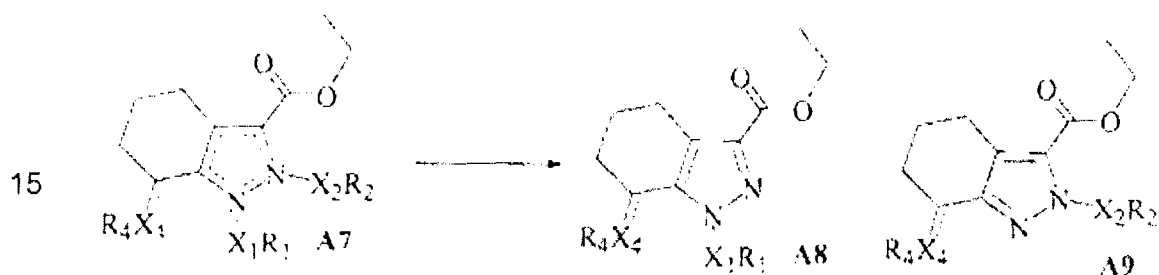
La porción sustituyente X_aR_a en el Compuesto A7 representa la posibilidad de que, después de la separación del isómero, el grupo amina sustituido se puede encontrar ya sea en la posición N^1 como X_1R_1 o en la posición N^2 como X_2R_2 . El Compuesto A8 representa una mezcla de isómeros, en donde está presente una mezcla de X_1R_1 y X_2R_2 .

El clorhidrato o diclorhidrato de hidrazina Compuesto A7 se puede convertir hacia la base libre mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica. En los ejemplos de la presente invención, la base libre se prepara ya sea in situ (como se muestra para propósitos ilustrativos en este

esquema) o separadamente (añadiendo entonces a la mezcla de reacción) mediante la reacción con K_2CO_3 .

Como se ilustra en este esquema, el Compuesto A7 también puede estar adicionalmente sustituido con una variedad de sustituyentes X_aR_a (como se definió previamente en la presente invención). En muchos casos, la hidrazina sustituida Compuesto A7 está comercialmente disponible. Cuando no está comercialmente disponible, se puede preparar un compuesto A7 particularmente sustituido mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica.

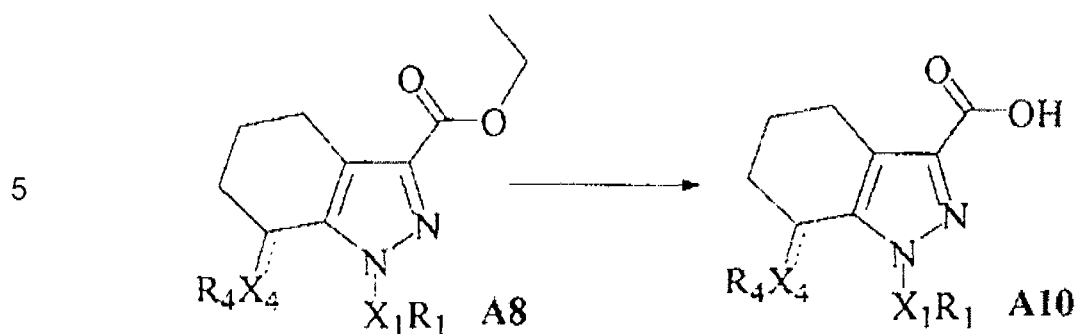
Más específicamente, una porción sustituyente X_aR_a halogenada se hace reaccionar con una solución del hidrato de hidrazina a reflujo y se utiliza sin purificación adicional en lugar del Compuesto A7.



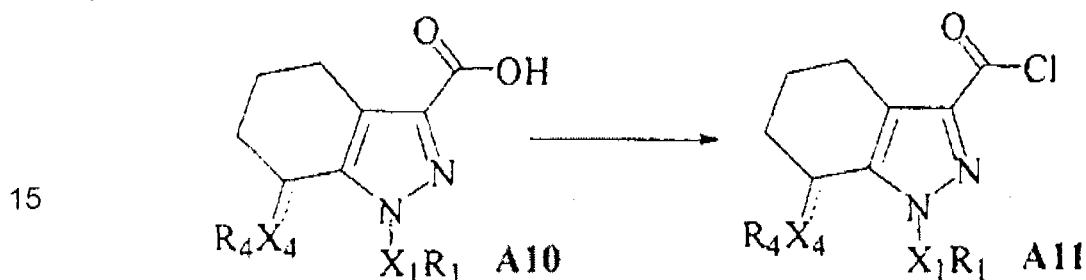
La mezcla isomérica del Compuesto A7 se separó vía cromatografía instantánea (eluída con una mezcla solvente adecuada tal como de aproximadamente 20% a aproximadamente 30% de EtOAc y los similares en hexano y los similares) para proveer un Compuesto A8 isómero principal purificado y un Compuesto A9 isómero menor.

El compuesto A8 isómero principal se sustituye en la posición N^1 con X_1R_1 (X_2R_2 necesariamente está ausente). El compuesto A9 isómero

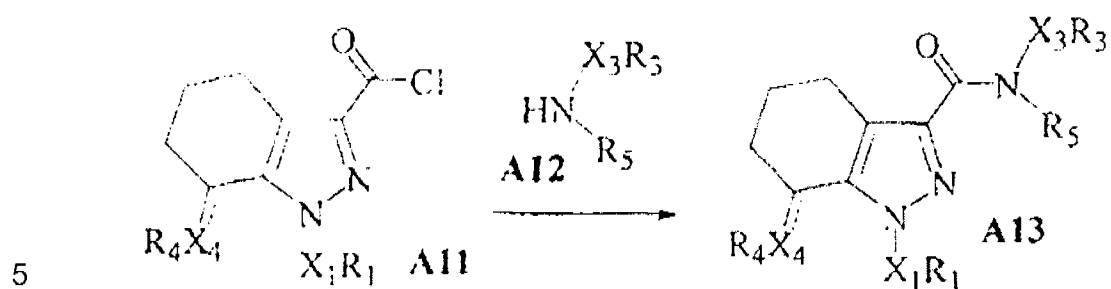
menor está sustituido en la posición N² con X₂R₂ (en donde X₁R₁ está ausente).



El Compuesto A8 isómero principal separado se trata con una solución del reactivo (tal como una mezcla de NaOH o LiOH en un solvente tal como agua, MeOH, THF y los similares o una mezcla de los mismos) y se agitó durante toda la noche para proveer el Compuesto A10 después del procesamiento.



Una solución del reactivo (tal como SOCl₂ y los similares en un solvente tal como CH₂CH₂ y los similares) se añade al Compuesto A10 a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a temperatura de reflujo por aproximadamente 15 minutos para proveer el Compuesto A11 después del procesamiento.



Una solución del Compuesto A11 (opcionalmente mezclada con TEA y los similares) se añade a una solución de un Compuesto A12 de amida sustituida (en un solvente tal como CH_2CH_2 y los similares) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por un periodo de tiempo para proveer el Compuesto A13 después del procesamiento.

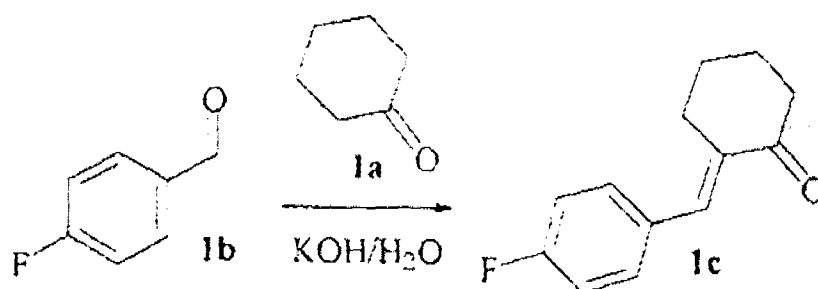
En general, el Compuesto A12 es una amina sustituida comercialmente disponible. Cuando no está comercialmente disponible, se puede preparar un Compuesto A12 particularmente sustituido por métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica receptiva para reacción con un Compuesto A11 adecuadamente preparado.

EJEMPLO 1

(4-hidroxi-piperidin-1-il)-amida del ácido (6E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Compuesto

1)

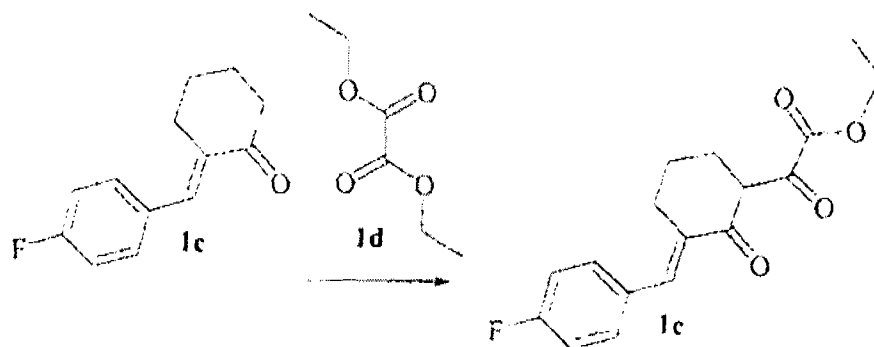
5



10

Una solución de la KOH en agua se añadió a 4-fluorobenzaldehído Compuesto 1b y ciclohexanona Compuesto 1a. La mezcla se calentó a 65°C y se agitó por 24 horas a 65°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se acidificó hasta pH 3 utilizando HCl 1N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, luego se filtró y se concentró. El producto resultante se purificó en una columna de gel de sílice (utilizando EtOAc/Hexano) para producir 2-(4-fluorobenciliden)-ciclohexanona Compuesto 1c.

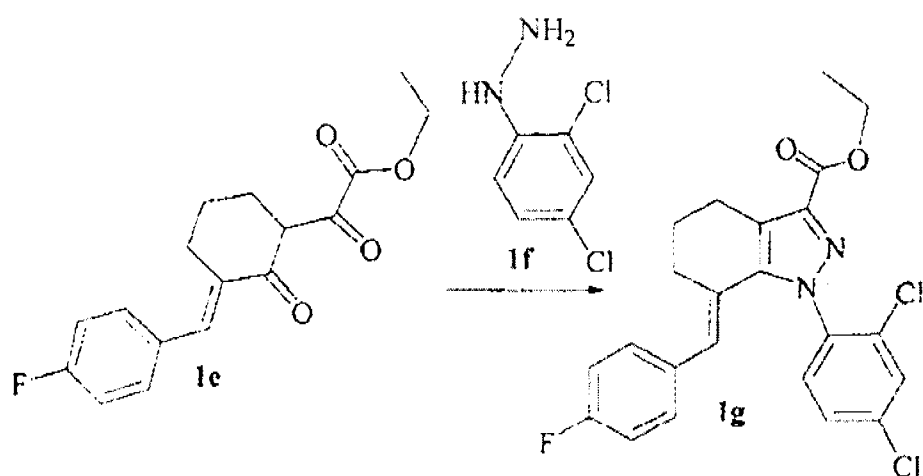
20



KOtBu se añadió a una solución del Compuesto 1c y éter dietílico del ácido oxálico Compuesto 1d en a THF a 10°C durante un periodo de 5 minutos, mientras que se mantenía a temperatura a 10°C. La mezcla se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N a pH 3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, luego se filtró y se concentró para producir éster etílico del ácido [3-(4-fluoro-benciliden)-2-oxo-ciclohexil]-oxo-acético Compuesto 1e, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

10

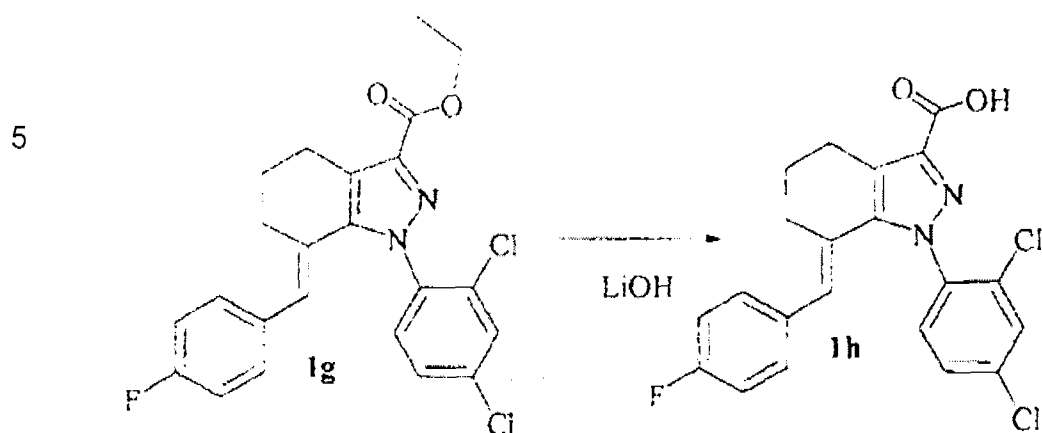
15



20

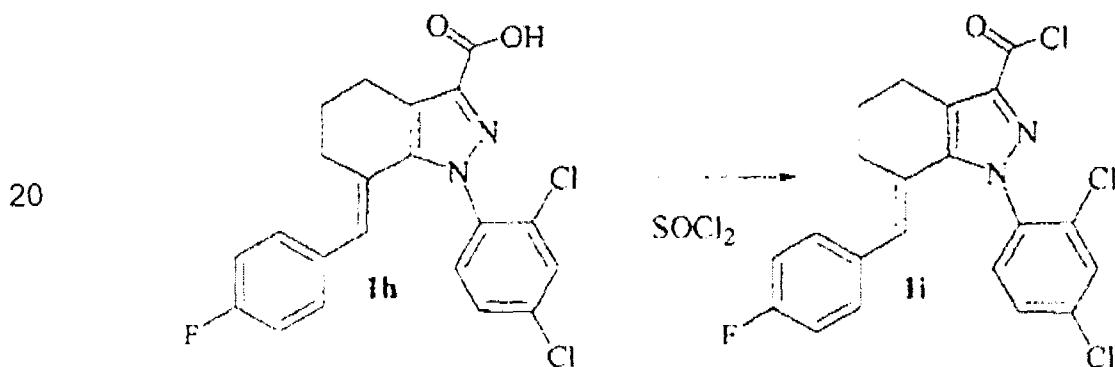
PTSA se añadió a una solución de (2,4-dicloro-fenil)-hidrazina Compuesto 1f y Compuesto 1e en tolueno. La mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se secó, luego se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice (utilizando EtOAc/Hexano) para producir éster etílico del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-

fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxílico Compuesto 1g como un sólido.



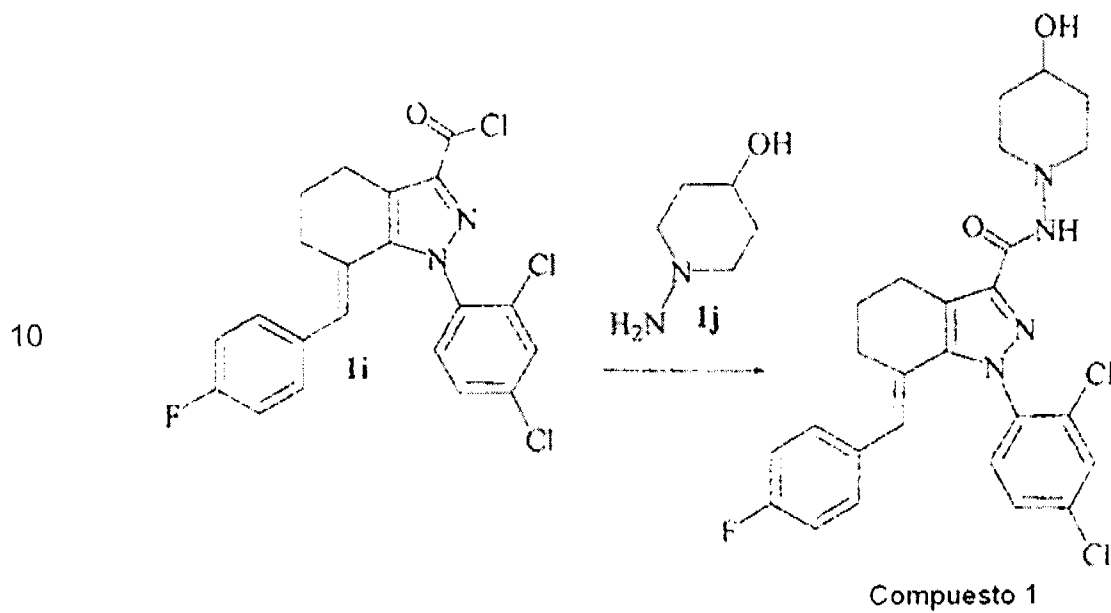
10 Una mezcla de LiOH en agua se añadió a una solución del Compuesto 1g en una mezcla de THF y etanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se acidificó con HCl 1N hasta pH 3. La solución acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, luego se filtró y se

15 concentró para producir ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxílico Compuesto 1h, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.



SOCI₂ se añadió a una solución del Compuesto 1h en DCM. La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó a 40°C por 3 horas, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró para producir cloruro de 1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-

5 carbonilo Compuesto 1i.



15 Una solución del compuesto 1i (100 mg, 0.23 mmoles) en DCM (3 mL) se añadió a una solución de 1-amino-piperidin-4-ol Compuesto 1j (90 mg, 0.78 mmoles; preparado de conformidad con el procedimiento de la literatura) en DMF (1 mL), DCM (10 mL) y TEA (0.2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó por 10 minutos, luego se concentró y se purificó sobre una columna de

20 gel de sílice (utilizando 80% de EtOAc/Hexano) para producir el Compuesto 1. MS m/z 515 (M+H).

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, sustituyendo las materias primas, reactivos y solventes apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

5	Compuesto	Nombre	MS
2		(4-metoxi-piperidin-1-il)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico	529
3		(2-oxo-piperidin-1-il)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico	513
4		(7E)-1-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonil]-amino}-1-metil-piperidinio	513
10	5	(3,4-dihidro-2H-piridin-1-il)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico	497

Los compuestos adicionales se pueden elaborar de conformidad con los métodos sintéticos de la presente invención por un experto en la técnica, difiriendo solamente en las materias primas posibles, reactivos y condiciones utilizadas en los presentes métodos.

Ejemplos biológicos

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

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

5 Los receptores CB1 y CB2 de humano se expresaron de manera estable en células SK-N-MC transfectadas con pcDNA3 CB-1 (humano) o pcDNA3 CB-2 (humano). Las células se crecieron en botellas para cultivo de células T-180 bajo condiciones estándares de cultivo celular a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5%. Las células se cosecharon mediante tripsinización y
10 se homogeneizaron en un regulador de pH para homogeneización (Tris 10 mM, MgCl₂ 0.2 mM, KCl 5 mM, con los inhibidores de proteasa aprotinina, leupeptina, pepstatina A y bacitracina) y se centrifugaron (2000 g). El sobrenadante se centrifugó entonces en sacarosa 2M (31,300 g) para producir un concentrado membranal semi-purificado. El concentrado se resuspendió en
15 homogeneización y se almacenó a -80°C.

Al día del ensayo, el concentrado se descongeló sobre hielo y se diluyó en regulador de pH para ensayo (Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 2.5 mM, 0.5 mg/mL de albúmina de suero de bovino libre de ácido graso, pH 7.5). El concentrado membranal diluido se añadió con regulador de pH, ya sea
20 a un compuesto prueba o a un vehículo estándar 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 midió en los pozos que contenían WIN 55,212 (10 uM). La placa se cubrió y se incubó por 90 minutos a 30°C. Los contenidos fueron

aspirados entonces sobre una placa inferior de un filtro Packard Unifilter GF/C prehumedecida con 0.5% de polietilenimina. Los pozos de la placa de polipropileno se enjuagaron y se aspiraron varias veces con una solución de 0.9% de solución salina-0.5% de Tween 20. La placa Unifilter se secó, se

5 añadió un cóctel para centelleo a cada pozo y las cuentas que representaban la unión se cuantificaron en un contador para centelleo TopCount.

Resultados de unión del receptor CB1 y CB2

Para los compuestos evaluados, se obtuvo un valor de unión

10 IC_{50} a partir de los estudios de inhibición porcentual en los cuales se utilizaron diversas concentraciones de prueba. El valor de unión se calculó mediante regresión lineal. Para el compuesto 3, la unión a CB1 fue del 19% a una concentración de prueba de 0.2 μ M y la unión a CB2 fue del 28% a una concentración de 0.2 μ M.

15

EJEMPLO 2

Ensayo basado en célula funcional para los efectos del agonista y del agonista inverso CB1 o CB2 sobre la actividad intracelular de la

20 adenilato ciclasa

Los receptores CB1 y CB2 son receptores acoplados a la proteína G (GPCR) que influyen sobre la función celular vía la proteína Gi.

Estos receptores modulan la actividad de la adenilato ciclasa intracelular, la cual a su vez produce el mensajero señal intracelular AMP cíclico (AMPc).

En la línea basal, o durante condiciones de unión no al ligando, estos receptores están constitutivamente activos y suprimen tónicamente la actividad de la adenilato ciclasa. La unión de un agonista ocasiona activación adicional del receptor y produce supresión adicional de la actividad de la adenilato ciclasa. La unión de un agonista inverso inhibe la actividad constitutiva de los receptores y resulta en un incremento en la actividad de la adenilato ciclasa.

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

Ensayo

Los compuestos prueba se evaluaron en células SK-N-MC las cuales, utilizando procedimientos estándares de transfección, se transfectaron de manera estable con ADNc de humano para pcDNA3-CRE β -ga; y pcDNA3 receptor CB1 (humano) o pcDNA3 receptor CB2 (humano). Al expresar CRE β -gal, las células produjeron β -galactosidasa en respuesta a la activación del promotor CRE por AMPc. Las células que expresan CRE β -gal y cualquier receptor CB1 o CB2 de humano producirán menos β -galactosidasa cuando se tratan con un agonista CB1/CB2 y producirán más β -galactosidasa cuando se tratan con un agonista inverso CB1/CB2.

Crecimiento celular

Las células se crecieron en placas de 96 pozos bajo condiciones estándares de cultivo celular a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5%. Después de 3 días, el medio se removió y se añadió un compuesto prueba en el medio (en donde el medio estaba suplementado con L-glutamina 2M, piruvato de sodio 1M, 0.1% de FBS (suero bovino fetal) con bajo contenido de ácido graso y antibióticos) a la célula. Las placas se incubaron por 30 minutos a 37°C y las células de la placa se trataron entonces con forskolina durante un período de 4-6 horas, luego se lavaron y se lisaron. La actividad β -galactosidasa se cuantificó utilizando reactivos de un equipo comercialmente disponible (Promega Corp. Madison, WI) y un lector de placas Vmax (Molecular Devices, Inc).

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

15 CB1

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

20 El cambio en la actividad de la β -galactosidasa se determinó mediante el establecimiento de un valor de la actividad de la célula tratada por el vehículo a 100% y expresando la actividad de la β -galactosidasa medida en

una célula tratada con el compuesto correspondiente como un porcentaje de la actividad de la célula tratada con el vehículo.

Resultados del receptor CB1

5 El valor EC_{50} para la actividad funcional para los compuestos evaluados se calculó mediante regresión lineal y se obtuvo a partir de estudios en los cuales se utilizaron concentraciones variables del compuesto.

El valor EC_{50} de 0.04 μM para el Compuesto 1, 0.004 μM para el Compuesto 2, 0.0014 μM para el Compuesto 5 y 0.0072 μM para el
10 Compuesto 4 representa actividad funcional como un agonista inverso funcional del receptor CB1 y se obtuvo a partir de estudios en los cuales se utilizaron concentraciones variables del compuesto.

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

15 CB2

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

20 El cambio en la actividad de la β -galactosidasa se determinó mediante el establecimiento de un valor de la actividad de la célula tratada por el vehículo a 100% y expresando la actividad de la β -galactosidasa medida en

una célula tratada con el compuesto correspondiente como un porcentaje de la actividad de la célula tratada con el vehículo.

EJEMPLO 3

5

Tratamiento agudo (ratones Ob/Ob)

El efecto de la administración aguda, en dosis única de un compuesto de la invención se evaluó en ratones obesos hiperfágicos ob/ob. A los animales se les administró oralmente (vía cebadura) ya sea el compuesto prueba o el vehículo. Se monitorearon el peso corporal, los triglicéridos en plasma y la glucosa en plasma.

Se esperaba que los animales administrados con un compuesto prueba tuvieran un incremento en el peso corporal, en los triglicéridos en plasma y en la glucosa en plasma relativamente dependiente de la dosis, en comparación con los animales a los que se les administró el vehículo.

EJEMPLO 4

Modelo de colitis inducida por aceite de mostaza

20

En el colon distal, el modelo de colitis por aceite de mostaza se caracteriza por un patrón discontinuo del daño epitelial mucosal, edema submucosal, infiltración de células inflamatorias (incluyendo macrófagos, neutrófilos y linfocitos) hacia la mucosa y submucosa, peso húmedo

incrementado del colon, encogimiento de la longitud del colon, diarrea e inflamación aparente (véase, Kimball E.S., Palmer J.M., D'Andrea M.R., Hornby P.J. y 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. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2005, 288: G1266-1273).

Inducción de colitis

Se utilizaron los ratones CD-1 y aceite de mostaza fresco (OM).

Los ratones se anestesiaron brevemente con cetamina/xilasina y se administró intracolónicamente (hasta una profundidad de 4 cm) una solución de 0.5% de OM en 30% de etanol (50 μ L) vía una jeringa (equipada con una aguja 22 G con punta de balón).

Un compuesto prueba se administró oralmente un día antes de la inducción de colitis para evaluar un régimen profiláctico o un día después de la inducción para evaluar un régimen terapéutico. A continuación se administró un compuesto prueba oralmente todos los días. Dos días después de la administración OM, se administró la última dosis del compuesto prueba.

Tres días después de la administración OM, los animales fueron sacrificados. Los colon fueron disecados, se examinaron para signos de inflamación, se pesaron después de la remoción de los contenidos fecales y se midió la longitud a partir del extremo aboral del ciego hasta el ano. Los contenidos fecales se examinaron para signos de diarrea. El colon distal entre

94

94

el primer y el cuarto centímetro se removi6 y se coloc6 en formalina con pH neutro al 10% para an6lisis histol6gico.

Observaciones macrosc6picas y criterios

5 Las observaciones macrosc6picas de la inflamaci6n del colon (una medida del da6o del colon), el peso y la longitud del colon y la consistencia y apariencia de las evacuaciones fueron asignadas con una evaluaci6n y se utilizaron para evaluar la severidad de la colitis.

10 Las cuatro evaluaciones por observaci6n para cada colon fueron combinadas, por medio de lo cual una evaluaci6n combinada de 0 representa un colon normal y una evaluaci6n combinada de 15 representa un colon m6ximamente afectado. Los an6lisis estadísticos se llevaron a cabo en Graphpad Prism 4.0 utilizando ANOVA.

15

20

5

	Evaluación del peso				
	0	1	2	3	4
Ganancia de peso	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
	Evaluación de la longitud				
	0	1	2	3	4
Reducción	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
	Evaluación de las evacuaciones				
	0	1	2	3	
Formación del concentrado fecal	Normal (bien formado)	Con forma suelta, húmedo	Amorfo, húmedo, pegajoso	Diarrea	
	Evaluación del daño				
	0	1	2	3	4
Inflamación	No observada	Leve, eritema localizado	Moderada, eritema más ampliamente distribuido	Severa, eritema extensamente distribuido	Penetrante, úlceras, lesiones sanguinolentas

10

Examen microscópico (histológico)

El análisis histológico de los tejidos consistió de secciones de tejido teñidas embebidas en parafina con colorante de hematoxilina-eosina.

15 Los tejidos fueron examinados utilizando microscopía de luz por un investigador que era ciego a los grupos de muestra.

Observaciones histológicas y criterios

Las observaciones microscópicas del daño epitelial, infiltración celular y daño o alteración de la arquitectura del músculo liso (una medición del daño muscular) fueron asignadas con una evaluación y se utilizaron para evaluar la severidad de la colitis.

20

Las evaluaciones para cada colon se combinaron, por medio de lo cual una evaluación combinada de 0 representa un colon normal y una evaluación combinada de 9 representa un colon masivamente afectado. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo en Graphpad Prism 4.0 utilizando ANOVA.

Criterios y observaciones

10		Evaluación 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
		Evaluación de la infiltración celular			
		0	1	2	3
15	Areas focales de infiltración	ninguna	1-2 áreas focales	>2 áreas focales	N/A
	Presencia de célula infiltrada	ninguna	≤1/3 de la longitud total del colon	>1/3 a 2/3 de la longitud total del colon	≥2/3 de la longitud total del colon
		Evaluación de la arquitectura			
		0	1	2	3
	Daño muscular (cualquier evidencia de edema, hiperplasia o pérdida de arquitectura)	Sin daño observado	≤1/3 de la longitud total del colon	≤2/3 de la longitud total del colon	≥2/3 de la longitud total del colon
20					

Resultados del régimen de tratamiento profiláctico y terapéutico de la colitis

Los resultados de la evaluación macroscópica y la evaluación microscópica para cada grupo de tratamiento en los regímenes profilácticos y terapéuticos se combinaron en una evaluación media y se expresaron como % de inhibición de la colitis (% de inh).

EJEMPLO 5

10 Modelo de colitis inducida por dextrán sulfato de sodio (DSS)

En el colon distal, el modelo de colitis DSS se caracteriza por un patrón discontinuo de daño epitelial mucosal, infiltración de células inflamatorias (incluyendo macrófagos, neutrófilos y linfocitos) hacia la mucosa y submucosa, peso en húmedo disminuido del colon, encogimiento de la longitud del colon y diarrea (véase, Blumberg R.S., Saubermann L.J. y 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. y 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. y 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. y 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).

Inducción de colitis

Las ratonas Balb/c se proveyeron con una solución de 5% de DSS (45 kD de peso molecular) en agua corriente ad libitum durante un período de 7 días. La solución de DSS se renovó diariamente y se midió la cantidad consumida.

A los ratones se les administró oralmente un compuesto prueba en el día de la inducción de colitis y luego diariamente a partir de este momento. Seis días después de la administración inicial de DSS, se administró la última dosis del compuesto prueba.

Siete días después de la administración inicial de DSS, los animales fueron sacrificados. Los colon fueron disecados, se examinaron para signos de inflamación, se pesaron después de la remoción de los contenidos fecales y se midió la longitud a partir del extremo aboral del ciego hasta el ano. Los contenidos fecales se examinaron para signos de diarrea. El colon distal entre el primer y el cuarto centímetro se removió y se colocó en formalina con pH neutro al 10% para análisis histológico.

Observaciones macroscópicas y criterios

Las observaciones macroscópicas de la inflamación del colon (una medición de daño del colon), la longitud del colon y la consistencia y apariencia de las evacuaciones fueron asignadas con una evaluación y se

5 utilizaron para evaluar la severidad de la colitis.

Las tres evaluaciones por observación para cada colon fueron combinadas, por medio de lo cual una evaluación combinada de 0 representa un colon normal y una evaluación combinada de 11 representa un colon

10 máximamente afectado. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo en Graphpad Prism 4.0 utilizando ANOVA.

	Evaluación del peso				
	0	1	2	3	4
Ganancia de peso	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
	Evaluación de la longitud				
	0	1	2	3	4
Reducción	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
	Evaluación de las evacuaciones				
	0	1	2	3	
Formación del concentrado fecal	Normal (bien formado)	Con forma suelta, húmedo	Amorfo, húmedo, pegajoso	Diarrea severa	
	Evaluación del daño				
	0	1	2	3	4
Inflamación	No observada	Leve, enrojecimiento localizado	Moderada, enrojecimiento más ampliamente distribuido	Severa, enrojecimiento extensamente distribuido	Penetrante, úlceras, lesiones sanguinolentas

Examen microscópico (histológico)

El análisis histológico de los tejidos consistió de secciones de tejido teñidas embebidas en parafina con colorante de hematoxilina-eosina. Los tejidos fueron examinados utilizando microscopía de luz por un
5 investigador que era ciego a los grupos de muestra.

Observaciones histológicas y criterios

Las observaciones microscópicas del daño epitelial, infiltración celular y daño o alteración de la arquitectura del músculo liso (una medición
10 del daño muscular) fueron asignadas con una evaluación y se utilizaron para evaluar la severidad de la colitis.

Las evaluaciones para cada colon se combinaron, por medio de lo cual una evaluación combinada de 0 representa un colon normal y una evaluación combinada de 9 representa un colon máximamente afectado. Los
15 análisis estadísticos se llevaron a cabo en Graphpad Prism 4.0 utilizando ANOVA.

Criterios y observaciones

5		Evaluación 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
		Evaluación de la infiltración celular			
		0	1	2	3
10	Áreas focales de infiltración	ninguna	1-2 áreas focales	>2 áreas focales	N/A
	Presencia de célula infiltrada	ninguna	≤1/3 de la longitud total del colon	>1/3 a 2/3 de la longitud total del colon	≥2/3 de la longitud total del colon
		Evaluación de la arquitectura			
		0	1	2	3
	Daño muscular (cualquier evidencia de edema, hiperplasia o pérdida de arquitectura)	Sin daño observado	≤1/3 de la longitud total del colon	≤2/3 de la longitud total del colon	≥2/3 de la longitud total del colon

15

Resultados del régimen de tratamiento de la colitis

Los resultados de la evaluación macroscópica y microscópica para cada grupo de tratamiento se combinaron en una evaluación media y se expresaron como % de inhibición de la colitis (% de inh).

20

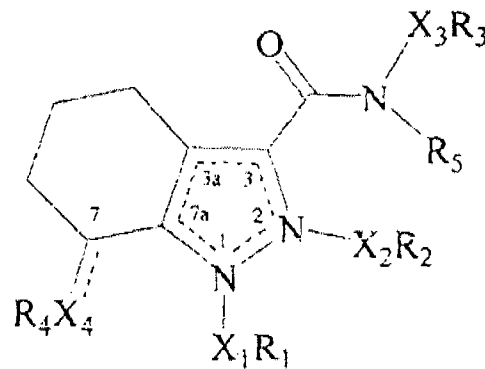
Se debe entender que la descripción precedente de la invención y diversos ejemplos de la misma han enfatizando ciertos aspectos. Numerosos equivalentes diferentes no específicamente elaborados o discutidos pueden no obstante caer dentro del espíritu y alcance de la

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5

1.- Un compuesto de fórmula (I):

10



15

20

o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde las líneas punteadas entre las posiciones 2-3 y las posiciones 3a-7a en la fórmula (I) representan las ubicaciones para cada uno de los dos enlaces dobles presentes cuando X_1R_1 está presente; las líneas punteadas entre las posiciones 3-3a y las posiciones 7a-1 en la fórmula (I) representan las ubicaciones para cada uno de los dos enlaces dobles presentes cuando X_2R_2 está presente; la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 en la fórmula (I) representa la ubicación para un enlace doble; X_1 está ausente o es alquileo inferior; X_2 está ausente o es alquileo inferior; en donde solamente uno de X_1R_1 y X_2R_2 está presente; X_3 está ausente o es alquileo inferior; cuando la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente o es alquileo inferior; cuando la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente; R_1 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo

(opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), arilo, cicloalquilo de C₃-C₁₂ o heterociclilo, opcionalmente sustituido en arilo, cicloalquilo de C₃-C₁₂ o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de halógeno, alquilo (opcionalmente

5 sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), hidroxí o alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxí); R₂ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), arilo, cicloalquilo de C₃-C₁₂ o

10 heterociclilo, opcionalmente sustituido en arilo, cicloalquilo de C₃-C₁₂ o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), hidroxí o alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxí); R₃ es arilo,

15 cicloalquilo de C₃-C₁₂ o heterociclilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxí, alcoxi inferior, arilo o arilalcoxi), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxí),

20 carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o, heterociclilo, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo heterociclilo para formar una sal de amonio cuaternario; cuando la línea punteada entre la posición 7 y X₄R₄ está ausente,

X_4 está ausente o es alquileo inferior y R_4 es hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, opcionalmente sustituido en el arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, arilo o arilalcoxi), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxilo), carboxilo, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxilo, arilalcoxi o heterociclilo; cuando la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente, y R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, opcionalmente sustituido en el arilo o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, aminalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, arilo o arilalcoxi), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxilo), carboxilo, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxilo, arilalcoxi o heterociclilo; y R_5 es hidrógeno o alquilo inferior.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X_1 está ausente o es alquileo inferior y R_1 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, opcionalmente sustituido en el arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más

de halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxilo).

5 3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X_1 está ausente y R_1 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior) o arilo, opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones con uno o más de halógeno, alquilo
10 (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxilo).

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X_1 está ausente y R_1 se selecciona a partir de
15 hidrógeno, alquilo o arilo, opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones con uno o más de halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X_1 está ausente y R_1 es arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, alquilo,
20 hidroxilo o alcoxi.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X_1 está ausente y R_1 es arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X_3 está ausente o es alquileo inferior; y, R_3 es arilo, cicloalquilo de C_3 - C_{12} o heterociclilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxí), carboxí, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo o arilo, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo heterociclilo para formar una sal de amonio cuaternario.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X_3 está ausente; y, R_3 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxí), carboxí, carbonilalcoxi, carbamoilo o carbamoilalquilo o arilo, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo heterociclilo para formar una sal de amonio cuaternario.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X_3 está ausente; y, R_3 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo, alcoxi, carboxí, carbonilalcoxi, carbamoilo o

carbamoilalquilo o arilo, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo heterociclilo para formar una sal de amonio cuaternario.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado además porque X_3 está ausente; y, R_3 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo heterociclilo para formar una sal de amonio cuaternario.

10 11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente o es alquilenilo inferior y R_4 es arilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido en el arilo o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo
15 (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, arilo o arilalcoxi), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo.

20 12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente o es alquilenilo inferior y R_4 es arilo o heterociclilo,

opcionalmente sustituido en el arilo o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, alquilo o alcoxi.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque cuando la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente, y R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, opcionalmente sustituido en el arilo o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxí, alcoxi inferior, arilo o arilalcoxi), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxí), carboxi o carbonilalcoxi.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque cuando la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente, y R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, opcionalmente sustituido en el arilo o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque cuando la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente, y R_4 es CH-arilo opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxí, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi.

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

X_4R_4 está presente, X_4 está ausente, y R_4 es CH-arilo, opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones con uno o más de halógeno.

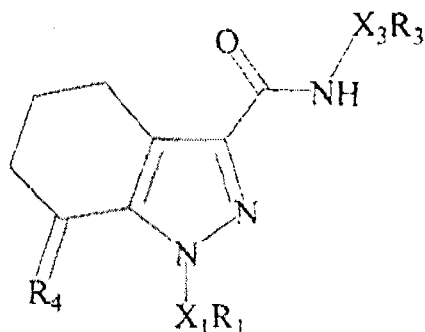
17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque cuando la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente, y R_4 es CH-fenilo, opcionalmente sustituido en el fenilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi.

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque cuando la línea punteada entre la posición 7 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente, y R_4 es CH-fenilo, opcionalmente sustituido en el fenilo en una o más posiciones con uno o más de halógeno.

19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_5 es hidrógeno.

20.- Un compuesto de fórmula (Ia)

15



20 o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_1 está ausente o es alquileo inferior; X_3 está ausente o es alquileo inferior; R_1 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), arilo,

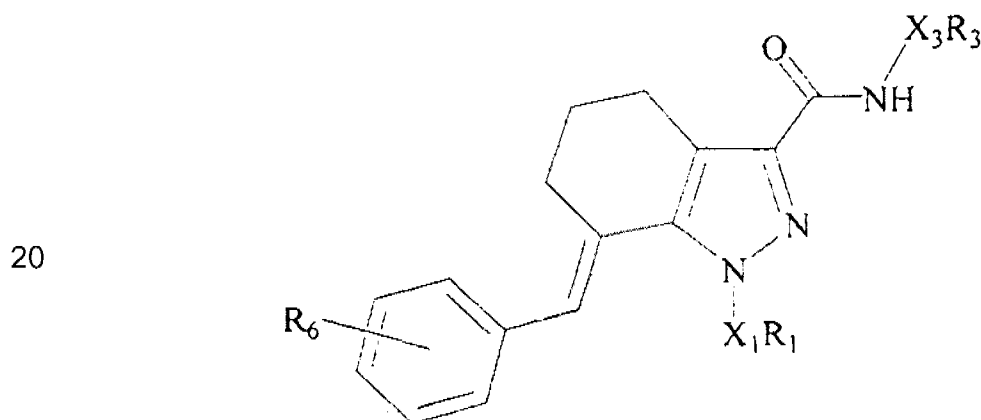
cicloalquilo de C₃-C₁₂ o heterociclilo, opcionalmente sustituido en el arilo, cicloalquilo de C₃-C₁₂ o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), hidroxí o alcoxi
 5 (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxí); R₃ es arilo, cicloalquilo de C₃-C₁₂ o heterociclilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxí, alcoxi inferior, arilo o arilalcoxi), alcoxi
 10 (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxí), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo heterociclilo para formar una sal de amonio cuaternario; y, R₄ es CH-arilo o CH-heterociclilo, opcionalmente
 15 sustituido en el arilo o heterociclilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno, hidroxí, alcoxi inferior, arilo o arilalcoxi), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno o hidroxí), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo.
 20

21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque X₁ está ausente; X₃ está ausente; R₁ es arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de

halógeno; R_3 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo heterociclilo para formar una sal de amonio cuaternario; y, R_4 es CH-
 5 arilo, opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones con uno o más de hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi.

22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque X_1 está ausente; X_3 está ausente; R_1 es arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de
 10 halógeno; R_3 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo heterociclilo para formar una sal de amonio cuaternario; y, R_4 es CH-
 15 o más de hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi.

23.- Un compuesto de fórmula (Ib):



o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_1 está ausente; X_3 está ausente; R_1 es arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de halógeno; R_3 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo heterociclilo para formar una sal de amonio cuaternario; y, R_6 es uno o más de hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, carboxi o carbonilalcoxi.

24.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X_1 está ausente, R_1 se selecciona a partir de 2,4- Cl_2 -fenilo, X_3 está ausente, R_3 se selecciona a partir de $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-4\text{-OH}$ -piperidin-1-ilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-4\text{-OCH}_3$ -piperidin-1-ilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-2\text{-oxo}$ -piperidin-1-ilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-1\text{-CH}_3$ -piperidin-1-ilo y $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-3,4\text{-dihidro-2H}$ -piridin-1-ilo y R_6 se selecciona a partir de 4-F.

25.- Un compuesto seleccionado a partir de: (4-hidroxipiperidin-1-il)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico, (4-metoxipiperidin-1-il)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico, (2-oxopiperidin-1-il)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico, (7E)-1-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonil]-amino]-1-metil-piperidinio, o (3,4-dihidro-2H-piridin-1-il)-amida del

ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico.

26.- Un método para el tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor cannabinoide en un sujeto que necesita del mismo que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

27.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque el receptor cannabinoide es un receptor CB1 o CB2; y, el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 es un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

28.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque el síndrome, trastorno o enfermedad se relaciona con el apetito, metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con el glaucoma, trastornos sociales y del humor, ataques, abuso de sustancia, aprendizaje, cognición o memoria, contracción del órgano o espasmo muscular, trastornos intestinales, trastornos respiratorios, actividad locomotriz o trastornos del movimiento, trastornos inmunes y trastornos de la inflamación, crecimiento celular no regulado, manejo del dolor o neuroprotección.

29.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque la cantidad efectiva del compuesto de

conformidad con la reivindicación 1 es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

30.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque comprende adicionalmente el tratamiento, 5 mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con la obesidad o relacionada con el metabolismo, relacionada con el apetito mediado por el agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que necesita del mismo que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso CB1 de la reivindicación 1.

10 31.- El método de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque la cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

32.- El método de conformidad con la reivindicación 26, 15 caracterizado además porque comprende adicionalmente el paso de administrar al sujeto un producto de combinación y/o terapia que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 y un agente terapéutico.

33.- El método de conformidad con la reivindicación 32, 20 caracterizado además porque el agente terapéutico es un anticonvulsivo o un agente anticonceptivo.

34.- El método de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado además porque el anticonvulsivo es topiramato, análogos de

topiramato, carbamazepina, ácido valpróico, lamotrigina, gabapentina, fenitoina y los similares y mezclas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35.- El método de conformidad con la reivindicación 33,
5 caracterizado además porque el agente anticonceptivo es un anticonceptivo solamente de progestina, un anticonceptivo que tiene un componente de progestina y un componente de estrógeno, o un anticonceptivo oral que opcionalmente tiene un componente de ácido fólico.

36.- Un método de anticoncepción en un sujeto que comprende
10 el paso de administrar al sujeto una composición, en donde la composición comprende un anticonceptivo y un compuesto agonista inverso o antagonista del receptor CB1 de la reivindicación 1, en donde la composición reduce la necesidad de fumar en el sujeto y/o ayuda al sujeto en la pérdida de peso.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 April 2007 (05.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/038045 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/416 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/036248

(22) International Filing Date:
18 September 2006 (18.09.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/719,772 23 September 2005 (23.09.2005) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LIOTTA, Fina
[IT/US]; 342 Edgewood Avenue, Westfield, New Jer-
sey 07090 (US). WACHTER, Michael P. [US/US]; 52
North Street, Bloomsbury, New Jersey 08804 (US). XIA,
Mingde [CN/US]; 71 Willow Road, Belle Mead, New
Jersey 08502 (US).

(74) Agents: JOHNSON, Philip S. et al.; Johnson & Johnson,
One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jer-
sey 08933 (US).

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

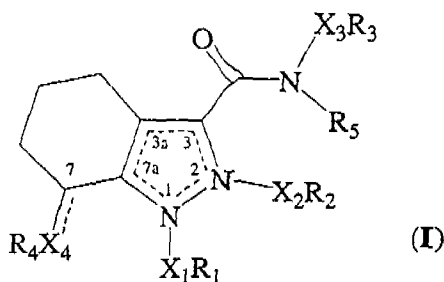
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Published:

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

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

(54) Title: TETRAHYDRO-INDAZOLYL CANNABINOID MODULATORS



(57) Abstract: This invention is directed to a substituted 3-amido-
tetrahydro-indazoly cannabinoide modulator compound of formula
(I); and a method for use in treating, ameliorating or preventing a
cannabinoide receptor mediated syndrome, disorder or disease.

WO 2007/038045 A1

PCT REQUEST 06/36248

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	PCT/US 06/36248
0-2	International Filing Date	18. SEPTEMBER.06 (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	PRD2543-PCT
I	Title of Invention	SUBSTITUTED 3-AMINO-TETRAHYDRO-INDAZOLYL 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 1505/76243

Original (for SUBMISSION)

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

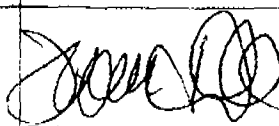
PCT REQUEST 5005 / 312412

Original (for SUBMISSION)

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	60/719,772	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request		
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	54	-
IX-3	Claims	10	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	69	

PCT REQUEST FOR SUBMISSION

Original (for SUBMISSION)

	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.	
X-1-2	Name of signatory	Thomas J. Dodd	(18.09.06)
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	IAP15 Rec'd PCT/PTO 18 SEP 2006
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2006/036248

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/416 C07D231/56 C07D401/12 A61P3/00 A61P25/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2006/030124 A (SANOFI AVENTIS [FR]; BARTH FRANCIS [FR]; CONGY CHRISTIAN [FR]; RINALDI) 23 March 2006 (2006-03-23) claims 1,9	1-36
P,X	WO 2005/095353 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LAGU BHARAT [US]; LIOTTA FINA [US]; PAN) 13 October 2005 (2005-10-13) claims 1,18 ----- -/-	1-36

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search:

23 January 2007

Date of mailing of the international search report

06/02/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 551 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bérillon, Laurent

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/036248

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CONNOLLY P J ET AL: "Synthesis and progesterone receptor binding affinity of substituted 1-phenyl-7-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazoles" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 7, no. 19, 7 October 1997 (1997-10-07), pages 2551-2556, XP004136483 ISSN: 0960-894X table 2; compound 16B	1-19
A	WO 2004/000832 A (AKZO NOBEL NV [NL]; COWLEY PHILLIP MARTIN [GB]; CAULFIELD WILSON [GB];) 31 December 2003 (2003-12-31) claim 1 page 1, paragraph 1	1-36
A	WO 01/58869 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; LEFTHERIS KATERINA [US]; ZHAO RULIN [US]) 16 August 2001 (2001-08-16) claims 1,4	1-36
A	WO 01/32629 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; BARTH FRANCIS [FR]; MILLAN JOSEPH [FR]; OUSTRI) 10 May 2001 (2001-05-10) claims 1,12	1-36
A	WO 01/32663 A2 (SANOFI SYNTHELABO [FR]; BARTH FRANCIS [FR]; CONGY CHRISTIAN [FR]; MART) 10 May 2001 (2001-05-10) claims 1,14	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/036248

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 26-36 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/036248

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006030124	A	23-03-2006	AR 051288 A1 FR 2875230 A1	03-01-2007 17-03-2006
WO 2005095353	A	13-10-2005	AR 048341 A1 AU 2005228868 A1 CA 2561305 A1 EP 1735286 A1	19-04-2006 13-10-2005 13-10-2005 27-12-2006
WO 2004000832	A	31-12-2003	AU 2003250245 A1 BR 0311960 A CA 2490141 A1 CN 1668611 A HR 20041186 A2 IS 7590 A JP 2005533801 T MX PA04012856 A NZ 537143 A US 2005250760 A1 ZA 200410057 A	06-01-2004 22-03-2005 31-12-2003 14-09-2005 30-06-2005 09-12-2004 10-11-2005 31-03-2005 27-05-2005 10-11-2005 20-10-2005
WO 0158869	A2	16-08-2001	AR 027406 A1 AU 3495801 A CA 2399791 A1 EP 1254115 A2 JP 2004502642 T	26-03-2003 20-08-2001 16-08-2001 06-11-2002 29-01-2004
WO 0132629	A	10-05-2001	AT 270663 T AU 1285801 A DE 60012040 D1 DE 60012040 T2 EP 1230222 A1 FR 2800372 A1 HU 0204143 A2 JP 2003513077 T US 6916838 B1	15-07-2004 14-05-2001 12-08-2004 31-03-2005 14-08-2002 04-05-2001 28-05-2003 08-04-2003 12-07-2005
WO 0132663	A2	10-05-2001	AT 287408 T AU 1286001 A DE 60017582 D1 DE 60017582 T2 EP 1230244 A2 FR 2800375 A1 HU 0203509 A2 JP 2003513099 T US 6906080 B1	15-02-2005 14-05-2001 24-02-2005 23-03-2006 14-08-2002 04-05-2001 28-03-2003 08-04-2003 14-06-2005

A S S I G N M E N T

Serial No.
Filed

WHEREAS, Fina Liotta; Michael P. Wachter and Mingde Xia, residing at 342 Edgewood Avenue, Westfield, New Jersey 07090; 52 North Street, Bloomsbury, New Jersey 08804 and 71 Willow Road, Belle Mead, New Jersey 08502 respectively (hereinafter called "Assignors"), have made certain new and useful inventions or discoveries relating to

Substituted 3-Amino-Tetrahydro-Indazolyl Cannabinoid Modulators

for which they have on the day of , 200 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;

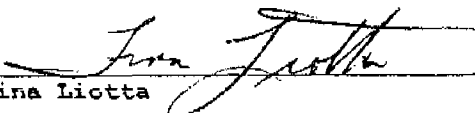
And Assignors hereby authorize and request the Commissioner of Patents of the United States to issue said Letters Patent in accordance with this Assignment;

129

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 her hand and seal this 5th day of Jan, 2007


Fina Liotta (L.S.)

STATE OF New Jersey
COUNTY OF Bonanza

BE IT REMEMBERED, That on this 5th day of Jan, 2007, before me, a Notary Public, personally appeared Fina Liotta, who I am satisfied is the persons named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to her the contents thereof, she did acknowledge that she signed, sealed, and delivered the same as her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

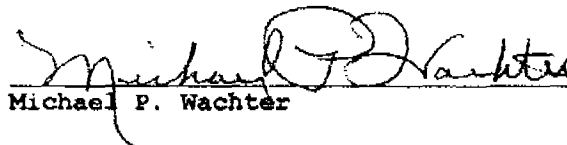

Notary Public

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

And for the consideration aforesaid, Assignors 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.

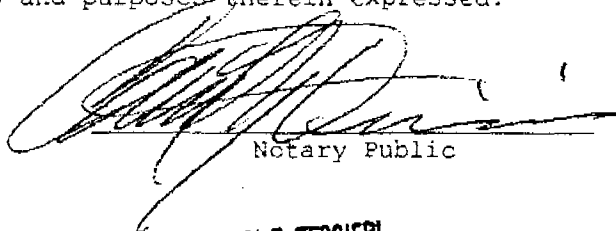
IN TESTIMONY WHEREOF, Assignors have hereunto set his hand and seal this 12th day of Dec, 2006

 (L.S.)
Michael P. Wachter

STATE OF N.J.)

COUNTY OF Somerset) ss.

BE IT REMEMBERED, That on this 12th day of Dec, 2006, 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 the contents thereof, he did acknowledge that he signed, sealed, and delivered the same as his voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.


Notary Public

CAROL Z. TESSIERI
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires June 21, 2010

179

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 his hand and seal this 21st day of November, 2006


Mingde Xia (L.S.)

STATE OF NEW JERSEY)

COUNTY OF Middlesex) ss.

BE IT REMEMBERED, That on this 21st day of November, 2006, 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 the contents thereof, he did acknowledge that he signed, sealed, and delivered the same as his voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.


Notary Public

VANESSA TAYLOR
Notary Public, State of New Jersey
My Commission Expires May 22, 2011

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 08-33390

Fecha: 03 de Abril 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



No. 08-033390-00000-0000

Fecha: 2008-04-03 15:28:55 Dep. 2020 NULCREACION
Tra 11 PATENTE IYII Lve: 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 130



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M. Nava 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

112

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.

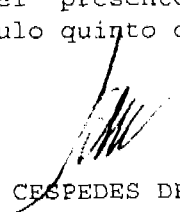
REFERENCIA	Radicación No.	08 33390
	Solicitud internacional	PCT/US2006/036248
	Fecha inicio fase nacional	23/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	011.7

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. El documento de cesión presentado en la solicitud no cumple con los requisitos exigidos por la oficina nacional. Por tal motivo el solicitante deberá presentar el documento de cesión completo debidamente autenticado, legalizado o apostillado.

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 Unica 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 13 MAYO 2008
adpa11