

SUPERINTENDENCIA



Organización y
Digitalización CSA Ltda

INVENTARIO

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-53591

1. EXPEDIENTE No.

4. TÍTULO

MODULADORES DE CANABINOIDE DE 5-HETERODARIL-1-FENIL-PIRAZOL

SUSTITUIDO.

1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 405/04

1. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA.

4. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

2. BOGOTÁ, D. C.,



No. 08-053591- -00000-0000

Fecha 2008-05-27 16:11 02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 132

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

23 Junio 2008

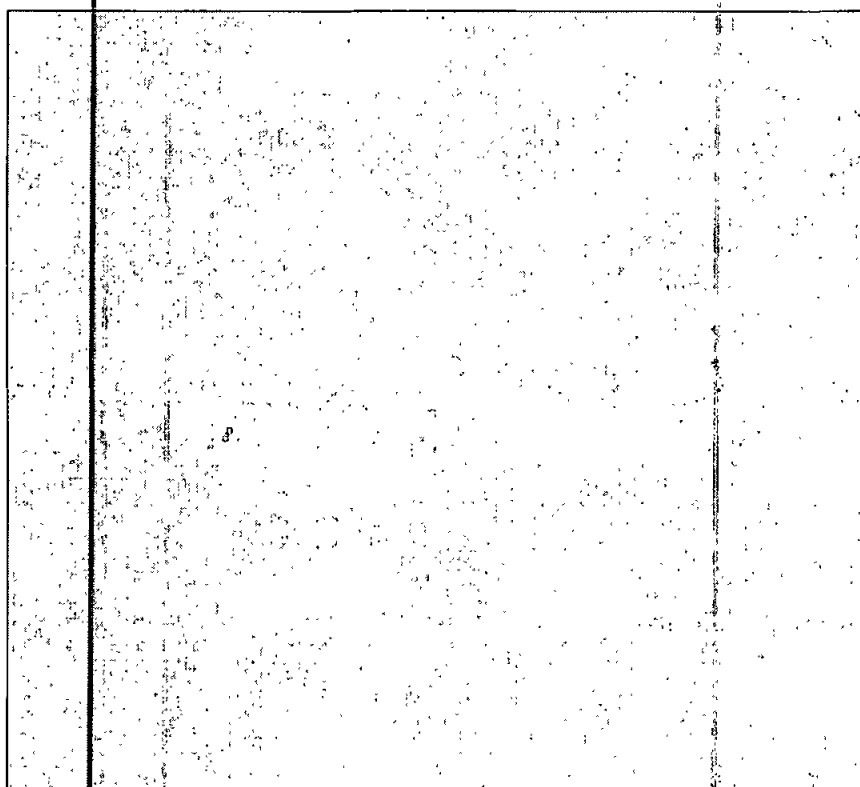
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I (Ver folio 131) ☒ Capítulo II			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Belgica Lugar de Constitución: Bélgica 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 ANEXO Dirección: Nacionalidad o domicilio:		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2006/044890</u> Fecha <u>17 de noviembre de 2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/061948 A3</u> Fecha <u>31 de mayo de 2007</u>			
6 TITULO (54) <u>MODULADORES DE CANABINOIDE DE 5-HETEROARIL-1-FENIL-PIRAZOL SUSTITUIDO</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 405/04</u>			
8 Prioridad	(33) Pais de Origen <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>23 de noviembre de 2005</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/739,129</u>
SI ☒ NO ☐			
9 Compr bant d pago No. <u>08 - 41,048</u> Fecha <u>21 de mayo de 2008</u>			

10

ANEXOS

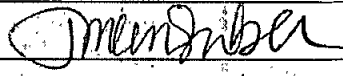
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona 17.154
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones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

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



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 41,048
FECHA : MAYO 21 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	693066	21/05/2008	27,730,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-1254

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **XIA, Mingde**
(71 Willow Road, Belle Mead, New Jersey 08502, Estados Unidos de América);
- 2.) **LIOTTA, Fina**
(342 Edgewood Avenue, Westfield, New Jersey 07090, Estados Unidos de América);
- 3.) **PAN, Meng**
(155 Brandon Court, Neshanic Station, New Jersey 08853, Estados Unidos de América);
- 4.) **WACHTER, Michael, P.**
(52 North Street, Bloomsbury, New Jersey 08804, Estados Unidos de América);
- 5.) **LU, Huajun**
(20 Jenna Drive, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América).

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 May 2007 (31.05.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/061948 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

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

(21) International Application Number:
PCT/US2006/044890

(22) International Filing Date:
17 November 2006 (17.11.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/739,129 23 November 2005 (23.11.2005) 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): XIA, Mingde
[CN/US]; 71 Willow Road, Belle Mead, New Jersey
08502 (US). LIOTTA, Fina [IT/US]; 342 Edgewood
Avenue, Westfield, New Jersey 07090 (US). PAN, Meng
[US/US]; 155 Brandon Court, Neshanic Station, NJ
08853 (US). WACHTER, Michael P. [US/US]; 52 North
Street, Bloomsbury, New Jersey 08804 (US). LU, HuaJun
[CN/US]; 20 Jenna Drive, Bridgewater, New Jersey 08807
(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, GT, 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, SL, 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:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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

(54) Title: SUBSTITUTED 5-HETEROARYL-1-PHENYL-PYRAZOLE CANNABINOID MODULATORS

(57) Abstract: This invention is directed to a substituted 5-heteroaryl-1-phenyl-pyrazole cannabinoid modulator compound of for-
mula (I); or a form thereof, and methods for use in treating, ameliorating or preventing a cannabinoid receptor mediated syndrome,
disorder or disease.

WO 2007/061948 A2

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 May 2007 (31.05.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/061948 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 405/04 (2006.01) A61K 31/4025 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/044890

(22) International Filing Date:

17 November 2006 (17.11.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/739,129 23 November 2005 (23.11.2005) 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): XIA, Mingde
[CN/US]; 71 Willow Road, Belle Mead, New Jersey
08502 (US). LIOTTA, Fina [IT/US]; 342 Edgewood
Avenue, Westfield, New Jersey 07090 (US). PAN, Meng
[US/US]; 155 Brandon Court, Neshanic Station, NJ
08853 (US). WACHTER, Michael P. [US/US]; 52 North
Street, Bloomsbury, New Jersey 08804 (US). LU, HuaJun
[CN/US]; 20 Jenna Drive, Bridgewater, New Jersey 08807
(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, GT, 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, SL, 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:

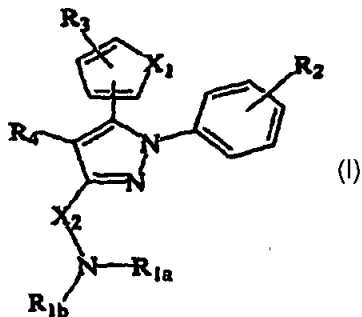
- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
12 July 2007

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: SUBSTITUTED 5-HETEROARYL-1-PHENYL-PYRAZOLE CANNABINOID MODULATORS

(57) Abstract: The invention is directed to a compound having a structure accord-
ing to formula (I): useful as cannabinoid receptor modulators.



WO 2007/061948 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/044890

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D405/04 C07D409/04 C07D409/14 A61K31/4025 A61P37/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	EP 1 602 656 A (NEUROSCIENZE PHARMANESS S C A [IT]) 7 December 2005 (2005-12-07) claim 1; examples 3.1i-3.1o.3.1r; table 1 -----	1-63
X	BASS C E ET AL: "SR-141716A-induced stimulation of locomotor activity. A structure-activity RELationship study" PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR, ELSEVIER, US, vol. 74, 2002, pages 31-40, XP002256669 ISSN: 0091-3057 the whole document -----	1-63
A	US 5 242 940 A (WACHTER MICHAEL P [US] ET AL) 7 September 1993 (1993-09-07) Compound 32, structurally nearly related; anti-inflammatory activity. ----- -/--	1

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

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

10 May 2007

Date of mailing of the international search report

22/05/2007

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. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goss, Ilaria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/044890

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	EP 1 623 741 A (CADILA HEALTHCARE LTD [IN]) 8 February 2006 (2006-02-08) claims 1-16; table 1; compounds 1-4 -----	1-63

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/044890

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 20-29, 37-46, 54-63 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/US2006/044890

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1602656	A	07-12-2005	CA 2507712 A1	24-11-2005
			JP 2005350458 A	22-12-2005
			US 2005261281 A1	24-11-2005
US 5242940	A	07-09-1993	NONE	
EP 1623741	A	08-02-2006	US 2006025448 A1	02-02-2006

**MODULADORES DE CANABINOIDE DE 5-HETEROARIL-1-FENIL-
PIRAZOL SUSTITUIDO**

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5

Esta presente solicitud reclama beneficio de solicitud de patente provisional de E.U.A. No.60/739,129, presentada el 23 de noviembre de 2005, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad y para todos lo propósitos.

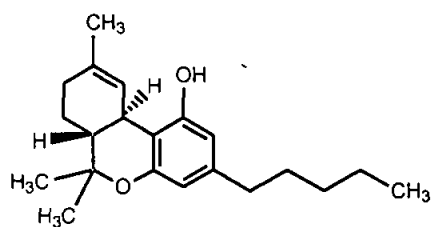
10

CAMPO DE LA INVENCION

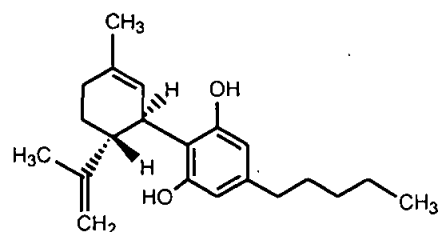
Esta invención está dirigida a compuestos moduladores de canabinoide de 5-heteroaril-1-fenil-pirazol (CB) sustituido y métodos para usarse en el tratamiento, alivio o prevención de un síndrome, trastorno o
15 enfermedad mediada por receptor de canabinoide.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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



THC



CANABIDIOL

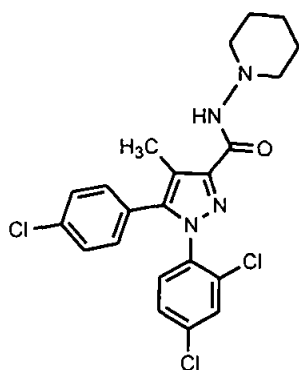
5

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

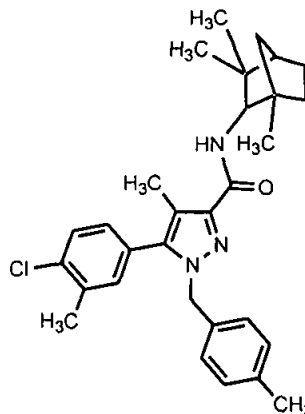
10

Investigaciones farmacológicas se han concentrado en moduladores de receptor de CB selectivos de la clase estructural de pirazol, que incluyen SR 141716A (la sal de monoclórhidrato de SR 141716) y SR

15



SR 141716



SR 144528

20

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

Ciertos compuestos (incluyendo SR 141716, SR 144528 y similares) que se clasificaron originalmente como antagonistas selectivos ahora se considera que actúan como "agonistas inversos" más que antagonistas puros. Los agonistas inversos tienen la capacidad para reducir el nivel constitutivo de activación de receptor en ausencia de un agonista en lugar de sólo bloquear la activación inducida por unión de agonista en el receptor. La actividad constitutiva de receptores de CB tiene implicaciones importantes ya que hay un nivel de señalización continua tanto por CB1 como por CB2 incluso en ausencia de un agonista. Por ejemplo, SR 141716A incrementa los niveles de proteína de CB1 y sensibiliza a las células hacia la acción del agonista, indicando así que los agonistas inversos pueden ser otra clase de ligandos usados para modular el sistema endocanabinoide y las vías de señalización corriente abajo activadas por receptores de CB.

Los avances en la síntesis de CB y ligandos canabimiméticos han impulsado el desarrollo de la farmacología del receptor y han provisto evidencia para la existencia de subtipos de receptor de canabinoide adicionales. Sin embargo, persiste la necesidad en curso para la identificación

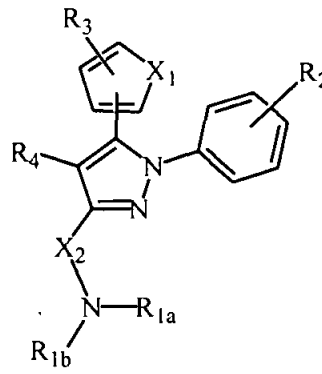
y desarrollo de moduladores de canabinoide de receptor de CB1 o CB2 para el tratamiento de una variedad de síndromes, trastornos y enfermedades moduladas por receptor de CB.

5

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un compuesto de la fórmula (I):

10



15

o una forma del mismo, útil como un modulador de receptor de canabinoide, en donde R_{1a} , R_{1b} , X_1 , X_2 , R_2 , R_3 y R_4 son como se define aquí.

La presente invención también está dirigida a un método para el uso de un compuesto de la fórmula (I) en el tratamiento, alivio o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptor de canabinoide.

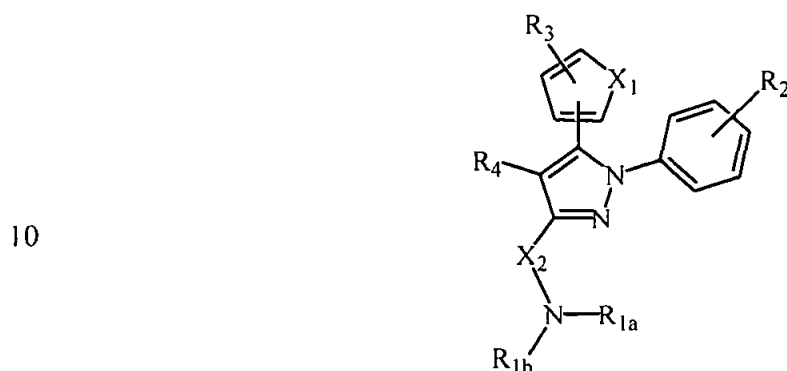
20

La presente invención además está dirigida a un método para el tratamiento, alivio o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptor de canabinoide en un paciente que necesita el mismo que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un

compuesto de la fórmula (I).

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención está dirigida a un compuesto que tiene una estructura que tiene la fórmula (I):



o una forma del mismo, en donde

X₁ es N, O o S;

15 X₂ es carbonilo, alquenilo-carbonilo o alquenilo-sulfonilo;

R_{1a} está ausente o es hidrógeno,

en donde R_{1a} está ausente cuando R_{1a} y R_{1b} se toman junto con el átomo de nitrógeno de la fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, amino o aminoalquilo,

20

en donde los sustituyentes alquilo y alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alcoxi, ciano,

halógeno, hidroxí, amino o aminoalquilo;

R_{1b} se selecciona de cicloalquilo de C_{3-12} , heterociclilo, arilo, heteroarilo o alquilo sustituido con cicloalquilo de C_{3-12} , heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde cada uno de cicloalquilo de C_{3-12} , heterociclilo, arilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, hidroxí, oxo, amino o aminoalquilo,

en donde los sustituyentes alquilo y alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alcoxi, ciano, halógeno, hidroxí, amino o aminoalquilo, y

en donde heterociclilo opcionalmente tiene un átomo de nitrógeno de anillo y dicho átomo se une al átomo de nitrógeno de la fórmula (I), y en donde dicho átomo es además opcionalmente sustituido con alquilo para formar una sal de amonio cuaternario;

R_2 es uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, hidroxí, amino, aminoalquilo, aminosulfonilalquilo o sulfonilaminoalquilo,

en donde los sustituyentes alquilo y alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alcoxi, ciano, halógeno, hidroxí, amino o aminoalquilo;

R_3 es uno o dos sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano o halógeno,

en donde los sustituyentes alquilo y alcoxi son opcionalmente

sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alcoxi, ciano, halógeno, hidroxilo, amino o aminoalquilo; y,

R_4 es uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, ciano o halógeno,

- 5 en donde los sustituyentes alquilo y alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alcoxi, ciano, halógeno, hidroxilo, amino o aminoalquilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) o una forma del mismo, en donde X_1 es O o S.

- 10 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) o una forma del mismo, en donde X_2 es carbonilo o alquenoil-sulfonilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) o una forma del mismo, en donde R_{1a} es hidrógeno.

- 15 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) o una forma del mismo, en donde R_{1a} está ausente cuando R_{1a} y R_{1b} se toman junto con el átomo de nitrógeno de la fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo u oxo.

- 20 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) o una forma del mismo, en donde

R_{1b} se selecciona de heterociclilo o alquilo sustituido con cicloalquilo de C_{3-12} , arilo o heteroarilo, en donde cada uno de cicloalquilo de

C₃₋₁₂, heterociclilo, arilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, amino o aminoalquilo,

5 en donde heterociclilo opcionalmente tiene un átomo de nitrógeno de anillo y dicho átomo se une al átomo de nitrógeno de la fórmula (I), y en donde dicho átomo es además opcionalmente sustituido con alquilo para formar una sal de amonio cuaternario.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) o una forma del mismo, en donde R₂ es uno, dos, tres o cuatro
10 sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, hidroxilo, amino, aminoalquilo, aminosulfonilalquilo o sulfonilaminoalquilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) o una forma del mismo, en donde R₂ es uno, dos, tres o cuatro sustituyentes de halógeno.

15 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) o una forma del mismo, en donde R₃ es uno o dos sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano o halógeno.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) o una forma del mismo, en donde R₃ es uno o dos sustituyentes
20 seleccionados de hidrógeno, alquilo o halógeno.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) o una forma del mismo, en donde R₄ es uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, ciano o halógeno.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) o una forma del mismo, en donde R_4 es uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo o ciano.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de la
5 fórmula (I) o una forma del mismo, en donde

X_1 es O o S;

X_2 es carbonilo o alquenilo-sulfonilo;

R_{1a} está ausente o es hidrógeno,

en donde R_{1a} está ausente cuando R_{1a} y R_{1b} se toman junto con
10 el átomo de nitrógeno de la fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo
opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de
alquilo, hidroxilo u oxo;

R_{1b} se selecciona de heterociclilo o alquilo sustituido con C_{3-12}
cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde cada uno de cicloalquilo de C_{3-12}
15 cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido con
uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, ciano,
halógeno, hidroxilo, oxo, amino o aminoalquilo,

en donde heterociclilo opcionalmente tiene un átomo de
nitrógeno de anillo y dicho átomo se une al átomo de nitrógeno de la fórmula
20 (I), y en donde dicho átomo es además opcionalmente sustituido con alquilo
para formar una sal de amonio cuaternario;

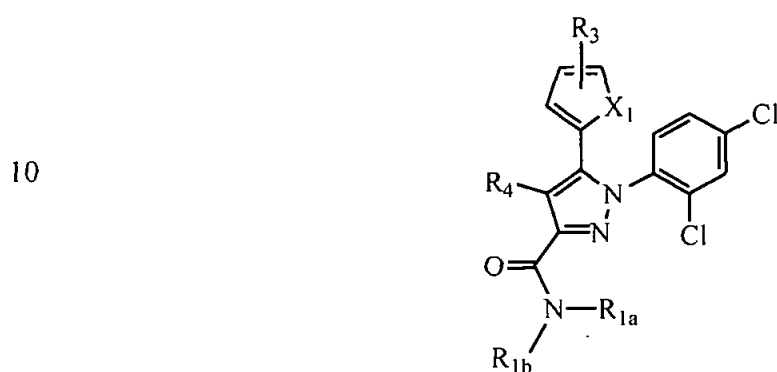
R_2 es uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de
alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, hidroxilo, amino, aminoalquilo,

aminosulfonilalquilo o sulfonilaminoalquilo;

R_3 es uno o dos sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano o halógeno; y,

R_4 es uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, ciano o halógeno.

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



o una forma del mismo, en donde

15 X_1 es O o S;

R_{1a} está ausente o es hidrógeno,

en donde R_{1a} está ausente cuando R_{1a} y R_{1b} se toman junto con el átomo de nitrógeno de la fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo u oxo;

20 R_{1b} se selecciona de heterociclilo o alquilo sustituido con C₃₋₁₂ cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde heterociclilo es opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo, hidroxilo u oxo,

en donde heterociclilo opcionalmente tiene un átomo de nitrógeno de anillo y dicho átomo se une al átomo de nitrógeno de la fórmula (I), y en donde dicho átomo es además opcionalmente sustituido con alquilo para formar una sal de amonio cuaternario;

5 R_3 es un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo o halógeno; y,

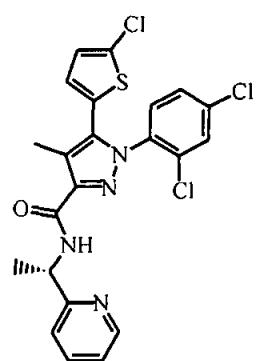
R_4 es un sustituyente seleccionado de alquilo o ciano.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de la fórmula (Ia) o una forma del mismo en donde R_{1a} , R_{1b} , X_1 , R_3 y R_4 se
10 seleccionan independientemente de:

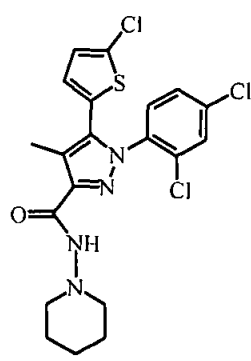
Comp.	R_{1a}	R_{1b}	X_1	R_3	R_4
1	H	(1S)-1-piridin-2-il-etilo	S	5-Cl	CH ₃
2	H	piperidin-1-ilo	S	5-Cl	CH ₃
3	H	(1S)-1-fenil-etilo	S	5-Cl	CH ₃
4	H	4-OH-piperidin-1-ilo	S	5-Cl	CH ₃
5	H	(1R)-1-ciclohexil-etilo	S	H	CH ₃
6	H	(1R)-1-fenil-etilo	S	H	CH ₃
15 7	H	(1S)-1-fenil-etilo	S	H	CH ₃
8	H	(1S)-1-ciclohexil-etilo	S	H	CH ₃
9	H	(1S)-1-piridin-2-il-etilo	S	H	CH ₃
10 10	H	piperidin-1-ilo	S	H	CH ₃
11	H	hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo	S	H	CH ₃
12	H	(1S)-1-ciclohexil-etilo	S	5-Cl	CH ₃
13	H	(1R)-1-ciclohexil-etilo	S	5-Cl	CH ₃
14	H	(1R)-1-fenil-etilo	S	5-Cl	CH ₃
15 15	H	piperidin-1-il	S	5-Cl	CH ₂ CH ₃
20 16	H	(1R)-1-fenil-etilo	S	H	CN
17	H	(1R)-1-piridin-2-il-etilo	S	H	CN
18	H	(1R)-1-ciclohexil-etilo	S	H	CN
19	H	(1S)-1-fenil-etilo	S	H	CN
20 20	H	piperidin-1-ilo	S	H	CN
21	---	piperidin-1-ilo	S	H	CN
22	H	piperidin-1-ilo	S	5-Br	CH ₃

5	23	H	piperidin-1-ilo	S	5-Cl	CN
	24	H	(1 <i>R</i>)-1-ciclohexil-etilo	S	5-Cl	CN
	25	H	(1 <i>R</i>)-1-fenil-etilo	S	5-Cl	CN
	26	H	(1 <i>S</i>)-1-fenil-etilo	S	5-Cl	CN
	27	H	(1 <i>R</i>)-1-piridin-2-il-etilo	S	5-Cl	CN
10	28	H	piperidin-1-ilo	S	5-F	CH ₃
	29	H	piperidin-1-ilo	S	5-I	CH ₃
	30	H	2-oxo-piperidin-1-ilo	S	5-Cl	CH ₃
	31	H	(1 <i>S</i>)-1-fenil-etilo	S	5-F	CH ₃
	32	H	(1 <i>R</i>)-1-fenil-etilo	S	5-F	CH ₃
	33	H	(1 <i>S</i>)-1-ciclohexil-etilo	S	5-F	CH ₃
	34	H	(1 <i>S</i>)-1-piridin-2-il-etilo	S	5-F	CH ₃
	35	H	piperidin-1-ilo	S	5-Br	CH ₂ CH ₃
	36	H	(1 <i>S</i>)-1-fenil-etilo	S	5-I	CH ₃
	37	H	(1 <i>S</i>)-1-piridin-2-il-etilo	S	5-I	CH ₃
15	38	H	(1 <i>R</i>)-1-fenil-etilo	S	5-I	CH ₃
	39	H	(1 <i>S</i>)-1-ciclohexil-etilo	S	5-I	CH ₃
	40	H	(1 <i>R</i>)-1-fenil-etilo	S	5-Br	CH ₂ CH ₃
	41	H	(1 <i>S</i>)-1-piridin-2-il-etilo	S	5-Br	CH ₂ CH ₃
	42	H	(1 <i>S</i>)-1-fenil-etilo	S	5-Br	CH ₂ CH ₃
	43	H	(1 <i>S</i>)-1-ciclohexil-etilo	S	5-Br	CH ₂ CH ₃
	44	H	piperidin-1-ilo	S	4-Br	CH ₃
	45	---	piperidin-1-ilo	S	4-Br	CH ₃
	46	H	(1 <i>S</i>)-1-fenil-etilo	S	4-Br	CH ₃
	47	H	(1 <i>S</i>)-1-piridin-2-il-etilo	S	4-Br	CH ₃
	48	H	(1 <i>S</i>)-1-ciclohexil-etilo	S	4-Br	CH ₃
	49	H	(1 <i>R</i>)-1-fenil-etilo	S	4-Br	CH ₃
	50	---	4-OH-piperidin-1-ilo	S	5-Br	CH ₂ CH ₃
	51	H	4-OH-piperidin-1-ilo	S	5-Br	CH ₂ CH ₃
	52	H	1-CH ₃ -piperidin-1-ilo	S	5-Br	CH ₂ CH ₃
	53	H	piperidin-1-ilo	O	5-CH ₃	CH ₃
	54	H	(1 <i>S</i>)-1-fenil-etilo	O	5-CH ₃	CH ₃
	55	H	(1 <i>R</i>)-1-fenil-etilo	O	5-CH ₃	CH ₃
	56	H	(1 <i>R</i>)-1-piridin-2-il-etilo	O	5-CH ₃	CH ₃
	57	H	(1 <i>R</i>)-1-ciclohexil-etilo	O	5-CH ₃	CH ₃

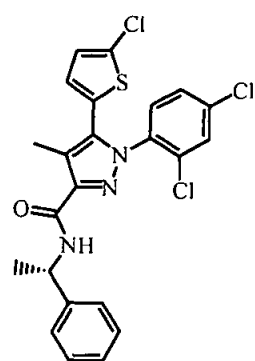
20 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto o una forma del mismo seleccionada del grupo que consiste de



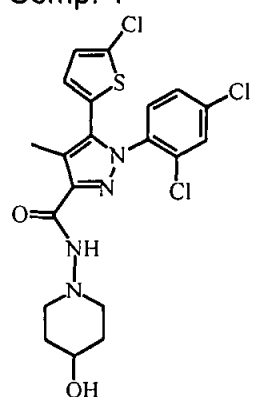
Comp. 1



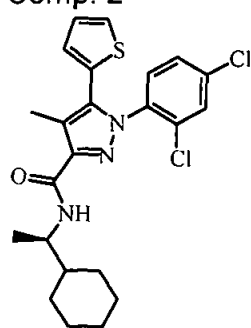
Comp. 2



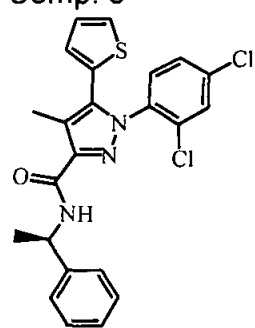
Comp. 3



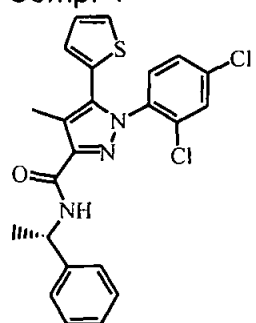
Comp. 4



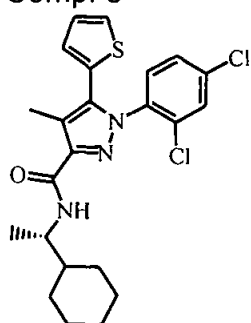
Comp. 5



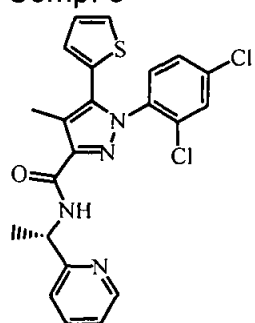
Comp. 6



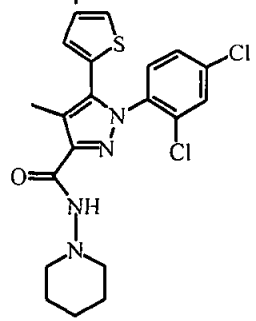
Comp. 7



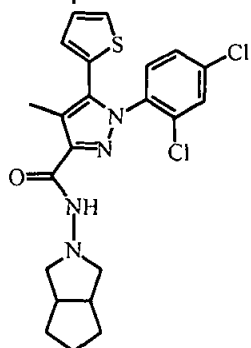
Comp. 8



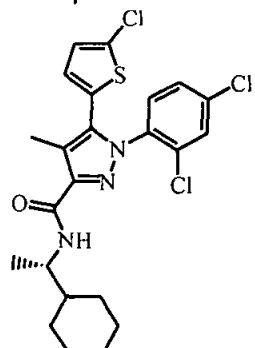
Comp. 9



Comp. 10

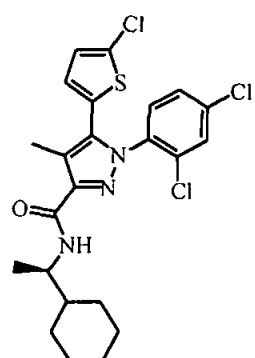


Comp. 11

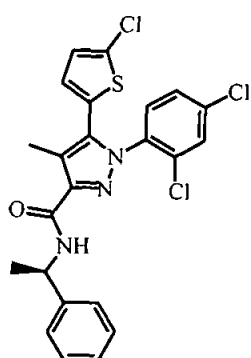


Comp. 12

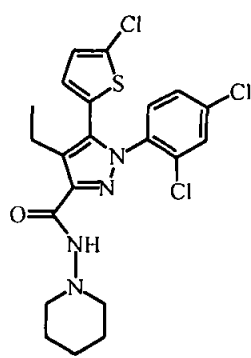
5



Comp. 13

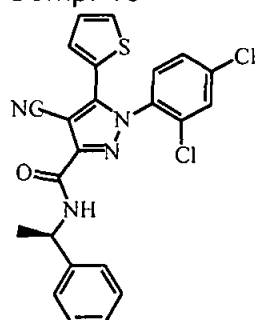


Comp. 14

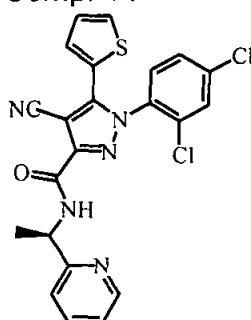


Comp. 15

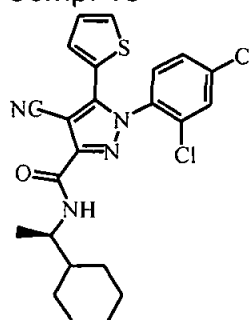
10



Comp. 16

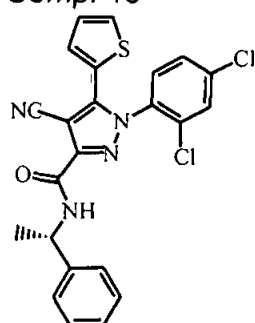


Comp. 17

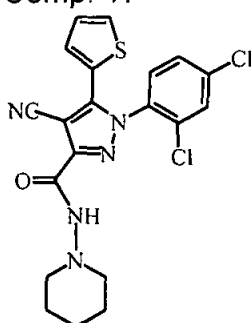


Comp. 18

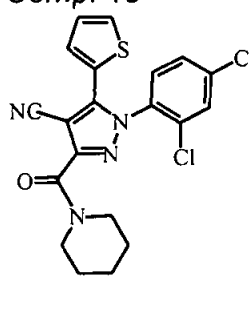
15



Comp. 19

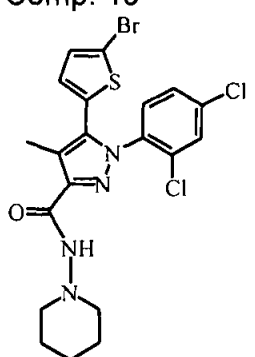


Comp. 20

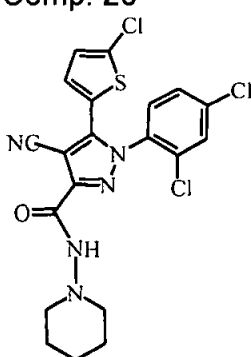


Comp. 21

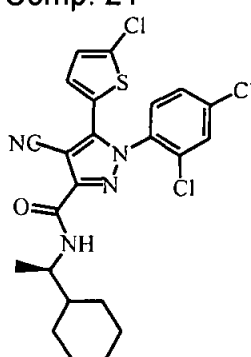
20



Comp. 22

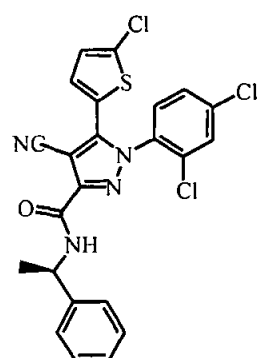


Comp. 23

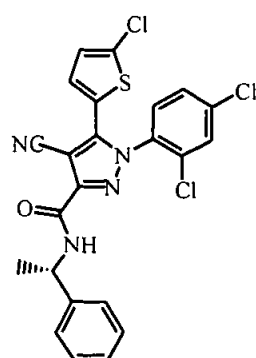


Comp. 24

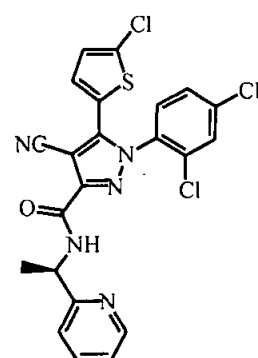
5



Comp. 25

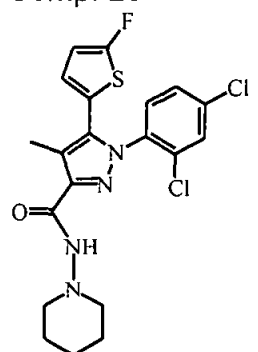


Comp. 26

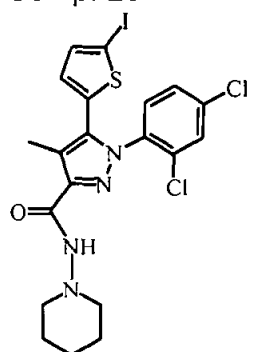


Comp. 27

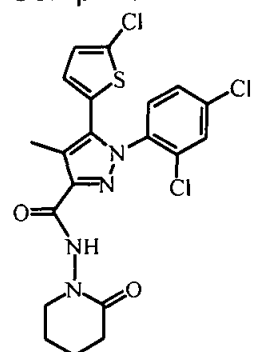
10



Comp. 28

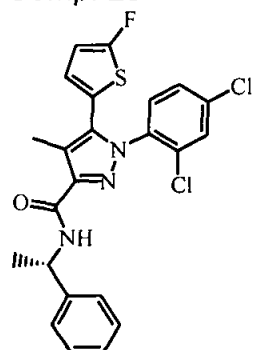


Comp. 29

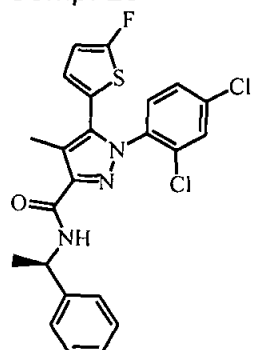


Comp. 30

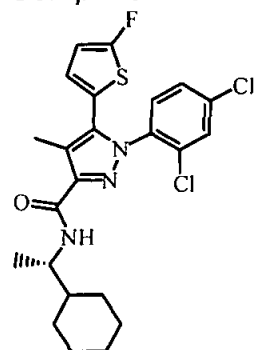
15



Comp. 31

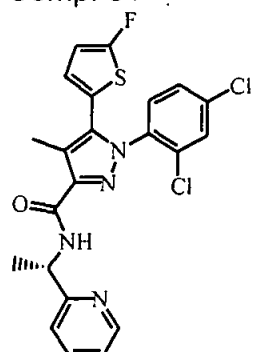


Comp. 32

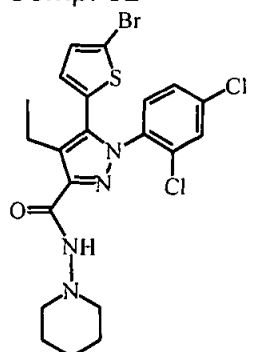


Comp. 33

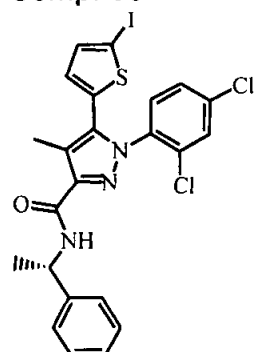
20



Comp. 34

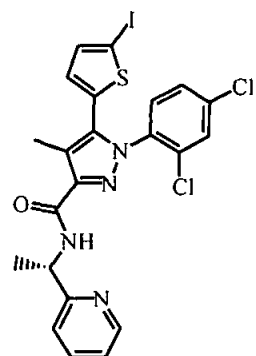


Comp. 35

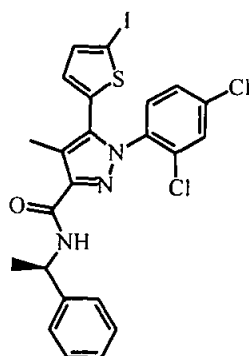


Comp. 36

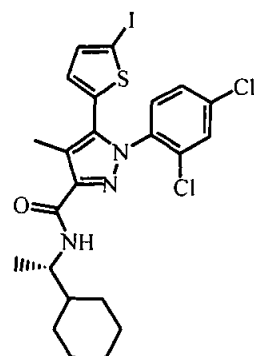
5



Comp. 37

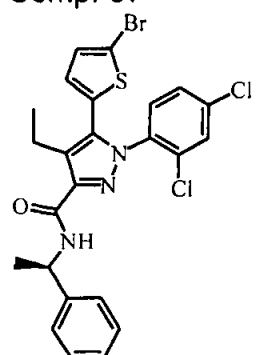


Comp. 38

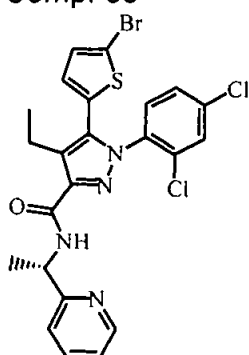


Comp. 39

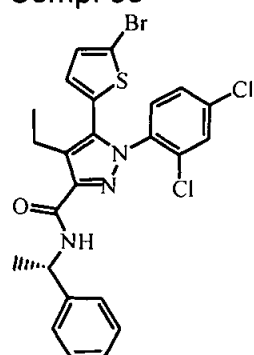
10



Comp. 40

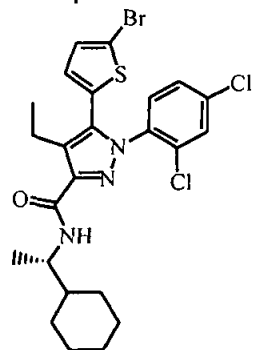


Comp. 41

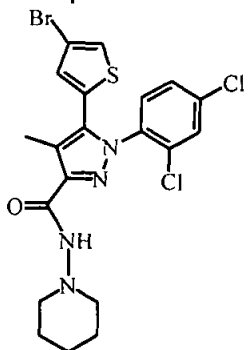


Comp. 42

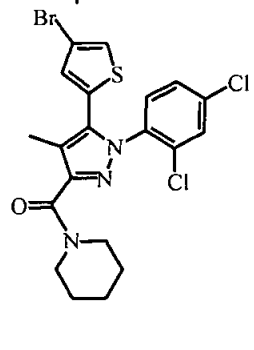
15



Comp. 43

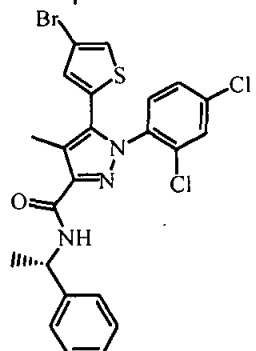


Comp. 44

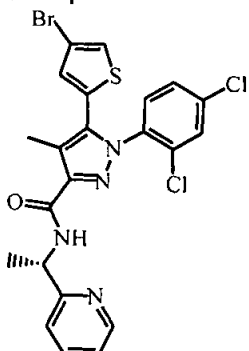


Comp. 45

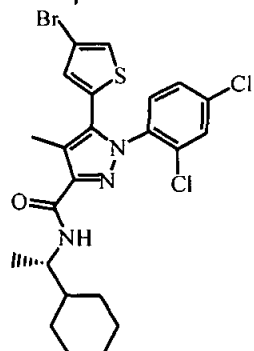
20



Comp. 46

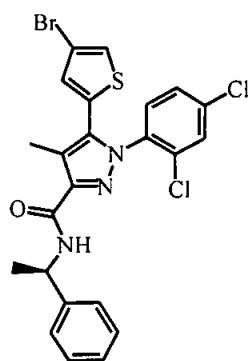


Comp. 47

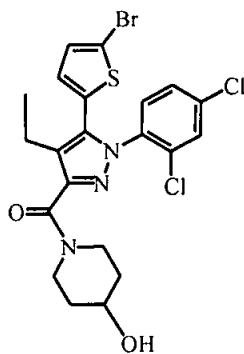


Comp. 48

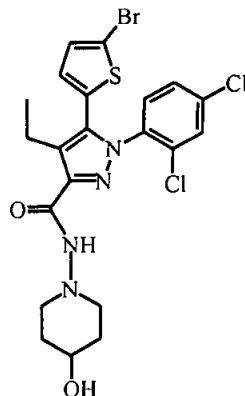
5



Comp. 49

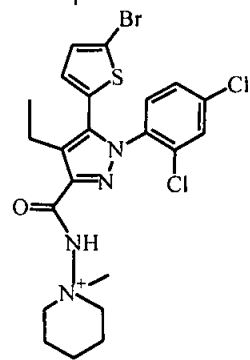


Comp. 50

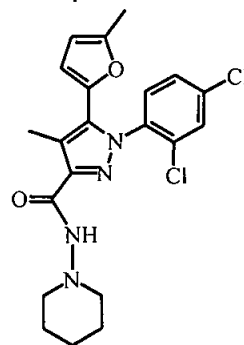


Comp. 51

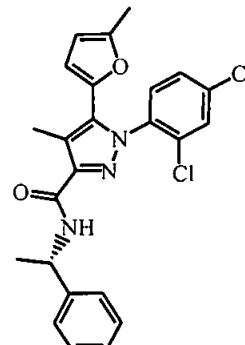
10



Comp. 52

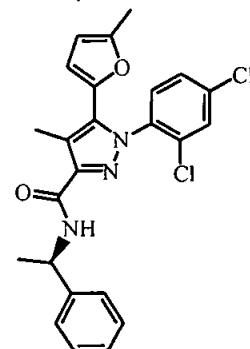


Comp. 53

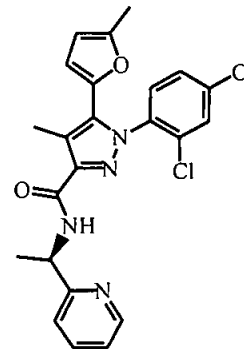


Comp. 54

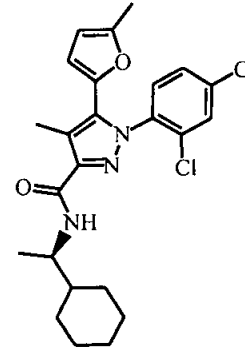
15



Comp. 55

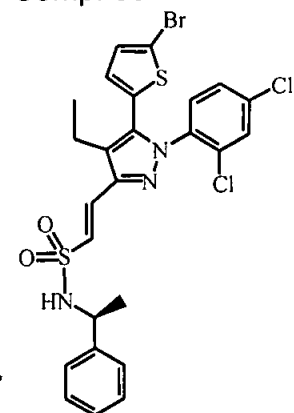


Comp. 56



Comp. 57

20



Comp. 58

Definiciones

Como se usa aquí, los siguientes términos pretenden tener las siguientes definiciones. Las definiciones aquí pueden especificar que el término químico tiene una fórmula indicada. La fórmula particular provista no
5 pretende limitar el alcance de la invención, pero se provee como una ilustración del término. El alcance de la definición *per se* del término incluye la pluralidad de variaciones que se espera que sea incluidas por un experto en la técnica.

El término "alquilo" significa un radical hidrocarburo monovalente
10 de cadena ramificada o recta saturado de hasta 10 átomos de carbono. Alquilo típicamente incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares. Cuando es además sustituido, variables de sustituyente se pueden poner en cualquier átomo de carbono del alquilo.

15 El término "alquenilo" significa un radical hidrocarburo monovalente de cadena ramificada o recta parcialmente insaturado de hasta 10 átomos de carbono que tiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono, por lo que el doble enlace se deriva por la remoción de un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono adyacentes. Los átomos
20 pueden ser orientados alrededor del doble enlace ya sea en la conformación *cis* (Z) o *trans* (E). Alquenilo típicamente incluye, pero no se limita a, etenilo (vinilo), propenilo (alilo o 2-propenilo), butenilo y similares. Cuando es además sustituido, las variables de sustituyente se pueden poner en cualquier átomo

de carbono de alquilo.

El término "alcoxi" significa un radical alquilo de la fórmula: -O-alquilo. Alcoxi típicamente incluye, pero no se limita a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares. Cuando además es sustituido, variables de sustituyente se
5 pueden poner en cualquier átomo de carbono de alcoxi.

El término "cicloalquilo de C₃₋₁₂" significa un radical de sistema de anillo de hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado o grupo de enlace. El término "cicloalquilo de C₃₋₁₂" también incluye un cicloalquilo de C₃₋₈, cicloalquilo de C₃₋₁₀, cicloalquilo de C₅₋₈, cicloalquilo de C₅₋₁₂ o cicloalquilo de
10 C₉₋₁₂ y similares tales como, pero sin limitarse a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, indanilo, indenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalenilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-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,
15 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-1*H*-indenilo, octahidro-2,5-metano-pentalenilo (también referido como hexahidro-2,5-metano-pentalenilo) y similares. Cuando es además sustituido, las variables de sustituyente se pueden poner en cualquier átomo de carbono de anillo.

20 El término "heterociclilo" significa un radical de sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado, en donde por lo menos un átomo de carbono de anillo ha sido reemplazado por uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, S, S(O) o SO₂. Un sistema de

anillo de heterociclilo además incluye un sistema de anillo que tiene 1, 2, 3 ó 4 miembros de átomo de carbono reemplazado por un átomo de nitrógeno. Alternativamente, un anillo puede tener 0, 1, 2 ó 3 miembros de átomo de nitrógeno y 1 miembro de átomo de oxígeno o azufre. Alternativamente, hasta
 5 dos miembros de anillo adyacentes pueden ser heteroátomos, en donde un heteroátomo es nitrógeno y el otro heteroátomo se selecciona de N, S o O.

Heterociclilo típicamente incluye, pero no se limita a, furilo, tienilo, 2*H*-pirrol, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2-imidazolinilo (también referido como 4,5-
 10 dihidro-1*H*-imidazolilo), imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tetrazolidinilo, 2*H*-piran, 4*H*-piran, piridinilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, azetidinilo, azepanilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, 3*H*-indolilo,
 15 indolinilo (también referido como 2,3-dihidro-indolilo), benzo[*b*]furilo, benzo[*b*]tienilo, 1*H*-indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4*H*-quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalzinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, quinuclidinilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, 1,3-benzodioxolilo (también conocido como 1,3-metilenodioxifenilo
 20 o benzo[1,3]dioxolilo), 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo (también conocido como 1,4-etilenodioxifenilo), tetrahidro-furanilo, benzo-dihidro-furanilo, tetrahidro-piranilo, benzo-tetrahidro-piranilo, tetrahidro-tienilo, benzo-dihidro-tienilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-ciclohepta(*b*)tienilo, 5,6,7-trihidro-4*H*-ciclohexa(*b*)tienilo,

5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta(*b*)tienilo, tetrahidro-piridazinilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepanilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo 2-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 7-oxa-biciclo[2.2.1]heptilo y similares.

- 5 El término "arilo" significa un radical de sistema de anillo de hidrocarburo insaturado monovalente. Los sistemas de anillo de arilo incluyen fenilo, naftalenilo, azulenilo, antracenilo y similares.

- El término "heteroarilo" significa un radical de sistema de anillo de hidrocarburo aromático insaturado monovalente, en donde por lo menos un
- 10 átomo de carbono de anillo ha sido reemplazado por uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, S, S(O) o SO₂, como se define en heterociclilo anterior. Los sistemas de anillo de heteroarilo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo,
- 15 pirazinilo, indolizínilo, indolilo, azaíndolilo, isoindolilo, benzo[*b*]furanilo, benzo[*b*]tienilo, indazolilo, azaíndazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalzinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo y similares.

- 20 El término "alquenilo-carbonilo" significa un grupo enlazador de la fórmula: -alquenilo-C(O)-grupo terminal.

El término "alquenilo-sulfonilo" significa un grupo enlazador de la fórmula: -alquenilo-SO₂- grupo terminal.

El término "amino" significa un radical de la fórmula: -NH_2 .

El término "aminoalquilo" significa un radical de la fórmula: -NH- alquilo o N(alquilo)_2 .

El término "aminosulfonilalquilo" significa un radical de la
5 fórmula: -NH-SO_2 -alquilo o un grupo enlazador de la fórmula: -NH-SO_2 -alquilo-
grupo terminal.

El término "carbonilo" significa un grupo enlazador de la fórmula:
 -C(O)- grupo terminal.

El término "halógeno" significa el grupo cloro, bromo, fluoro o
10 yodo.

El término "sulfonilaminoalquilo" significa un radical de la
fórmula: $\text{-SO}_2\text{-NH-}$ alquilo o $\text{-SO}_2\text{-N(alquilo)}_2$, o un grupo enlazador de la
fórmula: $\text{-SO}_2\text{-NH-}$ alquilo-grupo terminal.

El término "sustituido" significa que uno o más átomos de
15 hidrógeno en una molécula de núcleo han sido reemplazados por uno o más
radicales o grupos enlazadores, en donde el grupo enlazador, por definición
es también además sustituido. La capacidad de un radical o grupo enlazador
particular para reemplazar a un átomo de hidrógeno es óptimamente esperado
por un experto en la técnica para dar por resultado una molécula de núcleo
20 químicamente estable.

El término "dependientemente seleccionado" significa que las
estructuras variables son especificadas en una combinación indicada.

En general, las reglas de nomenclatura de la IUPAC se usan a lo

largo de esta descripción.

Formas farmacéuticas

El término "forma" o "forma aislada", en cualquier contexto en la
5 presente, significa que ciertos compuestos de la presente invención pueden
existir en varios estados aislados tales como, sin limitación, una forma de sal,
estereoisómero, cristalina, polimorfa, amorfa, solvato, hidrato, éster,
profármaco o metabolito. La presente invención abarca todas esas formas de
compuesto y mezclas de los mismos, incluyendo compuestos activos en forma
10 de enantiómeros esencialmente puros, mezclas racémicas, isómeros
geométricos puros (tales como estereoisómeros *cis* y *trans*), mezclas de
isómeros geométricos y tautómeros.

Los compuestos de la presente invención pueden estar
presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para usarse en
15 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 farmacéuticamente aceptables adecuadas de los
compuestos de esta invención incluyen sales ácidas de adición que, por
20 ejemplo, se pueden formar mezclando una solución del compuesto de
conformidad con la invención con una solución de un ácido
farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido
fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido

cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

Además, cuando los compuestos de la presente invención portan una porción ácida, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, v.gr., sales de sodio o
5 potasio; sales de metal alcalinotérreo, v.gr., sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, v.gr., sales de amonio cuaternario.

Por lo tanto, sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes: acetato, bencensulfonato, benzoato,
10 bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, alcansilato (o alcanforsulfonato), carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, fumarato, gluconato, glutamato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, yoduro, isotionato, lactato, malato, maleato, mandelato, mesilato, nitrato, oleato, pamoato, palmitato, fosfato/difosfato, salicilato, estearato,
15 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 son fácilmente convertibles *in vivo* a un compuesto activo.

20 Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará los medios para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descrita aquí con un compuesto específicamente descrito o un compuesto, o profármaco o metabolito del

mismo, que obviamente se incluiría dentro del alcance de la invención a pesar de no describirse específicamente para ciertos de los presentes compuestos.

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

La presente invención contempla compuestos de varios isómeros y mezclas de los mismos. El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero difieren en propiedades físicas y/o químicas. Dichas sustancias tienen el mismo número y tipo de átomos pero difieren en estructura. La diferencia estructural

puede ser en constitución (isómeros geométricos) o en una capacidad para girar el plano de luz polarizada (estereoisómeros).

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y diastereómeros son estereoisómeros en donde un átomo de carbono asimétricamente distribuido actúa como un centro quiral.

El término "quiral" se refiere a una molécula que no es superponible sobre su imagen de espejo, lo que implica la ausencia de un eje y un plano o centro de simetría. El término "enantiómero" se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes de espejo una de la otra y no son superponibles. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no están relacionados como imágenes de espejo. Los símbolos "*R*" y "*S*" representan la configuración de sustituyentes alrededor de un átomo(s) de carbono quiral. Los símbolos "*R*^{*}" y "*S*^{*}" denotan las configuraciones relativas de sustituyentes alrededor de un átomo de carbono(s) quiral.

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

El término "isómero geométrico" se refiere a isómeros que difieren en la orientación de átomos de sustituyente en relación con un doble enlace carbono-carbono, a un anillo de cicloalquilo o a un sistema bicíclico en

puente. Los átomos sustituyentes (distintos de H) en cada lado de un doble enlace carbono-carbono pueden estar en una configuración E o Z. En la configuración "E", los sustituyentes están en lados opuestos en relación con el doble enlace carbono-carbono. En la configuración "Z", los sustituyentes están orientados en el mismo lado en relación con el doble enlace carbono-carbono.

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

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

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y como tales se pretende que se incluyan en el alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes

orgánicos comunes, (v.gr., ésteres orgánicos tales como etanolato y similares), y también se pretende que sean abarcados dentro del alcance de esta invención.

5 Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión, o ambos. 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 y
10 P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden ser removidos en una etapa subsecuente conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Uso terapéutico

15 Los receptores de canabinoide CB1 y CB2 pertenecen a la familia de receptor acoplado a proteína G (GCPR), una superfamilia de receptores con un patrón distintivo de siete dominios de transmembrana, que inhibe canales de calcio de tipo N y/o adenilato ciclasa para inhibir canales de calcio de tipo Q. Los receptores de CB1 están presentes en el SNC,
20 predominantemente expresados en regiones del cerebro asociadas con la memoria y el movimiento tales como el hipocampo (almacenamiento de memoria), cerebelo (coordinación de la función motora, postura y equilibrio), ganglios basales (control de movimiento), hipotálamo (regulación térmica,

liberación neuroendocrina, apetito), médula espinal (nocicepción), corteza cerebral (emesis) y regiones de la periferia tales como órganos linfoides (inmunidad mediada por células e innata), células de músculo liso vascular (presión sanguínea), tracto gastrointestinal (antiinflamatorio innato y en el
 5 esófago, duodeno, yeyuno, íleo y colon, control de motilidad esofágica y gastrointestinal), células de músculo liso pulmonar (broncodilatación), cuerpo ciliar de los ojos (presión intraocular).

Los receptores de CB2 parecen ser principalmente expresados periféricamente en tejido linfóide (inmunidad mediada por células e innata),
 10 terminales de nervio periférico (sistema nervioso periférico), células inmunes del bazo (modulación del sistema inmune) y retina (presión intraocular). El ARNm de CB2 se encuentra en el CNS en células de gránulos cerebelares (coordinación de la función motora). La evidencia farmacológica y fisiológica también sugiere que puede haber otros subtipos de receptores de canabinoide
 15 que aún han de ser clonados y caracterizados.

En donde la activación o inhibición de un receptor de CB receptor parece mediar varios síndromes, trastornos o enfermedades, áreas potenciales de aplicación clínica incluyen, pero no se limitan a, controlar el apetito, regular el metabolismo, diabetes, reducir la presión intraocular
 20 asociada con glaucoma, tratar trastornos sociales y emocionales, tratar trastornos relacionados con ataques apopléjicos, tratar trastornos de abuso de sustancias, incrementar el aprendizaje, cognición y la memoria, controlar la contracción de órganos y espasmos de músculos, tratar trastornos

intestinales, tratar trastornos respiratorios, tratar trastornos de actividad locomotora o de movimiento, tratar trastornos inmunes y de inflamación, regular el crecimiento celular, uso en el manejo de dolor, uso como un agente neuroprotector y similares o cualquier combinación de los mismos.

5 Por lo tanto, los moduladores de receptor de canabinoide, incluyendo los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) de la presente invención, son útiles para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptor de canabinoide incluyendo, pero sin limitarse a, controlar el apetito, regular el metabolismo, diabetes, la presión intraocular
10 asociada con glaucoma, dolor, trastornos sociales y emocionales, trastornos relacionados con ataques apopléjicos, trastornos de abuso de sustancias, trastornos de aprendizaje, cognición y/o la memoria, trastornos intestinales, trastornos respiratorios, trastornos de actividad locomotora, trastornos de movimiento, trastornos inmunes y trastornos de inflamación, controlar la
15 contracción de órganos y espasmos de músculos, incrementar el aprendizaje, cognición y/o la memoria, regular el crecimiento celular, proveer neuroprotección y similares o cualquier combinación de los mismos.

La presente invención está dirigida a un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptor
20 de canabinoide en un sujeto que necesita el mismo que comprende el paso que consiste de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o forma del mismo.

La presente invención está dirigida además a un método para

tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptor de canabinoide en un sujeto que necesita el mismo que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (Ia) o forma del mismo.

5 La presente invención está dirigida a un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptor de canabinoide en un sujeto que necesita el mismo que comprende el paso de administrar al sujeto un producto de combinación que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (Ia) y un agente
10 terapéutico.

 Los agentes terapéuticos contemplados para usarse en un producto de combinación de la presente invención incluyen un anticonvulsivante o un agente contraceptivo. Los agentes anticonvulsivantes incluyen, y no se limitan a, topiramato, análogos de
15 topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína y similares y mezclas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los agentes contraceptivos incluyen, y no se limitan a, contraceptivos tales como progestina únicamente y contraceptivos que incluyen tanto un componente de progestina como un componente de
20 estrógeno. La invención además incluye una composición farmacéutica en donde el contraceptivo es un contraceptivo oral, y en donde el contraceptivo opcionalmente incluye un componente de ácido fólico.

 La invención también incluye un método de contracepción en un

sujeto que comprende el paso de administrar al sujeto una composición, en donde la composición comprende un contraceptivo y un compuesto agonista inverso y/o antagonista de receptor de CB1 de las fórmulas (I) o (Ia), en donde la composición reduce el impulso a fumar en el sujeto o ayuda al
5 sujeto a perder peso, o ambos.

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

La presente invención también está dirigida a un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por
15 receptor de CB en un sujeto que necesita el mismo en donde el síndrome, trastorno o enfermedad está relacionado con el apetito, metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma, trastornos sociales y emocionales, ataques apopléjicos, abuso de sustancias, aprendizaje, cognición o memoria, contracción de órganos o espasmos de músculos,
20 trastornos intestinales, trastornos respiratorios, trastornos de actividad locomotora o de movimiento, trastornos inmunes y de inflamación, crecimiento celular no regulado, manejo de dolor, neuroprotección y similares.

Un compuesto de las fórmulas (I) o (Ia) para usarse como un

modulador de receptor de CB incluye un compuesto que tiene una constante de inhibición media (CI_{50}) para actividad de unión de receptor de CB de entre aproximadamente 50 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 25 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre 5 aproximadamente 15 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre 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 10 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 usarse como un 15 modulador de receptor de CB de la invención incluye un compuesto que tiene una CI_{50} de agonista de CB1 para actividad de unión de 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 20 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
 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.

5 Un compuesto de las fórmulas (I) o (Ia) para usarse como un
 modulador de receptor de CB de la invención incluye un compuesto que tiene
 una Cl_{50} de antagonista de CB1 para actividad de unión de 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
 10 aproximadamente 15 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre
 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
 15 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.

20 Un compuesto de las fórmulas (I) o (Ia) para usarse como un
 modulador de receptor de CB de la invención incluye un compuesto que tiene
 una Cl_{50} de agonista inverso de CB1 para actividad de unión de 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 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
5 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.

10 Un compuesto de las fórmulas (I) o (Ia) para usarse como un
modulador de receptor de CB de la invención incluye un compuesto que tiene
una CI_{50} de agonista de CB2 para actividad de unión de agonista de CB2 de
entre aproximadamente 50 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 25 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre
15 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
20 aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 80 nM a
aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 20 nM a
aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 nM a
aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 0.1 nM.

Un compuesto de las fórmulas (I) o (Ia) para usarse como un modulador de receptor de CB de la invención incluye un compuesto que tiene una Cl_{50} de antagonista de CB2 para actividad de unión de antagonista de CB2 de entre aproximadamente 50 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre

5 aproximadamente 25 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 15 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 10 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre
aproximadamente 1 μ M 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 usarse como un modulador de receptor de CB de la invención incluye un compuesto que tiene una Cl_{50} de agonista inverso de CB2 para actividad de unión de agonista inverso de CB2 de entre aproximadamente 50 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 25 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre

20 aproximadamente 15 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre
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
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 de canabinoide" se refiere a cualquiera de los subtipos conocidos o hasta ahora desconocidos de la clase de receptores de canabinoide que pueden ser unidos por un compuesto modulador de canabinoide de la presente invención; en particular, un receptor de
10 canabinoide seleccionado del grupo que consiste de un receptor de CB1 y un receptor de CB2. El término "modulador" además se refiere al uso de un compuesto de la invención como un agonista, antagonista o agonista inverso de receptor de CB.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o
15 prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptor de CB en un sujeto que necesita el 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 de canabinoide es un receptor de CB 1 o CB2; y el compuesto es un agonista, antagonista o agonista inverso
20 del receptor.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptor de CB en un sujeto que necesita el mismo que comprende el paso de administrar al

sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención en un producto de combinación con un agente terapéutico tal como un agente anticonvulsivante o contraceptivo o composición del mismo, en donde el receptor de canabinoide es un receptor de CB 1 o CB2; y el compuesto es un
5 agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

Cabe entender que los agentes contraceptivos adecuados para usarse en un producto de combinación no se limitan a contraceptivos orales, sino también incluyen otros contraceptivos comúnmente disponibles tales como aquellos que se administran transdérmicamente, por
10 inyección o mediante un implante.

Excepto como se especifica posteriormente, "producto de combinación" significa una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las fórmulas (I) o (Ia) en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Las dosis del compuesto de la fórmula (I) o (Ia) y uno o más
15 agentes terapéuticos se ajustan cuando se combinan para lograr una cantidad efectiva.

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

El término "administrar" 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 diferentes tiempos durante el curso de una terapia o concurrentemente como un producto en una forma de combinación.

5 La administración profiláctica puede ocurrir antes de la manifestación de los síntomas característicos de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptor de CB, de tal manera que el síndrome, trastorno o enfermedad sea tratado, aliviado, previsto o de otra manera retardado en su progresión. Los métodos de la presente invención además se
10 han de entender como aquellos que abarcan todos los regímenes de tratamiento terapéutico o profiláctico usados por los expertos en la técnica.

 El término "cantidad efectiva" se refiere a aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, que es buscado por un
15 investigador, veterinario, médico u otro médico de clínica, que incluye el alivio de los síntomas del síndrome, trastorno o enfermedad que se está tratando.

 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 está dirigida a la administración
20 de una combinación de un compuesto de la fórmula (I) y un anticonvulsivante o agente contraceptivo, el término "cantidad efectiva" significa aquella cantidad de la combinación de agentes tomados juntos de manera que el efecto combinado induzca la respuesta biológica o medicinal deseada.

Como lo apreciarán los expertos en la técnica, las cantidades efectivas de los componentes que comprenden el producto de combinación pueden ser independientemente optimizadas y combinadas para lograr un resultado sinérgico por lo que la patología es reducida más de lo que sería si los componentes del producto de combinación se usaran solos.

Por ejemplo, la cantidad efectiva de un producto de combinación que comprende la administración de un compuesto de la fórmula (I) y topiramato sería la cantidad del compuesto de la fórmula (I) y la cantidad de topiramato que cuando se toman juntos o secuencialmente tienen un efecto combinado que es efectivo. Además, un experto en la técnica reconocerá que en el caso del producto de combinación con una cantidad efectiva, como en el ejemplo anterior, la cantidad del compuesto de la fórmula (I) o el anticonvulsivante (v.gr., topiramato) individualmente puede o no ser efectiva.

En donde la presente invención está dirigida a la administración de un producto de combinación, el presente compuesto y el anticonvulsivante o agente contraceptivo se puede co-administrar por cualquier medio adecuado, simultáneamente, secuencialmente o en una sola composición farmacéutica. En donde el presente(s) compuesto(s) y los componentes de anticonvulsivante o agente contraceptivo se administran por separado, el número de dosis de cada compuesto(s) dado por día, puede no necesariamente ser el mismo, v.gr., en donde un compuesto puede tener una duración de actividad mayor, y por lo tanto, se administrará menos frecuentemente.

El compuesto(s) de la fórmula (I) y el anticonvulsivante(s) o agente(s) contraceptivo(s) se pueden administrar por las mismas o diferentes vías de administración. Los compuesto(s) de la fórmula (I) y el anticonvulsivante(s) o agente(s) contraceptivo se pueden administrar por
5 las mismas o diferentes vías de administración.

Ejemplos adecuados de métodos de administración son por vía oral, intravenosa (iv), intramuscular (im), y subcutánea (sc). Los compuestos también se pueden administrar directamente al sistema nervioso incluyendo, pero sin limitarse a las vías de administración intracerebral, intraventricular,
10 intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o peri-espinal y similares o cualquier combinación de los mismos, o por suministro mediante agujas y/o catéteres intracraneal o intravertebral con o sin dispositivos de bombeo y similares o cualquier combinación de los mismos.

El compuesto(s) de la fórmula (I) y los anticonvulsivante(s) o
15 agente(s) contraceptivos se pueden administrar de conformidad con regímenes simultáneos o alternativos, al mismo tiempo o en tiempos diferentes durante el curso de la terapia, concurrentemente en formas divididas o individuales.

Las dosis óptimas que se han de administrar pueden ser
20 determinadas fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación y el avance de la condición de enfermedad. Además, factores asociados con el paciente particular que esté siendo tratado, incluyendo el

sexo, edad y peso del paciente, dieta, tiempo de administración y enfermedades concomitantes, darán por resultado la necesidad de ajustar las dosis.

El término "síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptor de CB" se refiere a síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con una respuesta biológica mediada por un receptor de CB de tal manera que hay malestar o esperanza de vida reducida al organismo.

Los síndromes, trastornos o enfermedades mediadas por receptor de CB pueden presentarse tanto en animales como en humanos e incluyen síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el apetito, metabolismo, diabetes, obesidad, presión intraocular asociada con glaucoma, sociales, emocionales, ataques apopléjicos, abuso de sustancias, aprendizaje, cognición, memoria, contracción de órganos, espasmos de músculos, intestinales, respiratorios, actividad locomotora, movimiento, inmunes, inflamación, crecimiento celular, dolor o neurodegenerativos.

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

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

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

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

10 La diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina) es un trastorno metabólico (es decir, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el metabolismo) en el cual la desregulación de glucosa y resistencia a la insulina da por resultado complicaciones médicas a largo plazo, crónicas, tanto para adolescentes como adultos que afectan a los 15 ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos y pueden conducir a ceguera, enfermedad renal de etapa terminal, infarto de miocardio o amputación de extremidades y similares. La desregulación de glucosa incluye la incapacidad para hacer suficiente insulina (secreción anormal de insulina) y la incapacidad para usar efectivamente la insulina (resistencia a acción de insulina en 20 órganos y tejidos objetivos). Los individuos que padecen diabetes mellitus de tipo II tienen una deficiencia de insulina relativa. Es decir, en esos individuos, los niveles de insulina en el plasma son normales a altos en términos absolutos, aunque son menores que los predichos para el nivel de glucosa en

el plasma que está presente.

La diabetes mellitus de tipo II se caracteriza por los siguientes signos o síntomas clínicos: concentración de glucosa en el plasma persistentemente elevados o hiperglicemia; poliuria; polidipsia y/o polifagia; 5 complicaciones microvasculares crónicas tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares tales como hiperlipidemia e hipertensión. Estas complicaciones micro- y macro-vasculares pueden conducir a ceguera, enfermedad renal de etapa terminal, amputación de extremidades e infarto de miocardio.

10 El síndrome de resistencia a la insulina (IRS) (también referido como síndrome X, síndrome metabólico o síndrome metabólico X) es un trastorno que presenta factores de riesgo para el desarrollo de diabetes de tipo II y enfermedad cardiovascular incluyendo intolerancia a la insulina, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, dislipidemia (v.gr., triglicéridos altos, 15 colesterol HDL bajo y similares), hipertensión y obesidad.

Síndromes, trastornos o enfermedades sociales y emocionales incluyen depresión, ansiedad, psicosis, trastornos afectivos sociales o trastornos cognitivos y similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con 20 abuso de sustancias incluyen abuso de fármacos, abstinencia a fármacos, abuso de alcohol, abstinencia al alcohol, abstinencia a la nicotina, abuso de cocaína, abstinencia a la cocaína, abuso de heroína, abstinencia a la heroína y similares.

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

- 5 Los síndromes, trastornos o enfermedades de espasmos musculares incluyen esclerosis múltiple, parálisis cerebral y similares.

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

- 10 Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con los intestinos incluyen trastornos asociados con dismotilidad intestinal (ya sea acompañados por dolor, diarrea o constipación o sin éstos), síndrome de intestino irritable (y otras formas de dismotilidad de los intestinos y similares), enfermedades intestinales inflamatorias (tales como colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y similares) y enfermedad celíaca.

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

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

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el

crecimiento celular incluyen proliferación de células de mamífero desregulada, proliferación de células de cáncer de mama, proliferación de células de cáncer de próstata y similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el dolor incluyen dolor mediado por vías central y periférica, dolor de huesos y articulaciones, dolor asociado con cefalea por migraña, dolor por cáncer, cólicos menstruales, dolor por trabajo de parto y similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades neurodegenerativas incluyen enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, epilepsia, isquemia o lesión bioquímica secundaria colateral a lesión traumática de la cabeza o el cerebro, inflamación del cerebro, lesión de los ojos o accidente vascular cerebral y similares.

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

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un receptor de síndrome, trastorno o enfermedad mediada por agonista de canabinoide en un sujeto que necesita el mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista de canabinoide de la presente invención en un producto de combinación con un anticonvulsivante o composición del mismo.

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

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un agonista inverso de receptor de canabinoide en un sujeto que necesita el mismo, que
10 comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso de canabinoide de la presente invención en un producto de combinación con un anticonvulsivante o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un agonista
15 inverso de receptor de canabinoide en un sujeto que necesita el mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso de canabinoide de la presente invención en un producto de combinación con uno o más contraceptivos o composición del mismo.

20 La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un antagonista de receptor de canabinoide en un sujeto que necesita el mismo que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto

antagonista de canabinoide de la presente invención o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un antagonista de receptor de canabinoide en un sujeto que necesita el mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto antagonista de canabinoide de la presente invención en un producto de combinación con un anticonvulsivante o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un antagonista de receptor de canabinoide en un sujeto que necesita el mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto antagonista de canabinoide de la presente invención en un producto de combinación con uno o más contraconceptivos o composición del mismo.

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

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un agonista de receptor de CB1 en un sujeto que necesita el mismo que comprende el paso

de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista de CB1 de la presente invención en un producto de combinación con un anticonvulsivante o composición del mismo.

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

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

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o
15 prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por agonista inverso de receptor de CB1 en un sujeto que necesita el mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso de CB1 de la presente invención en un producto de combinación con
20 uno o más contraceptivos o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, relacionado con la obesidad y relacionado con el metabolismo mediado por

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

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

 La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, relacionado con la obesidad y relacionado con el metabolismo mediado por
15 agonista inverso de receptor de CB1 en un sujeto que necesita el mismo, que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso de CB1 de la presente invención en un producto de combinación con uno o más contraceptivos o composición del mismo.

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

 Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con la obesidad incluyen obesidad como resultado de genética, dieta, volumen de

ingesta de alimentos, síndrome, trastorno o enfermedad metabólica, trastorno o enfermedad hipotalámica, edad, actividad reducida, distribución anormal de masa adiposa, distribución anormal de compartimiento adiposo y similares.

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

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un antagonista de receptor de CB1 en un sujeto que necesita el mismo que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto antagonista de CB1 de la presente invención o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un antagonista de receptor de CB1 en un sujeto que necesita el mismo que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto antagonista de CB1 de la presente invención en un producto de combinación con un anticonvulsivante o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un antagonista de receptor de CB1 en un sujeto que necesita el mismo que comprende el paso

de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto antagonista de CB1 de la presente invención en un producto de combinación con uno o más contraconceptivos o composición del mismo.

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

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o
10 prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un agonista de receptor de CB2 en un sujeto que necesita el mismo que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista de CB2 de la presente invención en un producto de combinación con un anticonvulsivante o composición del mismo.

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

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o
prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un agonista
inverso de receptor de CB2 en un sujeto que necesita el mismo que

comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto agonista inverso de CB2 de la presente invención en un producto de combinación con un anticonvulsivante o composición del mismo.

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

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o
10 prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un antagonista de receptor de CB2 en un sujeto que necesita el mismo que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto antagonista de CB2 de la presente invención en un producto de combinación con un anticonvulsivante o composición del mismo.

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

La presente invención incluye un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con diabetes, un síndrome, 5 trastorno o enfermedad relacionado con obesidad o un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el aprendizaje, cognición o memoria en un sujeto que necesita el mismo que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención en un producto de combinación con un anticonvulsivante o composición del mismo.

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

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

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

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

la diabetes, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con la obesidad, o un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el aprendizaje, cognición o memoria.

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

Topiramato, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)- β -D-fructopiranososa, es actualmente comercializado para el tratamiento de ataques apopléjicos en pacientes con epilepsia parcial simple o compleja y ataques apopléjicos en pacientes con ataques apopléjicos generalizados primarios o secundarios en los Estados Unidos, Europa y la mayoría de otros mercados en todo el mundo. El topiramato está actualmente disponible para administración oral en tabletas redondas que contienen 25 mg, 100 mg o 200 mg de agente activo, y como 15 mg y 25 mg de cápsulas salpicadas para administración oral como cápsulas enteras o abiertas y salpicadas sobre alimento blando. La patente de E.U.A. No. 4,513,006, incorporada aquí por referencia, describe topiramato y análogos de topiramato, su fabricación y uso para tratar epilepsia. Además, el topiramato también se puede hacer mediante el procedimiento descrito en las patentes de E.U.A. Nos. 5,242,942 y 5,384,327, que se incorporan aquí por referencia. El término "análogos de topiramato", como se usa aquí, se refiere a los compuestos de sulfamato de la

fórmula (I), que se describen en la patente de E.U.A. No. 4,513,006 (véase, v.gr., columna 1, líneas 36-65 de E.U.A. 4,513,006).

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

10 Carbamazepina, 5H-dibenz[b]azepin-5-carboxamida, es un anticonvulsivante y analgésico específico para neuralgia trigeminal, disponible para administración oral como tabletas masticables de 100 mg, tabletas de 200 mg, tabletas XR (liberación prolongada) de 100, 200 y 400 mg, y como una suspensión de 100 mg/5 ml (cucharadita); patente de E.U.A. No.
15 2,948,718, incorporada aquí por referencia en su totalidad, describe carbamazepina y sus métodos de uso.

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

Acido valproico, ácido 2-propilpentanoico o ácido dipropilacético, es un agente antiepiléptico comercialmente disponible como cápsulas

elásticas blandas que contienen 250 mg de ácido valproico, y como jarabe que contiene el equivalente de 250 mg de ácido valproico por 5 ml como la sal de sodio. Acido valproico y varias sales farmacéuticamente aceptables se describen en la patente de E.U.A. No. 4,699,927, que se incorpora por
5 referencia aquí en su totalidad.

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

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

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

Gabapentina, ácido 1-(aminometil)ciclohexaneacético, está comercialmente disponible para el tratamiento adjunto de epilepsia y para

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

Para usarse en los métodos de la presente invención en combinación con un compuesto de la fórmula (I) o (Ia), se puede administrar gabapentina en el intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente
10 3600 mg/día en dos a tres dosis divididas; preferiblemente, aproximadamente 300 a aproximadamente 1800 mg/día; muy preferiblemente, aproximadamente 900 mg/día.

Fenitoína sódica, sal de 5,5-difenilhidantoína, es un anticonvulsivante, que está comercialmente disponible para administración
15 oral como cápsulas que contienen 100 mg, 200 mg o 300 mg de fenitoína sódica.

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

La presente invención también incluye una composición

farmacéutica o medicamento que comprende una mezcla de un compuesto de la fórmula (I) o (Ia), uno o más contraceptivos y un vehículo farmacéuticamente aceptable opcional.

Los contraceptivos adecuados para usarse en un producto de combinación incluyen, por ejemplo, ORTHO CYCLEN[®], ORTHO TRI-CYCLEN[®], ORTHO TRI-CYCLEN LO[®], y ORTHO EVRA[®], todos disponibles de Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, NJ. Cabe entender también que los contraceptivos adecuados para usarse en la invención abarcan aquellos contraceptivos que incluyen un componente de ácido fólico.

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

Por consiguiente, la invención además incluye un método para reducir los factores de riesgo asociados con el tabaquismo y/o la obesidad para mujeres que toman contraceptivos al co-administrar con un contraceptivo por lo menos uno de un compuesto antagonista de receptor de CB1 y/o agente inverso de receptor de CB1 de la fórmula (I) o (Ia) o una mezcla de los mismos.

El uso de dichos compuestos o una composición farmacéutica o medicamento del mismo es reducir el deseo de fumar o ayudar a perder peso para pacientes que toman contraceptivos o ambos.

Composiciones farmacéuticas

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

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

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

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" significa entidades moleculares y composiciones que son de suficiente pureza y calidad para usarse en la formulación de una composición de la invención y que, cuando se administra apropiadamente a un animal o un humano, no produce una

reacción adversa, alérgica u otra reacción no deseada.

Puesto que los usos clínico y veterinario se incluyen igualmente dentro del alcance de la presente invención, una formulación farmacéuticamente aceptable incluiría una composición o formulación de medicamento para uso clínico o veterinario.

La presente invención incluye un procedimiento para hacer la composición o medicamento que comprende mezclar cualquiera de los presentes compuestos y un vehículo farmacéuticamente aceptable e incluyen aquellas composiciones o medicamentos que resultan de dicho procedimiento.

Los procedimientos contemplados incluyen tanto técnicas farmacéuticas convencionales como no convencionales. Otros ejemplos incluyen una composición o medicamento que comprende una mezcla de por lo 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 unidad de dosis dependiendo del método de administración; en donde dichos métodos incluyen (sin limitación) administración oral, sublingual, nasal (inhalada o insuflada), transdérmica, rectal, vaginal, tópica (con o sin oclusión), intravenosa (bolo o infusión) o para inyección (por vía intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratumoral o parenteral) usando una forma de dosis adecuada bien conocida por los expertos en la técnica en el área de administración farmacéutica. Por consiguiente, el término "unidad de dosis" o "forma de dosis" se usa

alternativamente para referirse (sin limitación) a una tableta, píldora, cápsula, solución, jarabe, elixir, emulsión, suspensión, supositorio, polvo, gránulo o solución, emulsión o suspensión estéril (para inyección desde una ampolleta o usando un dispositivo tal como un auto-inyector o para usarse como un aerosol, aspersión o gota). Además, la composición se puede proveer en una forma adecuada para administración semanal o mensual (v.gr., como una sal insoluble del compuesto activo (tal como la sal de decanoato) adaptado para proveer una preparación de deposición para inyección intramuscular).

En la preparación de una forma de dosis, el ingrediente activo principal (tal como un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato, enantiómero, o diastereómero del mismo) se mezcla opcionalmente con uno o más vehículos farmacéuticos (tales como un almidón, azúcar, diluyente, agente granulador, lubricante, resbalante, aglutinante, agente desintegrador y similares), uno o más excipientes farmacéuticos inertes (tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes, jarabe y similares), uno o más ingredientes de tabletas convencionales (tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, cualquiera de una variedad de gomas y similares) y un diluyente (tal como agua y similares) para formar una composición homogénea (por lo que el ingrediente activo se dispersa o suspende uniformemente en toda la mezcla) que puede ser fácilmente subdividida en unidades de dosis 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 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 similares). Los agentes desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Debido a la facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan una forma de unidad de dosis oral ventajosa, en donde se utilizan vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden ser revestidas con azúcar o película o capa entérica mediante técnicas estándares. Las tabletas también pueden ser revestidas o de otra manera combinadas para proveer un efecto terapéutico prolongado. Por ejemplo, la forma de dosis puede comprender un componente de dosis interno y uno de dosis externo, por lo que el componente externo está en forma de una envoltura sobre el componente interno. Los dos componentes pueden ser además separados por una capa, que resiste la desintegración en el estómago (tal como una capa entérica) y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o una capa que retrasa o sostiene la liberación. Una variedad de materiales de capa o revestimiento entéricos y no entéricos se pueden usar (tales como ácidos poliméricos, lacas, alcohol acetílico, acetato de celulosa y similares) o combinaciones de los mismos.

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

Como también se conoce en la técnica, los compuestos alternativamente se pueden administrar parenteralmente mediante inyección. Para administración parenteral, las soluciones o suspensiones inyectables 15 estériles pueden ser vehículos parenterales en donde se utilizan vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. Las soluciones estériles son un vehículo parenteral preferido. Preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservadores adecuados se utilizan cuando se desea administración intravenosa. Una formulación parenteral puede consistir 20 del ingrediente activo disuelto en o mezclado con un vehículo líquido inerte apropiado. Los vehículos líquidos aceptables comprenden solventes acuosos y 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, un aceite no volátil estéril se puede utilizar como un agente de solvente. Otros ingredientes opcionales incluyen aceites vegetales (tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí y similares), solventes orgánicos (tales como solcetal, glicerol, formilo y similares), conservadores, isotonizadores, solubilizantes, estabilizadores, agentes suavizadores de dolor y similares. Una formulación parenteral se prepara disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en el vehículo líquido por lo que la unidad de dosis final contiene de 0.005 a 10% en peso del ingrediente activo.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía intranasal usando un vehículo intranasal adecuado. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía tópica usando un vehículo transdérmico tópico adecuado o un parche transdérmico. La administración mediante un sistema de suministro transdérmico requiere un
15 régimen de dosis continuo más que intermitente.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar mediante una composición de disolución rápida o de liberación lenta, en donde la composición incluye un vehículo de disolución rápida o liberación lenta biodegradable (tal como un vehículo de polímero y similares) y
20 un compuesto de la invención. Los vehículos de disolución rápida o liberación lenta son bien conocidos en la técnica y se usan para formar complejos que capturan en los mismos un compuesto activo(s) y se degradan/disuelven ya sea rápidamente o lentamente en un ambiente adecuado (v.gr., acuoso, ácido,

básico, etc.). Dichas partículas son útiles porque se degradan/disuelven en fluidos corporales y liberan el compuesto activo(s) en los mismos. El tamaño de partícula de un compuesto de la presente invención, vehículo o cualquier excipiente usado en dicha composición puede ser ajustado de manera óptima usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica.

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

Dependiendo del sujeto y enfermedad que se ha de tratar, la cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva para una persona de peso corporal promedio de aproximadamente 70 kg por día puede variar de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg; de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; o, de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg.

Una cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva óptima y método y régimen de administración pueden ser determinados fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán dependiendo de factores

asociados con el paciente particular que está siendo tratado (edad, peso, dieta y tiempo de administración), la severidad de la condición que está siendo tratada, el compuesto y unidad de dosis que está siendo utilizada, el modo de administración y la concentración de la preparación.

- 5 La unidad(es) de dosis se pueden administrar para lograr la cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva en un régimen de aproximadamente una vez por día a aproximadamente 5 veces por 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 ó
- 10 500 mg del ingrediente activo.

Compuestos representativos para usarse en los métodos terapéuticos y composiciones farmacéuticas descritas aquí incluyen compuestos seleccionados de:

- [(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-
- 15 (2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- 20 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico,
- (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,

5 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,

piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,

10 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico,

piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,

15 piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico,

20 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico,

piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-fluoro-

- tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-yodo-tiofen-
 2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-fluoro-
 5 tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-fluoro-
 tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-
 fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 10 [(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-
 fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-
 fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-yodo-
 15 tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-
 yodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-yodo-
 tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 20 [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-
 yodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-
 dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,

5 [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,

piperidin-1-ilamida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,

10 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,

15 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,

(4-hidroxi-piperidin-1-il)-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,

20 1-[[5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-1-metil-piperidinio,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(5-metil-furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico, y

[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(5-

metil-furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico.

Métodos de síntesis

Los compuestos representativos de la presente invención se
5 pueden sintetizar de conformidad con los esquemas de síntesis general
descrito a continuación y se ilustran más particularmente en los ejemplos de
síntesis específicos que siguen. Los esquemas generales y ejemplos
específicos se ofrecen a manera de ilustración; la invención no debe
considerarse como siendo limitada por las reacciones químicas y condiciones
10 expresadas. Los métodos para preparar los diversos materiales de partida
usados en los esquemas y ejemplos están dentro del alcance de los expertos
en la técnica. No se ha hecho intento para optimizar los rendimientos
obtenidos en ninguna de las reacciones de ejemplo. Un experto en la técnica
sabrà cómo incrementar dichos rendimientos a través de variaciones de rutina
15 en los tiempos de reacción, temperaturas, solventes y/o reactivos.

Los términos usados en la descripción de la invención son
comúnmente usados y conocidos por los expertos en la técnica. Cuando se
usan aquí, las siguientes abreviaturas y fórmulas tienen los significados
indicados:

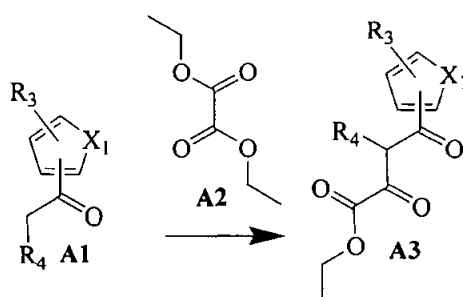
20	Comp.	compuesto
	(Boc) ₂ O	dicarbonato de di- <i>ter</i> -butilo
	EtOAc	acetato de etilo
	Et ₂ O	éter anhidro

K_2CO_3	carbonato de potasio
KOtBu	ter-butóxido de potasio
LHMDS o LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
min(s)/hr(s)	minuto(s)/hora(s)
5 RT/rt/r.t.	temperatura ambiente
$SOCl_2$	cloruro de tionilo
TEA o Et_3N	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

10

ESQUEMA A

15



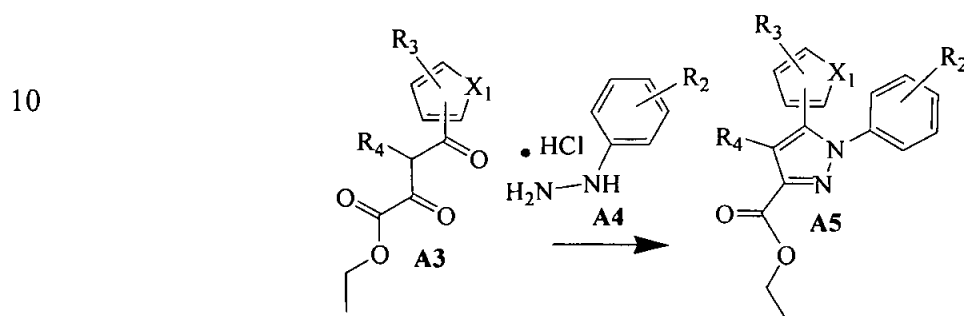
20

Una solución del compuesto A1 (en un solvente tal como Et_2O , THF y similares o una mezcla de los mismos) en una solución de reactivo (tal como LHMDS y similares en un solvente tal como Et_2O o THF y similares o una mezcla de los mismos) se hace reaccionar con una solución del compuesto A2 (en un solvente tal como Et_2O y similares) para dar un compuesto A3.

El éster dietílico de ácido oxálico, compuesto A2, se usa a

manera de ilustración en este esquema; el alcance de los compuestos representativos de la presente invención no debe considerarse limitada al uso de éster dietílico de ácido oxálico o por las porciones de éster dietílico no sustituidas del compuesto A2.

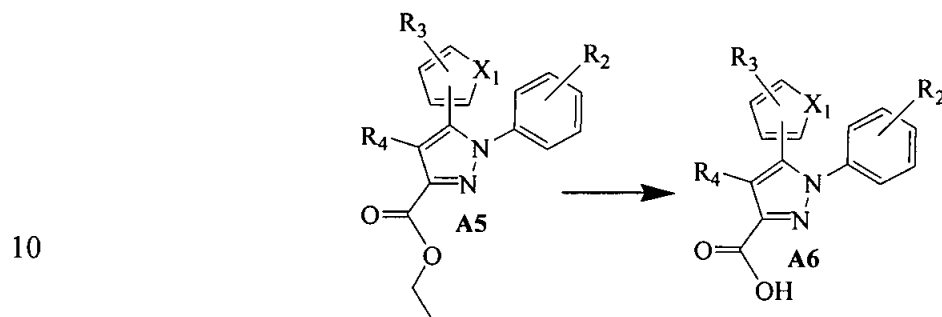
- 5 La presente invención incluye compuestos preparados usando otros ésteres tales como éster metílico de ácido dimetoxi-acético y similares o ésteres que además son sustituidos en lugar del compuesto A2 usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica.



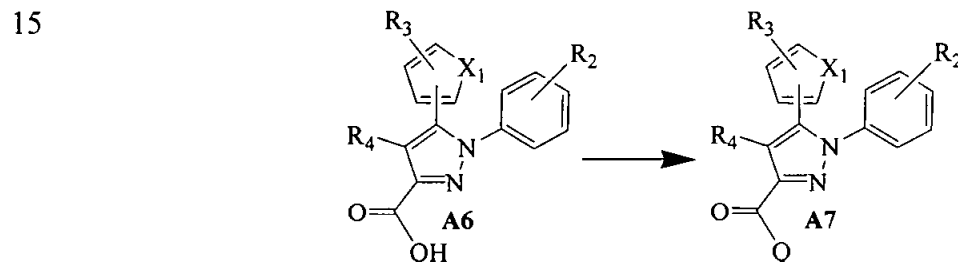
- Una solución del compuesto A3 (en un solvente tal como uno o más de MeOH, EtOH, CH₂Cl₂ y similares) se hace reaccionar con un mono- o diclorhidrato de fenilhidrazina sustituido, compuesto A4, para proveer un compuesto A5.

- El clorhidrato o diclorhidrato de hidrazina, compuesto A4, puede ser convertido a la base libre por métodos conocidos por los 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 el esquema) o por separado (después se añade a la mezcla de reacción) por reacción con K₂CO₃.

Como se ilustra en el esquema, el compuesto A4 también puede ser adicionalmente sustituido por una variedad de sustituyentes R_2 (como se define aquí). En muchos casos, el compuesto el compuesto de hidrazina sustituido A4 está comercialmente disponible. Cuando no está
 5 comercialmente disponible, un compuesto particularmente sustituido A4 se puede preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

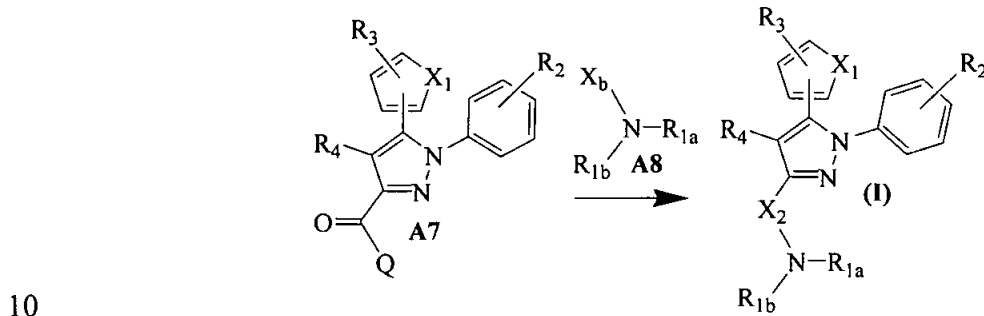


El compuesto A5 se hace reaccionar en una solución de reactivo (tal como LiOH o NaOH en un solvente tal como una mezcla de THF, etanol y agua y similares) para proveer un compuesto A6.



El compuesto A6 se hace reaccionar en una solución de reactivo
 20 (tal como SOCl_2 y similares en un solvente tal como CH_2Cl_2 y similares) a temperatura de reflujo para proveer un compuesto A7. Como resultado de esta reacción ilustrativa, Q representa un grupo residual de átomo de halógeno.

El producto de otra reacción ilustrativa incluye un compuesto A7 en donde Q es un átomo de hidrógeno. Dicho producto se obtiene haciendo reaccionar el compuesto A1 con éster metílico de ácido dimetoxi-acético en lugar de éster dietílico de ácido oxálico compuesto A2 usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica.



Una solución del compuesto A7 (en un solvente adecuado) se hace reaccionar con una solución de un compuesto A8 (en un solvente adecuado) para proveer un compuesto de la fórmula (I).

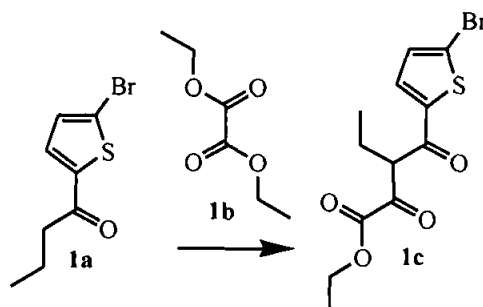
15 Cuando Q es un átomo de halógeno, la porción X_b del compuesto A8 es hidrógeno. Como resultado, X₂ en la fórmula (I) es carbonilo.

Cuando Q es un átomo de hidrógeno, la porción X_b del compuesto A8 es una porción alquil-sulfonilo o una porción alquil-carbonilo. Como resultado, X₂ en la fórmula (I) es alquenilo-sulfonilo o alquenilo-carbonilo.

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

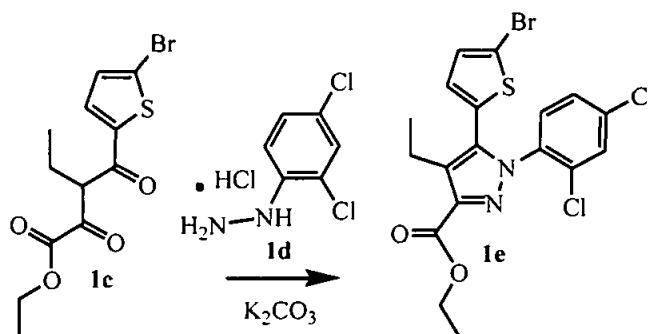
EJEMPLO 1**Piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico (Comp. 35)**

5



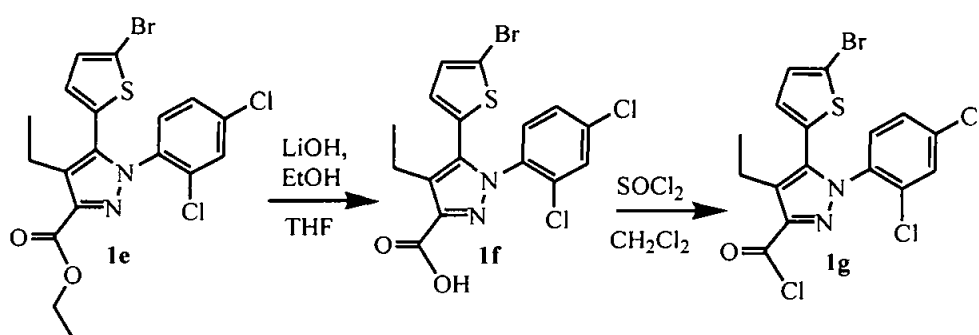
Una solución de 1-(5-bromo-tiofen-2-il)-butan-1-ona, compuesto
 10 1a (2.8 g, 12 mmoles), en THF (20 ml) se añadió gota a gota a una solución
 de bis(trimetilsilil)amida de litio (14.4 ml de una solución 1.0M en THF) en THF
 (10 ml) a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 2 hr. Oxalato de dietilo,
 compuesto 1b (1.63 ml, 12 mmoles), en THF (10 ml) se añadió lentamente a
 la mezcla a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hr, se dejó calentar
 15 gradualmente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente
 durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100
 ml) y se lavó con HCl 1N (1×100 ml) y agua (1×100 ml). La capa orgánica se
 secó sobre sulfato de sodio, después se filtró y se concentró éster etílico de
 ácido para dar 3-(5-bromo-tiofen-2-carbonil)-2-oxo-pentanoico, compuesto 1c
 20 (3.2 g, 80.2%), como un aceite anaranjado, que se usó en el siguiente paso
 sin purificación adicional.

5



Clorhidrato de (2,4-dicloro-fenil)-hidrazina anhidra compuesto, 1d (1.06 g, 5 mmoles), y K_2CO_3 (0.69 g, 5 mmoles) se añadieron a una solución de compuesto 1c (1.67 g, 5 mmoles) en etanol (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se filtró y se lavó con etanol (20 ml). El filtrado se concentró, se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 1N (1×100 ml) y agua (1×100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, después se concentró y se purificó sobre columna de gel de sílice con 10% de EtOAc/Hexano para dar éster etílico de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico, compuesto 1e (0.40 g, 16.9%), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

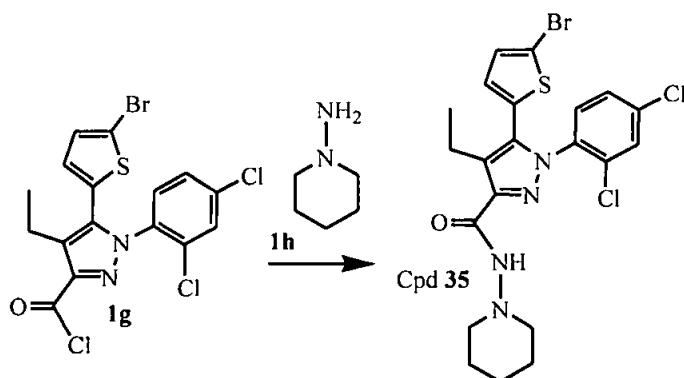
20



Hidróxido de litio acuoso (50 mg en 3 ml de agua, 2.1 mmoles) se añadió a una solución de compuesto 1e (0.2 g, 0.42 mmoles) en THF (9 ml). Se añadió etanol (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 hr. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 1N (1×100 ml) y agua (1×100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, después se filtró y se concentró para dar ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico, compuesto 1f (0.18 g, 96%).

Una solución de compuesto 1f (0.18 g, 0.40 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml) se trató con cloruro de tionilo (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 hr y el solvente se removió bajo vacío para obtener cloruro de 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carbonilo, compuesto 1g (0.18 g, 97.3%).

15



20

Una solución de compuesto 1g (0.1 g, 0.215 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml) a temperatura ambiente se añadió a una solución de piperidin-1-ilamina, compuesto 1h (43 mg, 0.43 mmoles), y trietilamina (0.09 ml, 0.65 mmoles) en CH₂Cl₂ (8 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente

durante 2 hr, después se concentró y se purificó sobre columna de gel de sílice con 30% de EtOAc/Hexano para dar compuesto 35 (85 mg, 75%).

EM 527 (MH⁺).

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y solventes apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

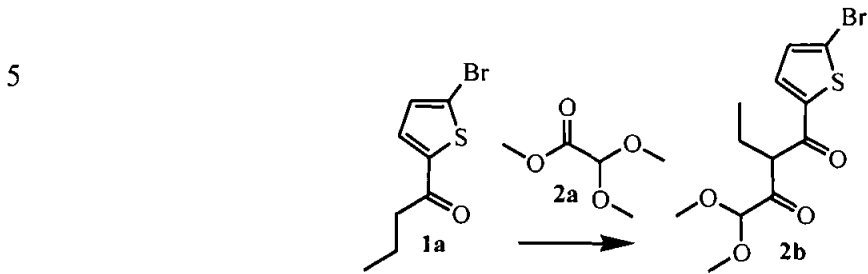
Comp.	Nombre	EM (MH ⁺)
1	[(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	491
2	piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	469
10 3	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	490
4	(4-hidroxi-piperidin-1-il)-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	485
5	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	462
6	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	456
7	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	456
15 8	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	462
9	[(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	457
10	piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	435
11	(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	461
12	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	496
20 13	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	496
14	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	490
15	piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico	483
16	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	467

	17	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	468
	18	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	473
	19	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	467
	20	piperidin-1-ilamida de ácido 4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	446
5	21	1-(2,4-dicloro-fenil)-3-(piperidin-1-carbonil)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-4-carbonitrilo	431
	22	piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	513
	23	piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico	480
	24	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico	507
	25	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico	501
10	26	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico	501
	27	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico	502
	28	piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	453
	29	piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-yodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	561
	30	(2-oxo-piperidin-1-il)-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	483
15	31	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	474
	32	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	474
	33	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	474
	34	[(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	475
20	36	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-yodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	582
	37	[(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-yodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	583
	38	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-yodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	582

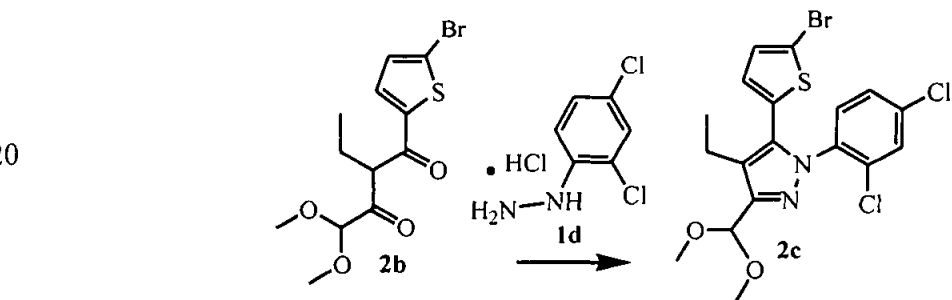
	39	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-yodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	588
	40	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico	548
	41	[(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico	549
5	42	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico	548
	43	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico	554
	44	piperidin-1-ilamida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	513
	45	[5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona	498
	46	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	534
10	47	[(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	535
	48	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	540
	49	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	534
	50	[5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona	528
	51	(4-hidroxi-piperidin-1-il)-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico	543
15	52	1-[[5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carbonilo]-amino]-1-metil-piperidinio	542
	53	piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(5-metil-furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico	433
	54	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(5-metil-furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico	454
	55	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(5-metil-furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico	454
	56	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(5-metil-furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico	455
20	57	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(5-metil-furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico	460

EJEMPLO 2

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 2-[5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]-etensulfónico (Comp. 58)

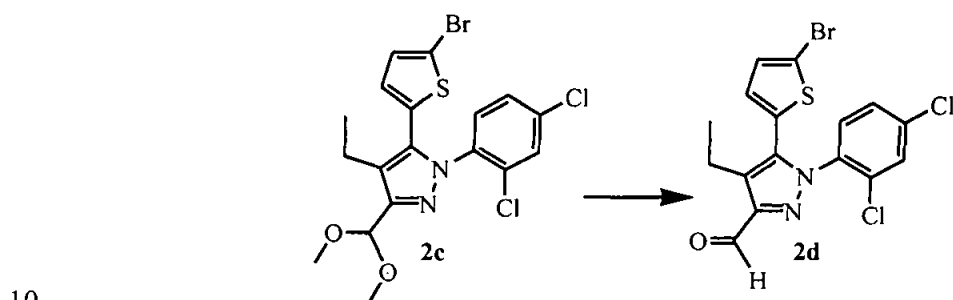


Una solución de 1-(5-bromo-tiofen-2-il)-butan-1-ona, compuesto
10 1a (en un solvente adecuado), se añade a una solución de reactivo (tal como
LHMDS en un solvente adecuado). La mezcla se agita durante un periodo de
tiempo y se añade una solución de éster metílico de ácido dimetoxi-acético,
compuesto 2a (en un solvente adecuado). La mezcla de reacción se agita
durante un periodo de tiempo, después la reacción se extingue. La capa
15 orgánica se diluye y se lava, se separa y se seca, después se filtra y se
concentra. El residuo se purifica para dar 1-(5-bromo-tiofen-2-il)-2-etil-4,4-
dimetoxi-butano-1,3-diona, compuesto 2b.



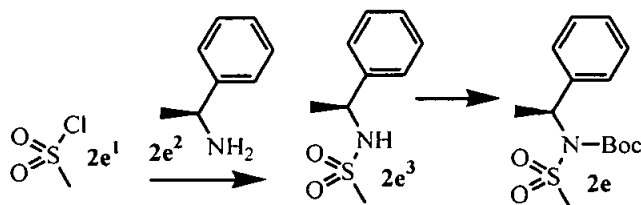
Clorhidrato de (2,4-dicloro-fenil)-hidrazina anhidra, compuesto 1d

y K_2CO_3 se añaden a una solución de compuesto 2b. La mezcla se agita durante un periodo de tiempo, después la reacción se extingue. La capa orgánica se diluye y se lava, se separa y se seca, después se filtra y se concentra. El residuo se purifica para dar compuesto 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-3-dimetoximetil-4-etil-1H-pirazolo 2c.



La solución del compuesto 2c se acidifica. La mezcla de reacción se agita durante un periodo de tiempo, después la reacción se extingue. La capa orgánica se lava, se separa y se seca, después se filtra y se concentra para dar 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carbaldehído, compuesto 2d.

15

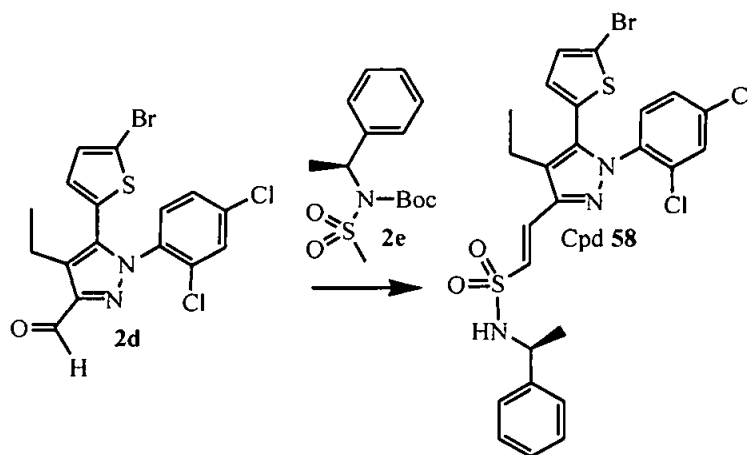


20

Una solución de cloruro de metansulfonilo, compuesto 2e¹ (en un solvente adecuado) se añade a una solución de (1S)-1-fenil-etilamina, compuesto 2e² (en un solvente adecuado). La mezcla se agita durante un periodo de tiempo, después la reacción se extingue. La capa orgánica se

diluye y se lava, se separa y se seca, después se filtra y se concentra para dar N-[(1S)-1-fenil-etil]-metansulfonamida, compuesto 2e³.

(Boc)₂O y DMAP se añaden a una solución del compuesto 2e³ (en un solvente adecuado). La mezcla de reacción se agita durante un periodo de tiempo, después la reacción se extingue. La capa orgánica se diluye y se lava, se separa y se seca, después se filtra y se concentra. El residuo se purifica para dar N-(ter-butoxicarbonil)-N-[(1S)-1-fenil-etil]-metansulfonamida, compuesto 2e.



Adaptando un procedimiento publicado (Tozer MJ, Woolford AJA y Linney IA, *Synlett*, 1998, 2, 186-188), una solución de K⁺OtBu (en un solvente adecuado) se añade gota a gota a una solución del compuesto 2e (en un solvente adecuado). Después de un periodo de tiempo, se añade una solución de compuesto 2d (en un solvente adecuado). La mezcla se hace reaccionar durante un periodo de tiempo, después la reacción se extingue. La capa orgánica se diluye y se lava, se separa y se seca, después se filtra y se concentra. El residuo se purifica para dar compuesto 58.

EM m/z 609 (MH^+ teórico).

Compuestos adicionales se pueden hacer de conformidad con los métodos de síntesis de la presente invención por un experto en la técnica, difiriendo únicamente en posibles materiales de partida, reactivos y condiciones usadas en los métodos de la presente.

EJEMPLOS BIOLOGICOS

Los siguientes ejemplos ilustran que los compuestos de la presente invención son moduladores de receptor de CB útiles para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptor de canabinoide en un sujeto que necesita el mismo.

EJEMPLO 1

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

Los receptores de CB1 y CB2 humanos se expresaron establemente en células SK-N-MC transfectadas con pcADN3 CB-1 (humano) o pcADN3 CB-2 (humano). Las células se hicieron crecer en matraces de cultivo de células T-180 bajo condiciones de cultivo de células estándares a 37°C en una atmósfera de 5% de CO₂. Las células se cosecharon por tripsinización y se homogeneizaron en un regulador de pH de homogenización (10 mM de Tris, 0.2 mM de MgCl₂, 5 mM de KCl, con inhibidores de proteasa

aprotinina, leupeptina, pepstatina A y bacitracina) y se centrifugaron (2000 g). El sobrenadante se centrifugó después en 2M de sacarosa (31,300 g) para producir un comprimido de membrana semi-purificado. El comprimido se volvió a suspender en homogeneización y se almacenó a -80°C.

5 El día de la prueba, el comprimido se descongeló sobre hielo y se diluyó en regulador de pH de prueba (50 mM de Tris-HCl, 5 mM de $MgCl_2$, 2.5 mM de EDTA, 0.5 mg/ml de albúmina de suero de bovino libre de ácidos grasos, pH 7.5). El comprimido de membrana diluido se añadió con regulador de pH, ya sea un compuesto de prueba o vehículo estándar y el radioligando
10 $[H]^3\alpha$ -CP- 55,940 (0.2 nM) a los pozos de una placa de polipropileno de 96 pozos. La unión no específica se midió en pozos que contenían WIN 55,212 (10 μ M). La placa se cubrió y se incubó durante 90 minutos a 30°C. Los contenidos después se aspiraron en una placa inferior de filtro Packard Unifilter GF/C prehumedecida con 0.5% de polietilenimina. Los pozos de la
15 placa de polipropileno se enjuagaron y aspiraron siete veces con 0.9% de solución salina-0.5% de Tween 20. La placa Unifilter se secó, un cóctel de escintilación se añadió a cada pozo y los conteos que representaban unión se cuantificaron en un contador de escintilación TopCount.

20 Resultados de unión de receptor de CB1 y CB2

Para los compuestos probados, un valor de unión de CI_{50} se obtuvo a partir de estudios de por ciento de inhibición en los cuales se usaron varias concentraciones de prueba. El valor de unión se calculó por regresión

lineal.

Para compuestos sin un valor de unión de CI_{50} , el por ciento de inhibición (%) se obtuvo a una concentración de prueba de 0.2 μM .

5

CUADRO 1

Unión de receptor de canabinoide CB1

	Comp.	Unión	Comp.	Unión	Comp.	Unión
	1	0.038	20	37%	39	0.018
	2	0.04	21	12%	40	78%
	3	0.035	22	0.037	41	0.015
10	4	27%	23	0.071	42	0.011
	5	43%	24	0.015	43	0.008
	6	57%	25	0.016	44	74%
	7	28%	26	0.11	45	33%
	8	34%	27	69%	46	52%
	9	25%	28	69%	47	56%
	10	37%	29	0.017	48	60%
	11	53%	30	17%	49	76%
	12	0.015	31	64%	50	28%
	13	0.074	32	0.046	51	63%
15	14	0.027	33	73%	52	51%
	15	0.012	34	61%	53	40%
	16	61%	35	0.013	54	0.14
	17	25%	36	0.017	55	58%
	18	66%	37	0.031	56	41%
	19	45%	38	0.023	57	46%

CUADRO 2

Unión de receptor de canabinoide CB2

	Comp.	Unión		Comp.	Unión		Comp.	Unión
	4	11%		21	3%		42	38%
	5	15%		22	42%		43	39%
5	6	8%		23	22%		44	53%
	7	0%		24	13%		45	12%
	8	1%		25	13%		46	47%
	9	8%		26	16%		47	46%
	10	6%		27	12%		48	49%
	11	0%		28	20%		49	63%
	12	40%		29	55%		50	17%
	13	37%		30	15%		51	13%
	14	40%		31	39%		52	0%
	15	29%		32	55%		53	21%
10	16	17%		33	41%		54	52%
	17	14%		34	34%		55	30%
	18	21%		35	29%		56	26%
	19	24%		40	52%		57	28%
	20	9%		41	45%			

EJEMPLO 2

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

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

En la línea basal, o durante condiciones sin unión a ligando,

estos receptores son constitutivamente activos y tónicamente suprimen la actividad de la adenilato ciclasa. La unión de un agonista causa activación de receptor adicional y produce supresión adicional de actividad de adenilato ciclasa. La unión de un agonista inverso inhibe la actividad constitutiva de los receptores y da por resultado un incremento en actividad de adenilato ciclasa.

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

Prueba

Los compuestos de prueba se evaluaron en células SK-N-MC que, usando procedimientos de transfección estándares, fueron establemente transfectadas con ADNc humano para receptor de pcADN3-CRE β -gal y pcADN3 CB1 (humano) o receptor de pcADN3 CB2 (humano). Al expresar CRE β -gal, las células produjeron β -galactosidasa en respuesta a activación de promotor de CRE por AMPc. Las células que expresan CRE β -gal y ya sea el receptor de CB1 o CB2 humano producirán menos β -galactosidasa cuando se traten con un agonista de CB1/CB2 y producirán más β -galactosidasa cuando se traten con un agonista inverso de CB1/CB2.

Crecimiento celular

Las células se hicieron crecer en placas de 96 pozos bajo condiciones de cultivo de células estándares a 37°C en una atmósfera de 5%

de CO₂. Después de 3 días, el medio se removió y un compuesto de prueba en el medio (en donde el medio fue complementado con 2 mM de L-glutamina, 1M de piruvato de sodio, 0.1% de de FBS (suero de bovino fetal) de ácidos grasos bajos y antibióticos) se añadió a la célula. Las placas se incubaron
 5 durante 30 minutos a 37°C y las células de la placa se trataron después con forskolina durante un período de 4-6 horas, después se lavaron y se lisaron. La actividad de la β -galactosidasa se cuantificó usando reactivos de equipo comercialmente disponibles (Promega Corp. Madison, WI) y un lector de placas de Vmax (Vmax Plate Reader) (Molecular Devices, Inc).

10

Cambio mediado por receptor de CB1 en expresión de CRE β -

gal

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

El cambio en actividad de β -galactosidasa se determina estableciendo un valor de actividad de la célula tratada con vehículo a 100% y expresando la actividad de β -galactosidasa medida en una célula tratada con
 20 compuesto correspondiente como un por ciento de la actividad de la célula tratada con vehículo.

Cambio mediado por receptor de CB2 en expresión de CRE β -gal

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

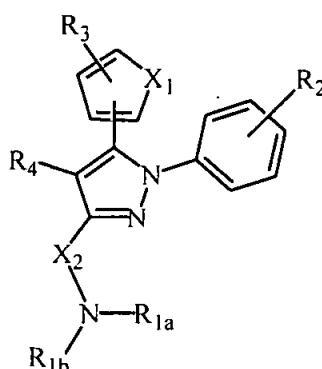
El cambio en actividad de β -galactosidasa se determina estableciendo un valor de actividad de la célula tratada con vehículo a 100% y expresando la actividad de β -galactosidasa medida en una célula tratada con compuesto correspondiente de la actividad de la célula tratada con vehículo.

Cabe entender que la descripción anterior de la invención y varios ejemplos de la misma han hecho énfasis en ciertos aspectos. Numerosos otros equivalentes no específicamente elaborados o descritos sin embargo pueden caer dentro del espíritu y alcance de la presente invención o las siguientes reivindicaciones y se pretende que sean incluidos.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

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

10



- o una forma del mismo, en donde X_1 es N, O o S; X_2 es carbonilo, alqueno-
carbonilo o alqueno-sulfonilo; R_{1a} está ausente o es hidrógeno, en donde R_{1a}
15 está ausente cuando R_{1a} y R_{1b} se toman junto con el átomo de nitrógeno de la
fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con
uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, ciano,
halógeno, hidroxilo, oxo, amino o aminoalquilo, en donde los sustituyentes
alquilo y alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres
20 sustituyentes seleccionados de alcoxi, ciano, halógeno, hidroxilo, amino o
aminoalquilo; R_{1b} se selecciona de cicloalquilo de C_{3-12} , heterociclilo, arilo,
heteroarilo o alquilo sustituido con cicloalquilo de C_{3-12} , heterociclilo, arilo o
heteroarilo, en donde cada uno de cicloalquilo de C_{3-12} , heterociclilo, arilo o

heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, hidroxí, oxo, amino o aminoalquilo, en donde los sustituyentes alquilo y alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de
5 alcoxi, ciano, halógeno, hidroxí, amino o aminoalquilo, y en donde heterociclilo opcionalmente tiene un átomo de nitrógeno de anillo y dicho átomo se une al átomo de nitrógeno de la fórmula (I), y en donde dicho átomo es además opcionalmente sustituido con alquilo para formar una sal de amonio cuaternario; R₂ es uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de
10 alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, hidroxí, amino, aminoalquilo, aminosulfonilalquilo o sulfonilaminoalquilo, en donde los sustituyentes alquilo y alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alcoxi, ciano, halógeno, hidroxí, amino o aminoalquilo; R₃ es uno o dos sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano o
15 halógeno, en donde los sustituyentes alquilo y alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alcoxi, ciano, halógeno, hidroxí, amino o aminoalquilo; y, R₄ es uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, ciano o halógeno, en donde los sustituyentes alquilo y alcoxi son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres
20 sustituyentes seleccionados de alcoxi, ciano, halógeno, hidroxí, amino o aminoalquilo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X₁ es O o S.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X_2 es carbonilo o alquenilo-sulfonilo.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_{1a} es hidrógeno.

5 5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_{1a} está ausente cuando R_{1a} y R_{1b} se toman junto con el átomo de nitrógeno de la fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo u oxo.

10 6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_{1b} se selecciona de heterociclilo o alquilo sustituido con cicloalquilo de C_{3-12} , arilo o heteroarilo, en donde cada uno de cicloalquilo de C_{3-12} , heterociclilo, arilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de alquilo,
15 alcoxi, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, amino o aminoalquilo, en donde heterociclilo opcionalmente tiene un átomo de nitrógeno de anillo y dicho átomo se une al átomo de nitrógeno de la fórmula (I), y en donde dicho átomo es además opcionalmente sustituido con alquilo para formar una sal de amonio cuaternario.

20 7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_2 es uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, hidroxilo, amino, aminoalquilo, aminosulfonilalquilo o sulfonilaminoalquilo.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_2 es uno, dos, tres o cuatro sustituyentes de halógeno.

5 9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 es uno o dos sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano o halógeno.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 es uno o dos sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo o halógeno.

10 11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 es uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, ciano o halógeno.

15 12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 es uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo o ciano.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X_1 es O o S; X_2 es carbonilo o alquenilo-sulfonilo; R_{1a} está ausente o es hidrógeno, en donde R_{1a} está ausente cuando R_{1a} y R_{1b} se toman junto con el átomo de nitrógeno de la fórmula (I) para
20 formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo u oxo; R_{1b} se selecciona de heterociclilo o alquilo sustituido con cicloalquilo de C_{3-12} , arilo o heteroarilo, en donde cada uno de cicloalquilo de C_{3-12} , heterociclilo, arilo o heteroarilo es

opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, amino o aminoalquilo, en donde heterociclilo opcionalmente tiene un átomo de nitrógeno de anillo y dicho átomo se une al átomo de nitrógeno de la fórmula (I), y en donde dicho átomo es además opcionalmente sustituido con alquilo para formar una sal de amonio cuaternario; R_2 es uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, hidroxilo, amino, aminoalquilo, aminosulfonilalquilo o sulfonilaminoalquilo; R_3 es uno o dos sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano o halógeno; y R_4 es uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, ciano o halógeno.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto es una forma aislada del mismo.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque el compuesto es un modulador de receptor de canabinoide, en donde el receptor de canabinoide es un receptor de CB1 o CB2, y en donde el compuesto modulador es un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

16.- Una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17.- La composición de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada además porque la cantidad efectiva está en un intervalo de

aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día.

18.- Un procedimiento para preparar una composición que comprende el paso de mezclar un compuesto de la reivindicación 15 y un
5 vehículo farmacéuticamente aceptable.

19.- Un medicamento que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 15.

20.- Un método para usar el compuesto de conformidad con la reivindicación 15 para modular actividad de receptor de canabinoide que
10 comprende poner en contacto al receptor con el compuesto.

21.- Un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptor de cañabinoide en un sujeto que necesita el mismo que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 15.

15 22.- El método de conformidad con la reivindicación 21, en donde el síndrome, trastorno o enfermedad está relacionado con el apetito, metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma, trastornos sociales y emocionales, ataques apopléjicos, abuso de sustancias, aprendizaje, cognición o memoria, contracción de órganos o espasmos de
20 músculos, trastornos intestinales, trastornos respiratorios, trastornos de actividad locomotora o de movimiento, trastornos inmunes y de inflamación, crecimiento celular no regulado, manejo de dolor o neuroprotección.

23.- El método de conformidad con la reivindicación 21, en

donde la cantidad efectiva del compuesto es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

24.- El método de conformidad con la reivindicación 21, que además comprende tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con apetito, relacionado con obesidad o relacionado con el metabolismo mediado por agonista inverso de receptor de CB1 en un sujeto que necesita el mismo que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto, en donde el compuesto es un agonista inverso del receptor.

10 25.- El método de conformidad con la reivindicación 24, en donde la cantidad efectiva del compuesto es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

26.- El método de conformidad con la reivindicación 24, que además comprende el paso de administrar al sujeto un producto de combinación que comprende una cantidad efectiva del compuesto y un agente terapéutico, en donde el agente terapéutico es un anticonvulsante o un agente contraceptivo.

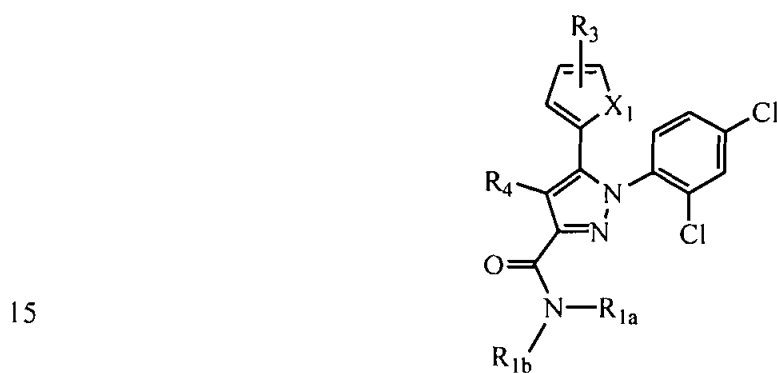
27.- El método de conformidad con la reivindicación 26, en donde el anticonvulsante es topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína y similares y mezclas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

28.- El método de conformidad con la reivindicación 26, en donde el agente contraceptivo es un contraceptivo únicamente de progestina,

un contraceptivo que tiene un componente de progestina y un componente de estrógeno, o un contraceptivo oral que tiene opcionalmente un componente de ácido fólico.

29.- Un método de contracepción en un sujeto que comprende el
 5 paso de administrar al sujeto una composición, en donde la composición comprende un contraceptivo y el compuesto de la reivindicación 14, en donde la composición reduce el impulso para fumar en el sujeto o ayuda al sujeto a perder peso o ambos, y en donde el compuesto es un agonista inverso o antagonista de receptor de CB1.

10 30.- Un compuesto de la fórmula (Ia):



o una forma del mismo, en donde X₁ es O o S; R_{1a} está ausente o es hidrógeno, en donde R_{1a} está ausente cuando R_{1a} y R_{1b} se toman junto con el átomo de nitrógeno de la fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo
 20 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo u oxo; R_{1b} se selecciona de heterociclilo o alquilo sustituido con cicloalquilo de C₃₋₁₂, arilo o heteroarilo, en donde heterociclilo es opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo, hidroxilo u

oxo, en donde heterociclilo opcionalmente tiene un átomo de nitrógeno de anillo y dicho átomo se une al átomo de nitrógeno de la fórmula (I), y en donde dicho átomo es además opcionalmente sustituido con alquilo para formar una sal de amonio cuaternario; R_3 es un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo o halógeno; y R_4 es un sustituyente seleccionado de alquilo o ciano.

31.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque el compuesto es una forma aislada del mismo.

32.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque el compuesto es un modulador de receptor de canabinoide, en donde el receptor de canabinoide es un receptor de CB1 o CB2, y en donde el compuesto modulador es un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

33.- Una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 32 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

34.- La composición de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada además porque la cantidad efectiva está en un intervalo de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día.

35.- Un procedimiento para preparar una composición que comprende el paso de mezclar un compuesto de la reivindicación 32 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

36.- Un medicamento que comprende una cantidad efectiva de

un compuesto de la reivindicación 32.

37.- Un método para usar el compuesto de conformidad con la reivindicación 32 para modular actividad de receptor de canabinoide que comprende poner en contacto al receptor con el compuesto.

5 38.- Un método para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptor de canabinoide en un sujeto que necesita el mismo que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 32.

 39.- El método de conformidad con la reivindicación 38, en
10 donde el síndrome, trastorno o enfermedad está relacionado con el apetito, metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma, trastornos sociales y emocionales, ataques apopléjicos, abuso de sustancias, aprendizaje, cognición o memoria, contracción de órganos o espasmos de
15 músculos, trastornos intestinales, trastornos respiratorios, trastornos de actividad locomotora o de movimiento, trastornos inmunes y de inflamación, crecimiento celular no regulado, manejo de dolor o neuroprotección.

 40.- El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde la cantidad efectiva del compuesto es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

20 41.- El método de conformidad con la reivindicación 38, que además comprende tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con apetito, relacionado con obesidad o relacionado con el metabolismo mediado por agonista inverso de receptor de CB1 en un

sujeto que necesita el mismo que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto, en donde el compuesto es un agonista inverso del receptor.

42.- El método de conformidad con la reivindicación 41, en
5 donde la cantidad efectiva del compuesto es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

43.- El método de conformidad con la reivindicación 38, que además comprende el paso de administrar al sujeto un producto de combinación que comprende una cantidad efectiva del compuesto y un agente
10 terapéutico, en donde el agente terapéutico es un anticonvulsante o un agente contraceptivo.

44.- El método de conformidad con la reivindicación 43, en donde el anticonvulsante es topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína y
15 similares y mezclas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45.- El método de conformidad con la reivindicación 43, en donde el agente contraceptivo es un contraceptivo únicamente de progestina, un contraceptivo que tiene un componente de progestina y un componente de estrógeno, o un contraceptivo oral que tiene opcionalmente un componente de
20 ácido fólico.

46.- Un método de contracepción en un sujeto que comprende el paso de administrar al sujeto una composición, en donde la composición comprende un contraceptivo y el compuesto de la reivindicación 32, en donde

la composición reduce el impulso para fumar en el sujeto o ayuda al sujeto a perder peso o ambos, y en donde el compuesto es un agonista inverso o antagonista de receptor de CB1.

- 47.- Un compuesto o una forma del mismo seleccionada del
- 5 grupo que consiste de [(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido
- 10 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico, (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-
- 15 1H-pirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2,4-
- 20 dicloro-fenil)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-

tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida de

5 ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-yodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1H-

10 pirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-fluoro-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida de

15 ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-yodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-yodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-yodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-

20 carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-yodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-

bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida de
 5 ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-
 10 dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, (4-hidroxi-piperidin-1-il)-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico, 1-{{5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-1-metil-piperidinio, [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(5-metil-furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico, y [(1R)-1-
 15 fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(5-metil-furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico.

48.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado además porque el compuesto es una forma aislada del mismo.

49.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 48,
 20 caracterizado además porque el compuesto es un modulador de receptor de canabinoide, en donde el receptor de canabinoide es un receptor de CB1 o CB2, y en donde el compuesto modulador es un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

50.- Una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 49 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

51.- La composición de conformidad con la reivindicación 50,
5 caracterizada además porque la cantidad efectiva está en un intervalo de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día.

52.- Un procedimiento para preparar una composición que comprende el paso de mezclar un compuesto de la reivindicación 49 y un
10 vehículo farmacéuticamente aceptable.

53.- Un medicamento que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 49.

54.- Un método para usar el compuesto de conformidad con la reivindicación 49 para modular actividad de receptor de canabinoide que
15 comprende poner en contacto al receptor con el compuesto.

55.- Un método para tratar, aliviar o prevenir a síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptor de canabinoide en un sujeto que necesita el mismo que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 49.

20 56.- El método de conformidad con la reivindicación 55, en donde el síndrome, trastorno o enfermedad está relacionado con el apetito, metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma, trastornos sociales y emocionales, ataques apopléjicos, abuso de sustancias,

aprendizaje, cognición o memoria, contracción de órganos o espasmos de músculos, trastornos intestinales, trastornos respiratorios, trastornos de actividad locomotora o de movimiento, trastornos inmunes y de inflamación, crecimiento celular no regulado, manejo de dolor o neuroprotección.

5 57.- El método de conformidad con la reivindicación 55, en donde la cantidad efectiva del compuesto es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

 58.- El método de conformidad con la reivindicación 55, que además comprende tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o
10 enfermedad relacionado con apetito, relacionado con obesidad o relacionado con el metabolismo mediado por agonista inverso de receptor de CB1 en un sujeto que necesita el mismo que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto, en donde el compuesto es un agonista inverso del receptor.

15 59.- El método de conformidad con la reivindicación 58, en donde la cantidad efectiva del compuesto es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

 60.- El método de conformidad con la reivindicación 55, que además comprende el paso de administrar al sujeto un producto de
20 combinación que comprende una cantidad efectiva del compuesto y un agente terapéutico, en donde el agente terapéutico es un anticonvulsante o un agente contraceptivo.

 61.- El método de conformidad con la reivindicación 60, en

donde el anticonvulsante es topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína y similares y mezclas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

62.- El método de conformidad con la reivindicación 60, en
5 donde el agente contraceptivo es un contraceptivo únicamente de progestina, un contraceptivo que tiene un componente de progestina y un componente de estrógeno, o un contraceptivo oral que tiene opcionalmente un componente de ácido fólico.

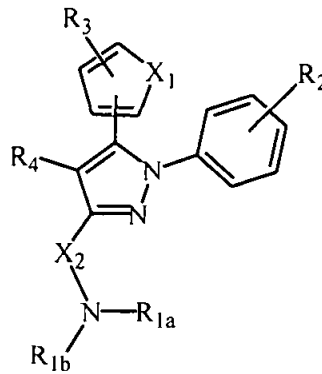
63.- Un método de contracepción en un sujeto que comprende el
10 paso de administrar al sujeto una composición, en donde la composición comprende un contraceptivo y el compuesto de la reivindicación 49, en donde la composición reduce el impulso para fumar en el sujeto o ayuda al sujeto a perder peso o ambos, y en donde el compuesto es un agonista inverso o antagonista de receptor de CB1.

15

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención está dirigida a un compuesto modulador de canabinoide 5-heteroaril-1-fenil-pirazol sustituido de la fórmula (I):

5



10

o una forma del mismo, y métodos para usarse en el tratamiento, alivio o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptor de canabinoide.

15

20 JJ

P08/832F

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.009.184 MT/FOP 20060701/0.20.5
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	PRD-2582-PCT
I	Title of Invention	SUBSTITUTED 5-HETEROARYL-1-PHENYL-PYRAZOLE 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

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

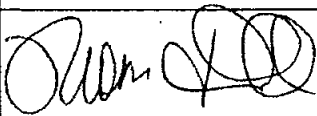
PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	LU, HuaJun
III-5-5	Address	20 Jenna Drive Bridgewater, New Jersey 08807 United States of America
III-5-6	State of nationality	CN
III-5-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip S.
IV-1-2	Address	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-2782
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	tdodd9@corus.jnj.com
IV-1-6	Agent's registration No.	27,200
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	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 November 2005 (23.11.2005)
VI-1-2	Number	60/739,129
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

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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)	5	✓
IX-2	Description	57	-
IX-3	Claims	12	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	75	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.	
X-1-2	Name of signatory	Thomas J. Dodd	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

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

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
 United States Patent and Trademark Office
 Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
 P.O. Box 1450
 Alexandria, Virginia 22310-1450
 www.uspto.gov

APPL NO.	FILING OR 371 (c) DATE	ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY. DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
60/739,129	11/23/2005		200	PRD-2582-PSP			

CONFIRMATION NO. 8922

000027777

PHILIP S. JOHNSON
 JOHNSON & JOHNSON
 ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
 NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

RECEIVED

DEC 19 2005

FILING RECEIPT



OC000000017652500

I&J PAT. DKT. SECTION

Date Mailed: 12/16/2005

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please mail to the Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria Va 22313-1450. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Mingde Xia, Belle Mead, NJ;
 Fina Liotta, Westfield, NJ;
 Meng Pan, Branchburg, NJ;
 Michael P. Wachter, Bloomsbury, NJ;
 Huajun Lu, Bridgewater, NJ;

Power of Attorney:

Thomas Dodd--31010

If Required, Foreign Filing License Granted: 12/13/2005

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is **US60/739,129**

Projected Publication Date: None, application is not eligible for pre-grant publication

Non-Publication Request: Not applicable

Early-Publication Request: Not applicable

Title

Substituted 5-heteroaryl-1-phenyl-pyrazole cannabinoid modulators

PROTECTING YOUR INVENTION OUTSIDE THE UNITED STATES

Since the rights granted by a U.S. patent extend only throughout the territory of the United States and have no effect in a foreign country, an inventor who wishes patent protection in another country must apply for a patent in a specific country or in regional patent offices. Applicants may wish to consider the filing of an international application under the Patent Cooperation Treaty (PCT). An international (PCT) application generally has the same effect as a regular national patent application in each PCT-member country. The PCT process **simplifies** the filing of patent applications on the same invention in member countries, but **does not result** in a grant of "an international patent" and does not eliminate the need of applicants to file additional documents and fees in countries where patent protection is desired.

Almost every country has its own patent law, and a person desiring a patent in a particular country must make an application for patent in that country in accordance with its particular laws. Since the laws of many countries differ in various respects from the patent law of the United States, applicants are advised to seek guidance from specific foreign countries to ensure that patent rights are not lost prematurely.

Applicants also are advised that in the case of inventions made in the United States, the Director of the USPTO must issue a license before applicants can apply for a patent in a foreign country. The filing of a U.S. patent application serves as a request for a foreign filing license. The application's filing receipt contains further information and guidance as to the status of applicant's license for foreign filing.

Applicants may wish to consult the USPTO booklet, "General Information Concerning Patents" (specifically, the section entitled "Treaties and Foreign Patents") for more information on timeframes and deadlines for filing foreign patent applications. The guide is available either by contacting the USPTO Contact Center at 800-786-9199, or it can be viewed on the USPTO website at <http://www.uspto.gov/web/offices/pac/doc/general/index.html>.

For information on preventing theft of your intellectual property (patents, trademarks and copyrights), you may wish to consult the U.S. Government website, <http://www.stopfakes.gov>. Part of a Department of Commerce initiative, this website includes self-help "toolkits" giving innovators guidance on how to protect intellectual property in specific countries such as China, Korea and Mexico. For questions regarding patent enforcement issues, applicants may call the U.S. Government hotline at 1-866-999-HALT (1-866-999-4158).

**LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15**

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the

national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Bureau of Industry and Security, Department of Commerce (15 CFR parts 730-774); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

A S S I G N M E N T

Serial No.
Filed

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

Substituted 5-Heteroaryl-1-Phenyl-Pyrazole 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;

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;

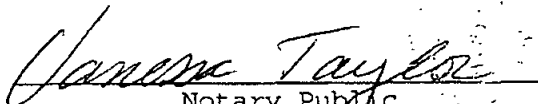
And for the consideration aforesaid, Assignors further covenant and agree that they will, whenever requested, but without cost to them promptly communicate to said Assignee or its representatives any facts known to them relating to said inventions and discoveries, testify in any interference or legal 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, Assignor has hereunto set his hand and seal this 17 day of Nov, 2006


Mingde Xia (L.S.)

STATE OF NEW JERSEY)
COUNTY OF *Middlesex*) ss.

BE IT REMEMBERED, That on this 17th day of Nov, 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.

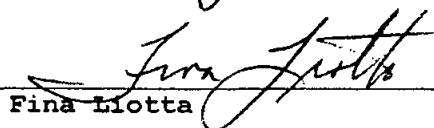

Notary Public

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

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;

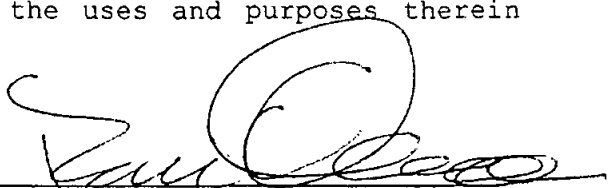
And for the consideration aforesaid, Assignors further covenant and agree that they will, whenever requested, but without cost to them promptly communicate to said Assignee or its representatives any facts known to them relating to said inventions and discoveries, testify in any interference or legal 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, Assignor has hereunto set her hand and seal this 5th day of Jan. 2007


Fina Liotta (L.S.)

STATE OF New Jersey ss.
COUNTY OF Somerset

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 person 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.

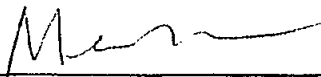

Notary Public

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 she 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.

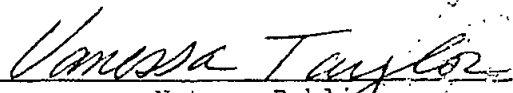
IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set her hand and seal this 17 day of November 2006



Meng Pan (L.S.)

STATE OF NEW JERSEY)
COUNTY OF *Middlesex*) ss.

BE IT REMEMBERED, That on this 17th day of Nov, 2006, before me, a Notary Public, personally appeared Meng Pan, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to 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.



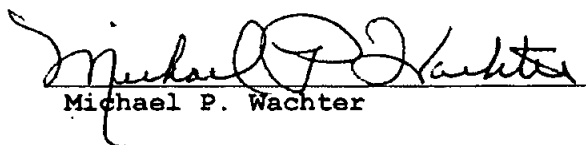
Notary Public

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

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, Assignor has hereunto set his hand and seal this 4th day of Dec, 2006

 (L.S.)
Michael P. Wachter

STATE OF NJ)

) ss.

COUNTY OF HUNTERDON

BE IT REMEMBERED, That on this 4th 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

EILEEN M. EDDINS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Jan. 25, 2009

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

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his
hand and seal this 17 day of Nov. , 2006


Hua Jun Lu (L.S.)

STATE OF NEW JERSEY)) ss.
COUNTY OF *Middlesex*)

BE IT REMEMBERED, That on this 17th day of Nov, 2006, before me, a Notary Public, personally appeared **Huajun Lu**, 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.

Vanessa Taylor
Notary Public

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

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 08-53591

Fecha: 27 de mayo 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: 202088



No. 08-053591- -00000-0000

Fecha: 2008-05-27 16:11 02 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 411 PRESENTACION Folios 132

Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.cowww.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

134

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	8 53591
	Solicitud internacional	PCT/US2006/044890
	Fecha inicio fase nacional	23/06/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 8 6 7 2

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. No obstante haber allegado copia del documento de cesión de los inventores al solicitante, debe allegar la legalización del mismo, de conformidad con el artículo 259 del Código de procedimiento Civil, o en su defecto, legalizado a través de la apostille.
2. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

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 04 JUL: 2008
jfernand