



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

PGT

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

05-109465

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO MODULADORES DE CANNABINOIDES

HEXAHIDRO-CICLOOCTIL PIRAZOL.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/33

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO Beerse, Bélgica.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____

for 26-10-2009



No. 09-109465- -00000-0000

Fecha: 2009-10-05 15:29:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

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

1 **SOLICITUD DE:**
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☒ Capitulo I ☐ Capitulo II

2
**SOLICITANTE
(71)**

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

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número

3
**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN**
Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número 41.654.882
T.P 20824 CSJ

4
**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER HOJA ANEXA**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/056016 Fecha 06 de marzo de 2008
Publicación Internacional No. WO 2009/023292 A1 Fecha 19 de febrero de 2009

6 **TITULO (54)** MODULADORES DE CANNABINOIDES HEXAHIDRO-CICLOOCTIL PIRAZOL.

7 **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/33

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

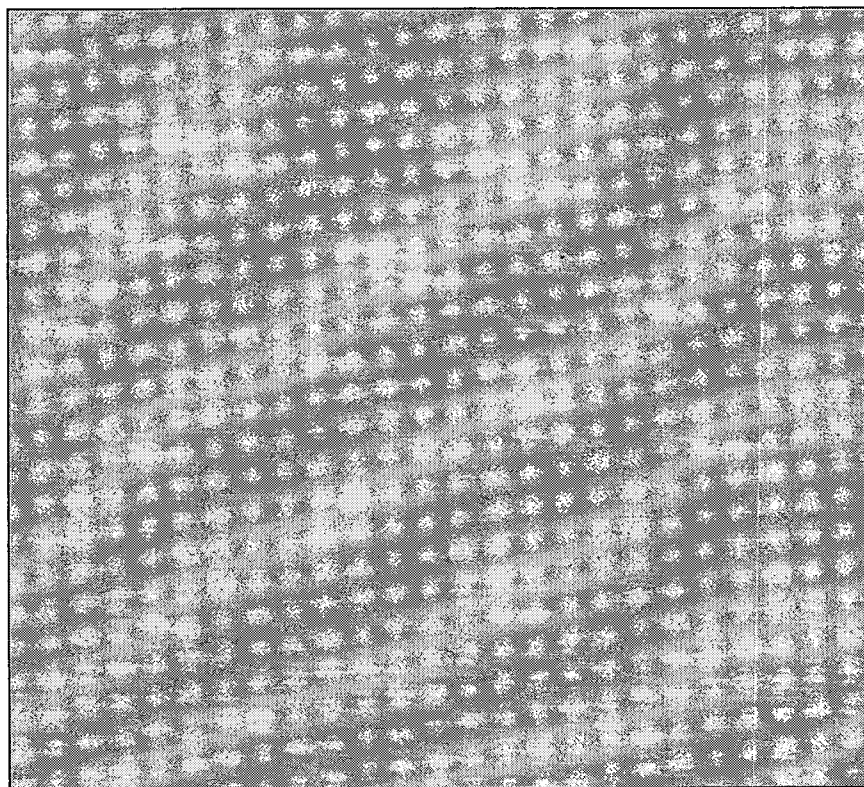
(32) Fecha
20 de marzo de 2007

(31) Número de Solicitud
11/688,589

9 **Comprobante de pago No.** 9-65,639 // 9-65,640 // 9-65,740 // 9-65,771 // 09-55,323 // 09-55,324
Fecha 03/09/09 // 03/09/09 // 03/09/09 // 03/09/09 // 27/07/09 // 27/07/09

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros *Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: _____

C.C. 41.654.882

T.P. 20824 CSJ

NIT : 80017

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-109465- -00000-0000

Fecha: 2009-10-05 15:29:04

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 179

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 65,639

FECHA : SEPTIEMBRE 3 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MUDET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	129129744	03/09/2009	80,800,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500,000.00
		TOTAL :	\$ 500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

P-2310
2

NIT : 80017608

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-109465- -00000-0000

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 65,640

FECHA : SEPTIEMBRE 3 DE 2009

Fecha: 2009-10-05 15:29:04

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 179

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	129129744	03/09/2009	80,800,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			500,000.00
		TOTAL :	\$ 500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

NIT : 80

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-109465- -00000-0000

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 65,740

FECHA

: SEPTIEMBRE 3 DE 2009

Fecha: 2009-10-05 15:29:04

Dep. 2020 NUECREACIONI

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 179

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	129129744	03/09/2009	80,800,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

NIT : 8001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-109465-00000-0000

Fecha: 2009-10-05 15:29:04

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 179

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 65,771

FECHA

: SEPTIEMBRE 3 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	129129744	03/09/2009	80,800,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50,000.00
		TOTAL :	\$ 50,000.00

SON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 55,323
FECHA : JULIO 27 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MUDET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	112379363	27/07/2009	95,810,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	20,000.00
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20,000.00
TOTAL :			5 20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176039-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 55,324
FECHA : JULIO 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-109465- -00000-0000

Fecha: 2009-10-05 15:29:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MUDET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	112379363	27/07/2009	95,810,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL :
			5
			20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

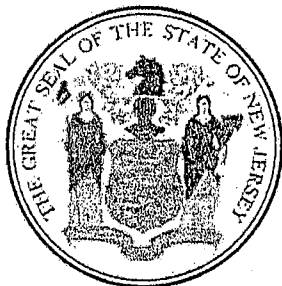
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
AMANDA LIN HAYNES
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
AMANDA LIN HAYNES, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 24TH DAY OF JUNE 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A367051
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



[Handwritten signature]

Certificate Number: 1146991910

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de JANSSEN
PHARMACEUTICA NV

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieron.

Dado y firmado en

a los días de

Granted and signed at NEW BRUNSWICK, NJ USA

on this 27TH day of MAY of 2009

Firma / signature

PETER L HERRIDGE, POWER OF ATTORNEY

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned PETER L HERRIDGE

legal representative(s) of de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

an organization existing under the laws of BELGIUM

and in present execution of its business activity, domiciled Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.



CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó de su puño
y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica de de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

4. La citada persona jurídica con sede en Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

AMANDA LIN HAYNES
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 10/28/2013

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó en su presencia
el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

**LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
O POR APOSTILLA**

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 27 day of MAY, 2009
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. PETER L. HERRIDGE
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in NEW BRUNSWICK, NJ USA set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of POWER OF ATTORNEY

of the juridical JANSSEN PHARMACEUTICA NV

4. The mentioned juridical person with place of Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.


Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at _____
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A-367051 de 24 de junio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a un documento de poder y una certificación notarial en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace su traducción), otorgado a la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA NV., domiciliada en Beerse, Bélgica

Documento de poder firmado el 27 de mayo de 2009 por Peter L. Herridge, con poder de Abogado.

Sello notarial: Amanda Lin Haynes, Notario Público de Nueva Jersey, comisión termina el 10/28/2013.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por AMANDA LIN HAYNES
3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de AMANDA LIN HAYNES, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 24 de junio de 2009
7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey
8. Certificado No. A367051
9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1146991910

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



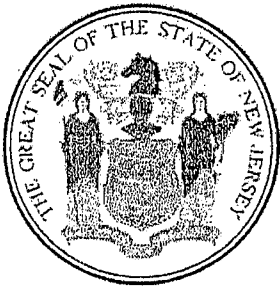
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
GERALDINE A BAILEY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
GERALDINE A BAILEY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JULY 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A368604
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

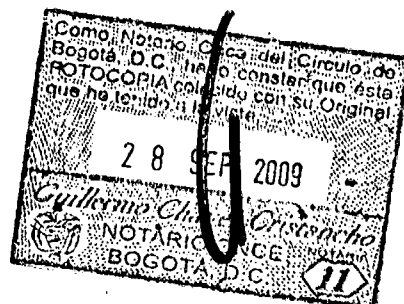


A handwritten signature, likely of R. David Rousseau, written in ink on a horizontal line.

Certificate Number: 1148251010

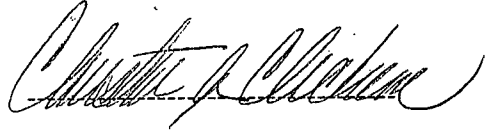
Verify this certificate at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



CERTIFICATION

I certify that **Peter L. Herridge, Power of Attorney of Janssen Pharmaceutica NV**, a corporation existing, duly organized and complying with its corporate purposes in conformity with the laws of **Belgium**, whose home office is located in **Beerse, Belgium**. I further certify that said individual is duly authorized to sign any and all instruments in his capacity as officer of the company and that the purposes for which are within the scope of the objects or activities of said corporation.



Sworn to and subscribed
before me this
18th day of July, 2009



GERALDINE A. BAILEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 1/14/2014

Esta certificación notarial debe ser llenada en su totalidad y legalizarse por
Apostilla
This notarial certification must be filled in completely and be legalized by Apostille



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A-368604 de 13 de julio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a una certificación notarial relacionada con la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA., domiciliada en Beerse, Bélgica.

CERTIFICACIÓN

Yo certifico que Peter L. Herridge, con Poder de Abogado de Janssen Pharmaceutica NV, una sociedad existente, debidamente constituida y cumpliendo con sus objetos corporativos de acuerdo con las leyes de Bélgica, cuya casa matriz está localizada en Beerse, Bélgica. Además certifico que dicho individuo está debidamente autorizado para firmar cualquier y todos los instrumentos en su capacidad como funcionario de la sociedad y que los propósitos para los cuales están dentro del espectro de los objetivos o actividades de dicha sociedad.

Firmado: Firma ilegible

Sello: Juramentado y suscrito ante mí este día 10 de julio de 2009.

Firmado: Geraldine A. Bailey, notario público de Nueva Jersey, comisión termina 1/14/2014.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
 Traductor Intérprete Oficial
 Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

ANEXOS

INVENTORES

1.)

XIA, Mingde ✓

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

2.)

LU, Huajun ✓

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

3.)

LIOTTA, Fina ✓

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

4.)

PAN, Meng ✓

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

5.)

WACHTER, Michael P. ✓

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

6.)

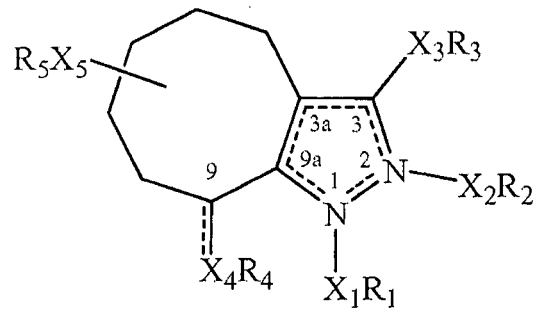
MACIELAG, Mark J.

(8 Seneca Trail, Branchburg, New Jersey 08876, Estados Unidos de América).

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a un compuesto modulador de cannabinoides hexahidro-ciclooctilpirazol de fórmula (I)

5



(I)

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

15

31B

P09-1334F

MODULADORES DE CANNABINOIDES HEXAHIDRO-CICLOOCTIL**PIRAZOL****REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

5

Esta solicitud presente es una solicitud continuación en parte que reclama el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de E.U.A. No. de serie 60/719,884, presentada el 23 de septiembre de 2005, y la Solicitud de Patente de E.U.A. No. de serie 11/525,573, presentada el 22 de septiembre de 2006, que se incorporan en la presente para referencia en su totalidad y para todos los propósitos.

CAMPO DE LA INVENCION

15

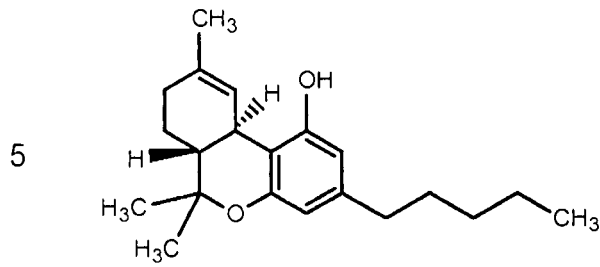
Esta invención se refiere a compuestos moduladores de cannabinoides hexahidro-ciclooctil pirazol (CB) y a un método para usarse en el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor de cannabinoides.

20

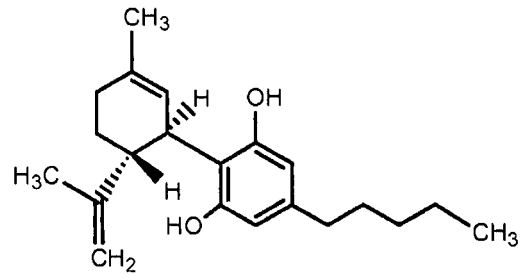
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Antes del descubrimiento de los receptores de cannabinoides CB1 y CB2, el término cannabinoide se usa para describir los componentes

activos biológicamente de *cannabis sativa*, los más abundantes de los cuales son delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol.



THC



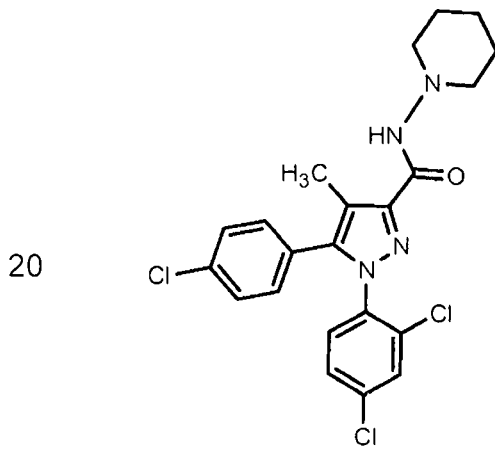
CANNABIDIOL

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

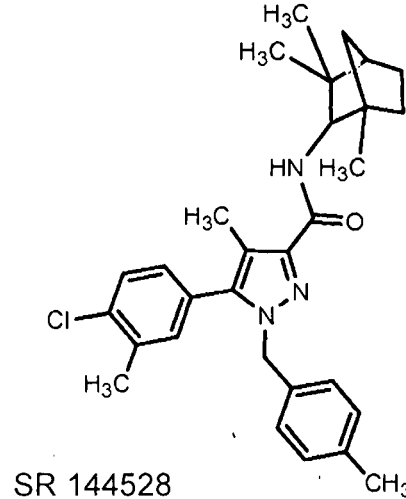
10

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

15



SR 141716



SR 144528

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

Ciertos compuestos (incluyendo SR 141716, SR 144528 y lo similar) que se clasificaron originalmente como antagonistas selectivos ahora se consideran que actúan como “agonistas inversos” más que antagonistas puros. Agonistas inversos tienen la capacidad de disminuir el nivel constitutivo de la activación del receptor en ausencia de un agonista en lugar de solo bloquear la activación inducida por el agonista que se une al receptor. La actividad constitutiva de los receptores de CB tiene implicaciones importantes ya que hay un nivel de señalización continua por CB1 y CB2 aún en ausencia de un agonista. Por ejemplo, SR 141716A incrementa los niveles de proteína de CB1 y sensibiliza células hacia la acción del agonista, de este modo indicando que los agonistas inversos pueden ser otra clase de ligandos usados para modular el sistema endocannabinoide y las rutas de señalización corriente abajo activadas por los receptores de CB.

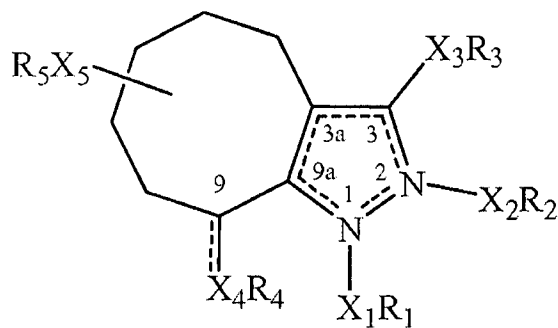
La solicitud PCT WO2006/030124 describe derivados de pirazol como agonistas del receptor de CB1 o CB2.

Avances en la síntesis de ligandos de CB y cannabimiméticos han incrementado el desarrollo de la farmacología del receptor y

proporcionado evidencia para la existencia de sub-tipos del receptor de cannabinoide adicional. Sin embargo, queda una necesidad actual para la identificación y desarrollo de los moduladores de cannabinoides del receptor de CB1 o CB2 para el tratamiento de una variedad de síndromes, trastornos y enfermedades modulados por el receptor de CB.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

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



(I)

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

las líneas de puntos entre las posiciones 2-3 y las posiciones 3a-9a en la fórmula (I) representan sitios para cada uno de los dos enlaces presentes cuando X_1R_1 está presente;

las líneas de puntos entre las posiciones 3-3a y las posiciones 9a-1 en la fórmula (I) representan sitios para cada uno de las dos enlaces presentes cuando X_2R_2 está presente;

la línea de puntos entre la posición 9 y X_4R_4 en la fórmula (I) representa el sitio para un enlace doble;

X_1 está ausente o es alquileo inferior;

X_2 está ausente o es alquileo inferior;

5 en donde solamente uno de X_1R_2 y X_2R_2 está presente;

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

cuando la línea de puntos entre la posición 9 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente o es alquileo inferior;

10 cuando la línea de puntos entre la posición 9 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente;

X_5 está ausente o es alquileo inferior;

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

20 R_2 se selecciona de hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alquil-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más

posiciones por halógeno, aminosulfonilo, alquil-aminosulfonilo inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxilo);

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

cuando la línea de puntos entre la posición 9 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente o es alquileo inferior y R_4 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno
10 opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxilo, oxo, alquilo inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxilo) o halógeno;

cuando la línea de puntos entre la posición 9 y X_4R_4 está
15 presente, X_4 está ausente y R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxilo, oxo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno;

R_5 es ausente, hidroxilo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o
20 alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo;

R_6 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo,

cicloalquilo de C₃-C₁₂ o heterociclilo cada uno es opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, alquil-amino, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo;

R₇ es hidrógeno o alquilo inferior;

R₈ es arilo, cicloalquilo de C₃-C₁₂ o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C₃-C₁₂ o heterociclilo cada uno es opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, alquil-amino, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo;

R₉ es hidrógeno o alquilo inferior;

R₁₀ es arilo, cicloalquilo de C₃-C₁₂ o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C₃-C₁₂ o heterociclilo cada uno es opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, alquil-amino, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, aminosulfonilo, alquil-aminosulfonilo inferior, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo;

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

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

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

15 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_1 está ausente; y R_1 se selecciona de arilo o cicloalquilo de C_3-C_{12} , en donde arilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno.

20 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_1 está ausente; y R_1 es hidrógeno.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de

fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde R_3 es $-C(O)-Z_1(R_6)$, $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ o $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde R_3 es $-C(O)-Z_1(R_6)$; X_3 está ausente, alquileo inferior, alquilideno inferior o $-NH-$; Z_1 está ausente o es alquilo; y, R_6 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, alquil-amino, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde R_3 es $-C(O)-Z_1(R_6)$; X_3 está ausente; Z_1 está ausente; y, R_6 es heterociclilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde R_3 es $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; R_7 es hidrógeno o alquilo inferior; Z_2 está ausente o es alquilo; y, R_8 es arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alcoxi.

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

en donde R_3 es $-\text{SO}_2\text{-NH-Z}_2(\text{R}_8)$; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; Z_2 está ausente o alquilo; y, R_8 es opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alcoxi.

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

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de
 fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo
 en donde R_3 es $-\text{C(O)-NH-Z}_3(\text{R}_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente, $-\text{NH-}$ o
 20 alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más
 posiciones por halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi o
 carbonilalcoxi); y, R_{10} es arilo, cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ o heterociclilo cada uno
 es opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, amino,

aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, arilo o heterociclilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de
 5 fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente o es alquilo; y, R_{10} es cicloalquilo de C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior),
 10 alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, arilo o heterociclilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de
 fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente o es alquilo; y, R_{10} es cicloalquilo de C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o
 15 más de alquilo o carbonilalcoxi.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de
 fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente, $-NH-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más
 20 posiciones por halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi o carbonilalcoxi); y, R_{10} es arilo opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi,

carboxi, carbonilalcoxi, arilo o heterociclilo.

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

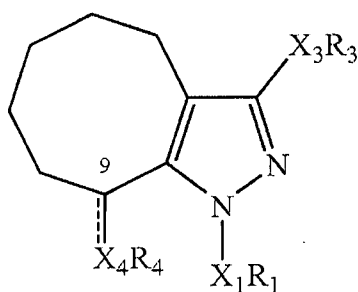
Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi o carbonilalcoxi); y, R_{10} es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilos.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde la línea de puntos entre la posición 9 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente o es alquilenio inferior; y, R_4 es hidrógeno o arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde la línea de puntos entre la posición 9 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente y R_4 es CH -arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno.

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

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



10

(Ia)

o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde X_1 está ausente; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; cuando la línea de puntos entre la posición 9 y X_4R_4 está ausente; X_4 está ausente o es alquileo inferior y R_4 es hidrógeno o arilo opcionalmente
15 sustituido en una o más posiciones por halógeno; cuando la línea de puntos entre la posición 9 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente y R_4 es CH-arilo, en donde arilo se sustituye opcionalmente en una o más posiciones con halógeno; R_1 se selecciona de hidrógeno, arilo o cicloalquilo de C_3-C_{12} , en donde arilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por
20 halógeno; R_3 es $-C(O)-Z_1(R_6)$, $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ o $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; R_6 es heterociclilo; R_8 es arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alcoxi; R_{10} es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} cada uno es opcionalmente sustituido con uno o más de

halógeno, alquilo o carbonilalcoxi; Z_1 está ausente; Z_2 es alquilo; y Z_3 está ausente, -NH- o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior).

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de
 5 fórmula (Ia) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde X_1 está ausente; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; cuando la línea de puntos entre la posición 9 y X_4R_4 está ausente; X_4 está ausente o es alquileno inferior y R_4 es hidrógeno o arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno; cuando la línea de puntos entre la posición 9 y
 10 X_4R_4 está presente, X_4 está ausente y R_4 es CH-arilo, en donde arilo se sustituye opcionalmente en una o más posiciones con halógeno; R_1 se selecciona de hidrógeno o arilo, en donde arilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno; R_3 es $-\text{SO}_2\text{-NH-Z}_2(\text{R}_8)$ o $-\text{C}(\text{O})\text{-NH-Z}_3(\text{R}_{10})$; R_8 es arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por
 15 alcoxi; R_{10} es arilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo o carbonilalcoxi; Z_2 es alquilo; y Z_3 está ausente o es alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior).

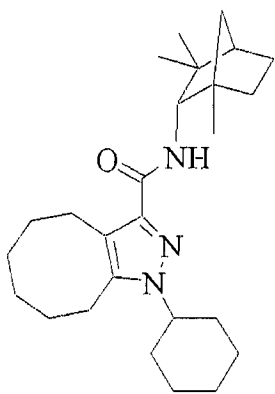
Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de
 20 fórmula (Ia) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X_1R_1 , X_3R_3 y X_4R_4 se seleccionan independientemente de:

	Comp	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₄ R ₄
	1	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H
	2	Ciclohexilo	C(O)NH-CH ₂ -adamantan-1-ilo	H
	3	ciclopentilo	C(O)NH-CH ₂ -adamantan-1-ilo	H
	4	ciclohexilo	C(O)NH-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H
5	5	ciclopentilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	H
	6	ciclohexilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	H
	7	ciclopentilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H
	8	ciclobutilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H
	9	ciclobutilo	C(O)NH-CH ₂ -adamantan-1-ilo	H
10	10	ciclobutilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	H
	11	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NHNH-(2,4-Cl ₂)-fenilo	(E)-4-F-bencilideno
	12	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenilo)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
	13	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(piridin-2-il)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
	14	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)-piperidin-1-ilo	(E)-4-F-bencilideno
15	15	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenilo)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
	16	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
	17	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
	18	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo	(E)-4-F-bencilideno
	19	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-F-bencilideno
20	20	H	(E)-(CH ₂) ₂ SO ₂ NH-CH(4-OCH ₃ -fenilo)-(S)-CH ₃	3-Cl-bencilo
	21	H	(E)-(CH ₂) ₂ SO ₂ NH-CH(fenilo)-(S)-CH ₃	3-Cl-bencilo
	22	H	C(O)NH-CH-[(R)-fenilo]-CH ₂ OH	(S*)-3-Cl-bencilo

	Comp	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₄ R ₄
	23	H	C(O)NH-CH-[(R)-fenilo]-CH ₂ OH	(R*)-3-Cl-bencilo
	24	H	C(O)NH-CH-[(S)-fenilo]-CH ₂ OH	(R*)-3-Cl-bencilo
	25	H	C(O)NH-CH-[(S)-fenilo]-CH ₂ OH	(S*)-3-Cl-bencilo
5	26	H	C(O)NH-CH-[(R)-fenilo]-CH ₂ OCH ₃	(S*)-3-Cl-bencilo
	27	H	C(O)NH-CH-[(R)-fenilo]-CH ₂ OCH ₃	(R*)-3-Cl-bencilo
	28	H	C(O)NH-CH(fenilo)-(R)-CH ₃	(E)-3-Cl-bencilideno
	29	H	C(O)NH-CH(fenilo)-(S)-CH ₃	(E)-3-Cl-bencilideno
	30	H	C(O)NH-CH(fenilo)-(S)-CH ₂ OCH ₃	(E)-3-Cl-bencilideno
10	31	H	C(O)NH-CH(fenilo)-(S)-CH ₂ OCH ₃	(E)-3-Cl-bencilideno

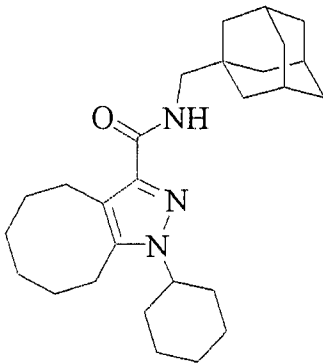
Los compuestos de fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen aquellos seleccionados de:

15

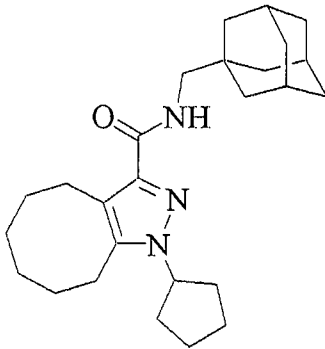


20

comp 1

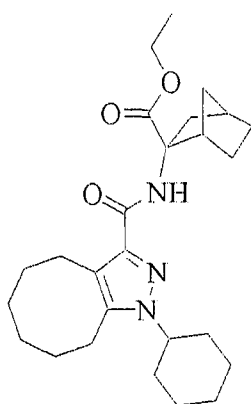


comp 2

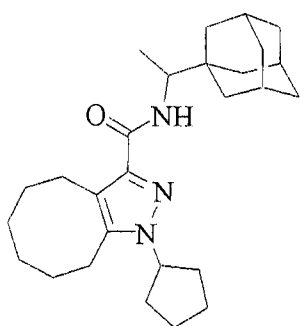


comp 3

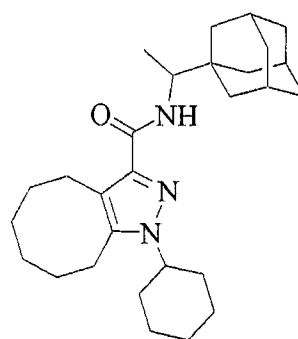
5



comp 4

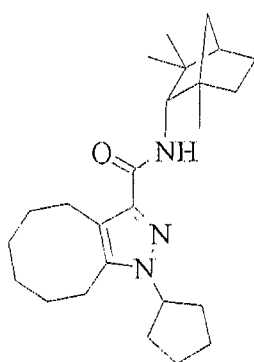


comp 5

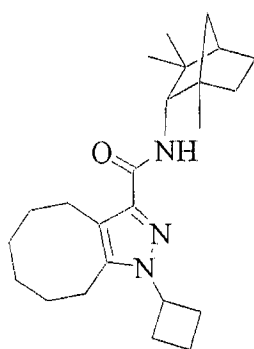


comp 6

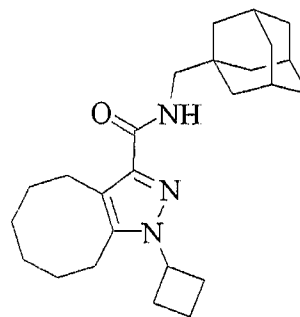
10



comp 7

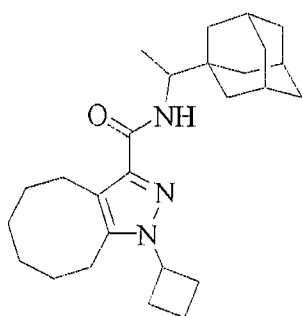


comp 8

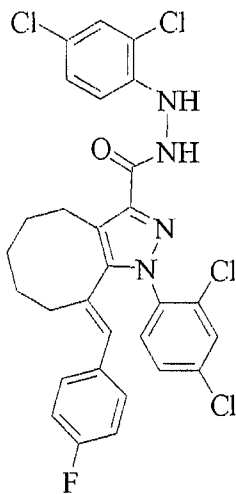


comp 9

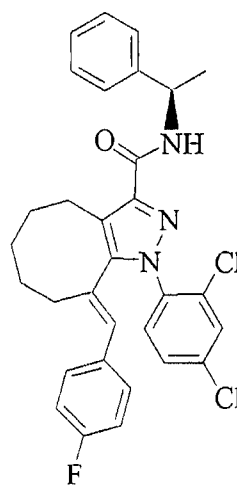
15



comp 10

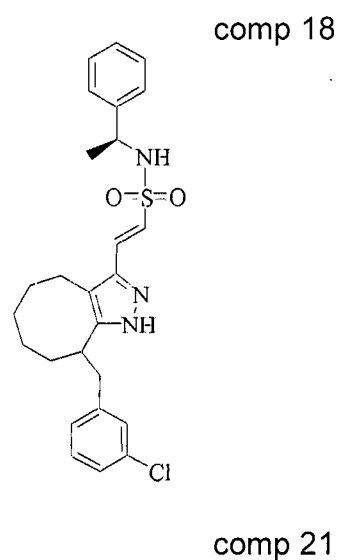
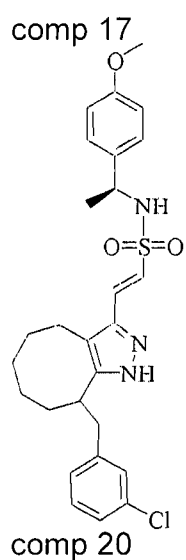
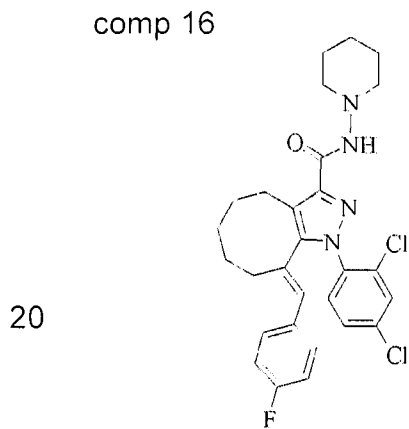
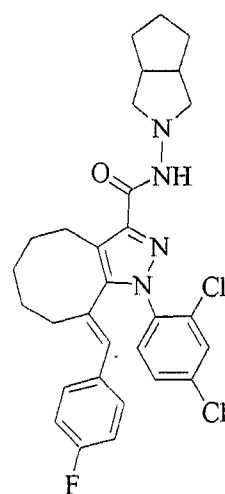
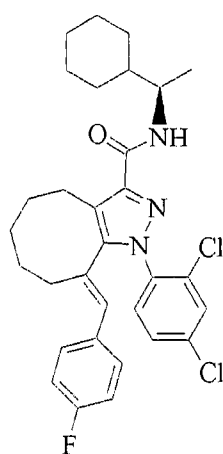
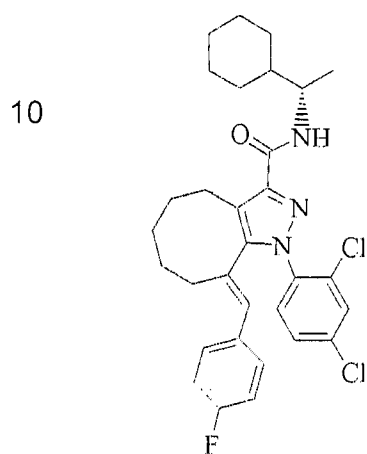
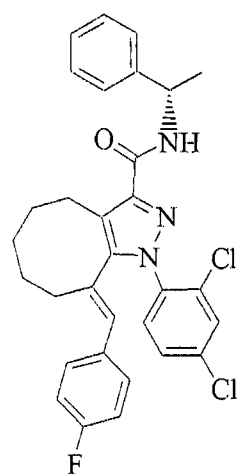
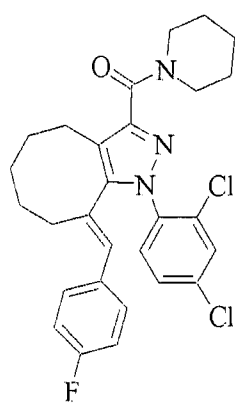
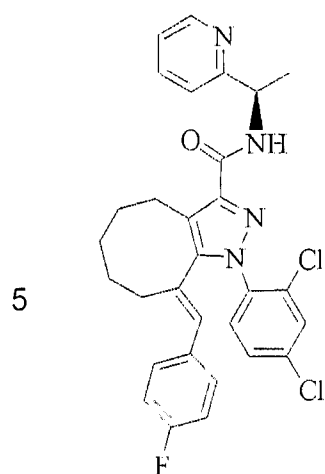


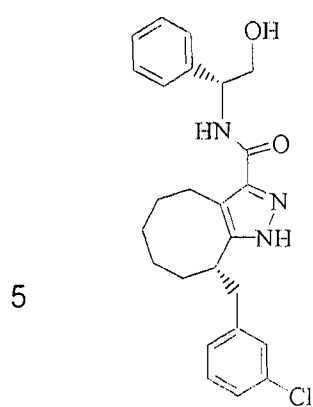
comp 11



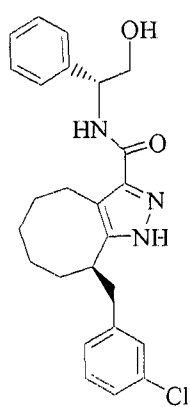
comp 12

20

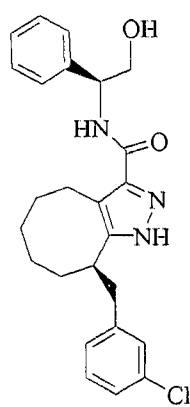




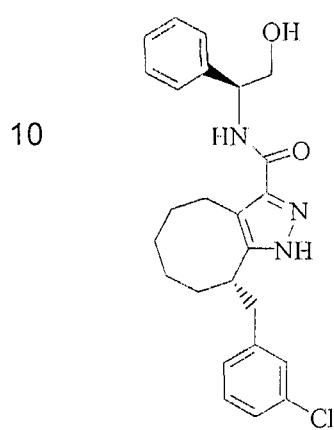
comp 22



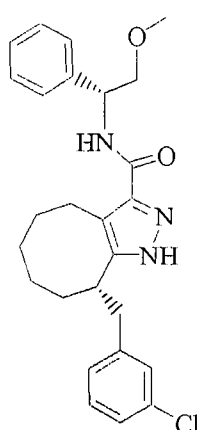
comp 23



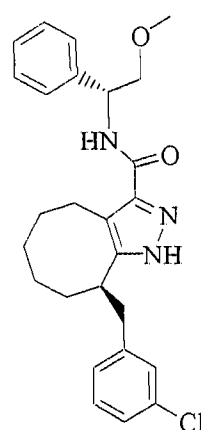
comp 24



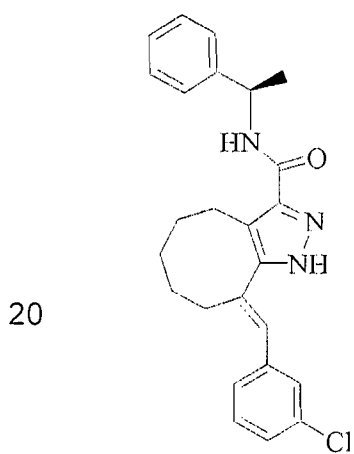
15 comp 25



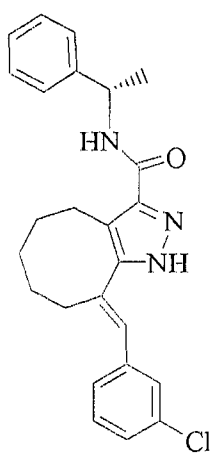
comp 26



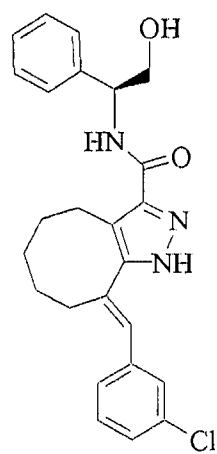
comp 27



comp 28

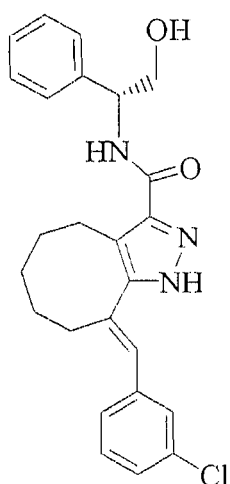


comp 29



comp 30

5



comp 31

10

Definiciones

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

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

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

El término "alquilenos" significa un grupo de enlazamiento de hidrocarburo monovalente de cadena ramificada o recta saturada de hasta 10 átomos de carbono, con lo cual el grupo de enlazamiento se deriva por la

remoción de un átomo de hidrógeno cada uno de dos átomos de carbono. Alquileno típicamente incluye, pero no se limita a, metileno, etileno, propileno, isopropileno, n-butileno, t-butileno, pentileno, hexileno, heptileno y lo similar. El término "alquileno inferior" significa un grupo de enlazamiento alquileno de hasta 4 átomos de carbono. El punto de unión puede ser en cualquier átomo de carbono de alquileno o alquileno inferior y, cuando está sustituido adicionalmente, variables de sustituyente se pueden colocar en cualquier átomo de carbono.

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

El término "alcoxi" significa un radical alquilo, alquileno o alquilideno de hasta 10 átomos de carbono unidos vía un átomo de oxígeno,

con lo cual el punto de unión se forma mediante la remoción del átomo de hidrógeno de un sustituyente hidróxido en un radical de origen.

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

El término "cicloalquilo" significa un radical de sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, policíclico o con puente insaturado parcialmente o saturado o grupo de enlazamiento. Un anillo de 3 a 20 átomos de carbono se puede designar por cicloalquilo de C₃₋₂₀; un anillo de 3 a 12 átomos de carbono se puede designar como cicloalquilo de C₃₋₁₂, un anillo de 3 a 8 átomos de carbono se puede designar como cicloalquilo de C₃₋₈ y lo similar.

Cicloalquilo normalmente incluye, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, indanilo, indenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalenilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidro-benzociclooctenilo, fluorenilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octenilo, biciclo[3.2.1]octenilo, adamantanilo, octahidro-4,7-metano-1H-indenilo, octahidro-2,5-metano-pentalenilo (también referido como hexahidro-2,5-metano-pentalenilo) y lo similar. Cuando se sustituye adicionalmente, variables de sustituyente se pueden colocar en cualquier

átomo de carbono del anillo.

El término "heterociclilo" significa un radical de sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, policíclico o con puente insaturado o insaturado parcialmente, saturado o grupo de enlazamiento, en donde al menos un

5 átomo de carbono del anillo se ha reemplazado con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S. Un sistema de anillo heterociclilo incluye además un sistema de anillo que tiene hasta 4 miembros de anillo de átomo de nitrógeno o un sistema de anillo que tiene de 0 a 3

10 miembros de anillo de átomo de nitrógeno y 1 miembro de anillo de átomo de oxígeno o azufre. Cuando sea permisible por valencias disponibles, hasta dos miembros de anillo adyacentes pueden ser un heteroátomo, en donde un heteroátomo es nitrógeno y el otro se selecciona de N, O o S. Un radical heterociclilo se deriva por la remoción de un átomo de hidrógeno de un carbono sencillo o átomo del anillo de nitrógeno. Un grupo de enlazamiento de

15 heterociclilo se deriva mediante la remoción de los dos átomos de hidrógeno cada uno de cualquiera de los átomos de anillo de carbono o nitrógeno.

Heterociclilo típicamente incluye, pero no se limita a, furilo, tienilo, 2H-pirrol, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2-imidazolinilo (también referido como 4,5-

20 dihidro-1H-imidazolilo), imidazolinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, 2H-pirano, 4H-pirano, piridinilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, azepanilo,

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

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

El término "amino" se refiere a un radical de la fórmula —NH_2 .

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

El término "aminosulfonilo" significa un radical de la fórmula —

SO₂NH₂.

El término "arilalcoxi" significa un radical de la fórmula –O–alquilo-arilo.

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

5 El término "carbamoilo" significa un radical de la fórmula –C(O)NH₂.

El término "carbamoilalquilo" significa un radical de la fórmula –C(O)NH–alquilo o –C(O)N(alquilo)₂.

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

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

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

15 El término "alquil-amino inferior" significa un radical de la fórmula –NH–alquilo o –N(alquilo)₂.

El término "alquil-aminosulfonilo inferior" significa un radical de la fórmula –SO₂NH–alquilo o SO₂N(alquilo)₂.

20 El término "alquil-sulfonilo inferior" significa un radical de la fórmula –SO₂–alquilo o –C(O)N(alquilo)₂.

El término "sustituido" significa uno o más átomos de hidrógeno en una molécula central que se han reemplazado con uno o más radicales o grupos de enlazamiento, en donde el grupo de enlazamiento, mediante la

definición también se sustituye adicionalmente. La capacidad de un radical particular o grupo de enlazamiento para reemplazar un átomo de hidrógeno se espera óptimamente por una persona con experiencia en la técnica para resultar en una molécula central estable químicamente.

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

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

Formas farmacéuticas

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

- 20 Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse al mezclar una solución del compuesto de acuerdo a la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido

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, sales farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden

5 incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. De este modo, sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen lo siguiente: acetato, bencenosulfonato, benzoato,

10 bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, camsilato (canforsulfonato), carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, di-clorhidrato, 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 convertibles fácilmente *in vivo* en un compuesto activo.

20 De esta manera, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administración" debe incluir los medios para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad descritos aquí con un compuesto específicamente descrito o un

compuesto, o profármaco o metabolito del mismo, que obviamente puede ser incluido dentro del alcance de la invención aunque no se describe específicamente para ciertos de los compuestos presentes.

El término "profármaco" significa una forma farmacéuticamente
5 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
10 activo del compuesto que contribuye a la actividad biológica terapéutica después de llegar a ser disponible *in vivo* (es decir, como un metabolito). Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen en, por ejemplo, "Design of Prodrugs". Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

15 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 llegar a ser disponible *in vivo*.

20 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 de girar el plano de luz polarizada (estereoisómeros).

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

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

El término "isómero geométrico" se refiere a isómeros que difieren en la orientación de átomos sustituyentes en relación con un enlace

doble carbono-carbono, con un anillo cicloalquilo o con un sistema bicíclico con puente. Átomos sustituyentes (diferentes de H) en cada lado de un enlace doble carbono-carbono puede estar en una configuración E o Z. En la configuración "E" (lado opuesto) o configuración "silla", los sustituyentes están en lados opuestos en relación con el enlace doble carbono-carbono; en la configuración "Z" (mismo lado) o configuración "lancha", los sustituyentes están orientados en el mismo lado en relación al enlace doble carbono-carbono. Átomos sustituyentes (diferentes de H) unidos a un anillo carbocíclico pueden estar en una configuración cis o trans. En la configuración "cis", los sustituyentes están en el mismo lado en relación con el plano del anillo; en la configuración "trans", los sustituyentes están en lados opuestos en relación con el plano del anillo. Compuestos que tienen una mezcla de especies "cis" y "trans" se designan "cis/trans". Átomos sustituyentes (diferentes de H) unidos a un sistema bicíclico con puente pueden estar en una configuración "endo" o "exo". En la configuración "endo", los sustituyentes unidos a un punto de puente (no una cabeza de puente) hacia el más grande de los dos puentes restantes; en la configuración "exo", los sustituyentes unidos a un punto de puente hacia el más pequeño de los dos puentes restantes.

20 Se debe entender que los varios estereoisómeros de sustituyentes, isómeros geométricos y mezclas de los mismos usados para preparar compuestos de la presente invención que son comercialmente disponibles, se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de inicio

comercialmente disponibles o se pueden preparar como mezclas isoméricas y después se obtienen como isómeros resueltos usando técnicas bien conocidas por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica.

5 Los descriptores isoméricos "R", "S", "S*", "R*", "E", "Z", "cis", "trans", "exo" y "endo" se usan como se describe aquí para indicar configuración o configuraciones de átomo relativas a una molécula núcleo y se destinan a ser usados como se define en la literatura (Recomendaciones IUPAC para Estereoquímica Fundamental (Sección E), Pure Appl. Chem. 1976, 45:13-30).

10 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como isómeros individuales por síntesis isómero-específica o resueltos a partir de una mezcla isomérica. Técnicas de resolución convencional incluyen la formación de la base libre de cada isómero de un par de isómeros usando una sal ópticamente activa (seguido por cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), formación de un éster o amida de cada uno de los isómeros
15 de un par isomérico (seguido por separación cromatográfica y remoción del auxiliar quiral) o resolver una mezcla isomérica de un material de inicio o un producto final usando TLC preparativa (cromatografía de capa fina) o una columna de HPLC quiral.

20 Además, compuestos de la presente invención pueden tener uno o más polimorfos o formas cristalinas amorfas y como tal se destinan a ser incluidos en el alcance de la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes

orgánicos comunes, y tales se destinan a ser incluidos dentro del alcance de esta invención.

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

Uso terapéutico

Receptores de cannabinoides de CB1 y CB2 pertenecen a la
15 familia del receptor de proteína G-acoplada (GPCR), una super-familia del receptor con un patrón distintivo de siete dominios de transmembrana, que inhibe canales de calcio tipo N y/o ciclase de adenilato para inhibir canales de calcio tipo Q. Receptores de CB1 están presentes en el CNS, expresados predominantemente en regiones cerebrales asociadas con memoria y
20 movimiento tal como el hipocampo (almacenamiento de memoria), cerebelo (coordinación de función motora, postura y balance), ganglios basales (control de movimiento), hipotálamo (regulación térmica, liberación neuroendócrina, apetito), médula espinal (nocicepción), corteza cerebral (vómito) y regiones

periféricas tal como órganos linfoides (células mediadas e inmunidad innata), células del músculo liso vascular (presión sanguínea), tracto gastrointestinal (anti-inflamatorio innato en el tracto y en el esófago, duodeno, yeyuno, íleo y colon, que controla la motilidad esofágica y gastrointestinal), células del
 5 músculo liso del pulmón (broncodilatación), cuerpo ciliar del ojo (presión intraocular).

Receptores de CB2 parecen ser expresados primariamente periféricamente en el tejido linfoides (células mediadas e inmunidad innata), terminales del nervio periférico (sistema nervioso periférico), células inmunes
 10 del bazo (modulación del sistema inmune) y retina (presión intraocular). ARNm de CB2 se encuentra en CNS en células de gránulo cerebelar (que coordinan la función motora). Evidencia farmacológica y fisiológica también sugiere que estos pueden ser otros subtipos del receptor de cannabinoides que aún se tienen que clonar y caracterizar.

15 Cuando la activación o inhibición de un receptor de CB parece mediar varios síndromes, trastornos o enfermedades, áreas potenciales de aplicación clínica incluyen, pero no se limitan a, control de apetito, regulación del metabolismo, diabetes, reducción de presión intraocular asociada con glaucoma, tratamiento de trastornos sociales y de humor, tratamiento de
 20 trastornos relacionados con ataques, tratamiento de trastornos de abuso de sustancias, mejora de aprendizaje, cognición y memoria, control de contracción de órgano y espasmo muscular, tratamiento de trastornos del intestino, tratamiento de trastornos respiratorios, tratamiento de actividad

locomotora o trastornos de movimiento, tratamiento de trastornos inmunes e inflamación, regulación del crecimiento celular, uso en el manejo de dolor, uso como un agente neuroprotector y lo similar.

De esta manera, moduladores del receptor de cannabinoides, 5 incluyendo los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) de la presente invención, son útiles para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor de cannabinoides, que incluye, pero no se limita a, control de apetito, regulación del metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma, dolor, trastornos 10 sociales y de humor, trastornos relacionados con ataques, trastornos de abuso de sustancias, aprendizaje, trastornos de cognición y/o memoria, trastornos del intestino, trastornos respiratorios, trastornos de actividad locomotora, trastornos de movimiento, trastornos inmunes o trastornos de inflamación, control de contracción de órgano y espasmo muscular, mejora de 15 aprendizaje, cognición y/o memoria, regulación de crecimiento celular, proveer neuroprotección y lo similar.

La presente invención está dirigida a un método para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor de cannabinoides, en un sujeto en 20 necesidad del mismo que comprende la etapa de administración al sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

La presente invención está dirigida a un método para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o

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

5 La presente invención está dirigida a un método para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor de cannabinoides en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar al sujeto un producto y/o terapia de combinación que comprende una cantidad efectiva de
10 un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico.

 La presente invención está dirigida a un método para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor de cannabinoides en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar al sujeto un
15 producto y/o terapia de combinación que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (Ia) y un agente terapéutico.

 Agentes terapéuticos contemplados para el uso en un producto y/o terapias de combinación de la presente invención incluyen un agente anti-convulsivo o un agente anticonceptivo. Los agentes anti-convulsivos incluyen,
20 y no se limitan a, topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valpróico, lamotrigina, gabapentina, fenitoina y lo similar y mezclas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los agentes anticonceptivos incluyen, y no se limitan a, tales como anticonceptivos de progestina

solamente y anticonceptivos que incluyen un componente de progestina y un componente de estrógeno. La invención además incluye una composición farmacéutica en donde el anticonceptivo es un anticonceptivo oral, y en donde el anticonceptivo opcionalmente incluye un componente de ácido fólico.

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

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

 La presente invención también está dirigida a un método para el
20 tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor de CB en un sujeto en necesidad del mismo en donde el síndrome, trastorno o enfermedad se relaciona con el apetito, metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma,

trastornos sociales y de humor, ataques, abuso de sustancias, aprendizaje, cognición o memoria, contracción de órgano o espasmo muscular, trastornos del intestino, trastornos respiratorios, actividad locomotora o trastornos de movimiento, trastornos inmunes y de inflamación, crecimiento celular no regulado, manejo de dolor, neuroprotección y lo similar.

Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para el uso como un modulador del receptor de CB incluye un compuesto que tiene una constante de inhibición media (IC₅₀) para actividad de unión del receptor de CB de entre aproximadamente 50 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 25 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 15 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 1 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 0.1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para el uso como un modulador del receptor de CB de la invención incluye un compuesto que tiene una IC₅₀ del agonista de CB1 para actividad de unión del agonista de CB1 de

entre aproximadamente 50 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre
 aproximadamente 25 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre
 aproximadamente 15 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre
 aproximadamente 10 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre
 5 aproximadamente 1 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente
 800 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 200 nM a
 aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 100 nM a
 aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 80 nM a
 aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 20 nM a
 10 aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 nM a
 aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 0.1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para el uso como un
 modulador del receptor de CB de la invención incluye un compuesto que tiene
 una IC_{50} del antagonista de CB1 para la actividad de unión del antagonista de
 15 CB1 de entre aproximadamente 50 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre
 aproximadamente 25 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre
 aproximadamente 15 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre
 aproximadamente 10 μM a aproximadamente 0.01 nM, entre
 aproximadamente 1 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente
 20 800 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 200 nM a
 aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 100 nM a
 aproximadamente 0.01 nM, entre aproximadamente 80 nM a

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

Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para el uso como un modulator del receptor de CB de la invención incluye un compuesto que tiene una IC_{50} de agonista inverso de CB1 para la 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 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 aproximadamente 0.01 nM; o aproximadamente 0.1 nM.

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

5 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 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

10 800 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

15 aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 0.1 nM.

El término "receptor de cannabinoides" se refiere a cualquiera de los subtipos conocidos o desconocidos hasta este momento de la clase de receptores de cannabinoides que se pueden unir por un compuesto modulador de cannabinoides de la presente invención, en particular, un

20 receptor de cannabinoides 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 del receptor de CB.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor de CB en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la

5 etapa de administración al sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención o composición del mismo, en donde el receptor de cannabinoides es un receptor de CB1 o CB2, y, el compuesto es un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

La presente invención incluye un método para el tratamiento,

10 mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor de CB en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con un agente terapéutico tal como un agente anti-convulsivo o anticonceptivo o composición

15 del mismo, en donde el receptor de cannabinoides es un receptor de CB1 o CB2, y, el compuesto es un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

Se debe entender que agentes anticonceptivos adecuados para el uso en un producto y/o terapia de combinación no se limitan a

20 anticonceptivos orales, sino también incluyen otros anticonceptivos comúnmente disponibles tal como aquellos que se administran transdérmicamente, mediante la inyección o vía un implante.

Excepto cuando se especifica adicionalmente, "producto y/o

terapia de combinación" significa una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Las dosificaciones del compuesto de fórmula (I) o (Ia) y uno o más agentes terapéuticos se ajustan cuando se combinan para

5 lograr una cantidad efectiva.

El término "sujeto" como se usa aquí, se refiere a un paciente, que puede ser un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento y está en riesgo de (o susceptible a) desarrollar un síndrome, trastorno o

10 enfermedad mediado por el receptor de CB.

El término "administración" se puede interpretar de acuerdo con los métodos de la presente invención. Dichos métodos incluyen la administración terapéuticamente o profilácticamente de una cantidad efectiva de una composición o medicamento de la presente invención en diferentes

15 tiempos durante el curso de una terapia o concurrentemente como un producto en una forma de combinación.

Administración profiláctica puede ocurrir antes de la manifestación de síntomas característicos de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor de CB de tal manera que el síndrome,

20 trastorno o enfermedad es tratada, mejorado, prevenido o de otra manera retardada en su progresión. Los métodos de la presente invención además se entiende que incluyen todos los regímenes de tratamiento terapéuticos o profilácticos usados por aquellos de experiencia en la técnica.

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

Cuando la presente invención está dirigida a la administración de una combinación de un compuesto de fórmula (I) y un agente anti-convulsivo
10 o anticonceptivo, el término "cantidad efectiva" significa la cantidad de la combinación de agentes tomados juntos de modo que el efecto combinado produzca la respuesta biológica o medica deseada.

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

Por ejemplo, la cantidad efectiva de un producto y/o terapia de
20 combinación que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) y topiramato puede ser la cantidad del compuesto de fórmula (I) y la cantidad de topiramato que cuando se toman juntas o consecutivamente tienen un efecto combinado que es efectivo. Además, será reconocido por una persona

con experiencia en la técnica que en el caso de producto y/o terapia de combinación con una cantidad efectiva, como en el ejemplo anterior, la cantidad del compuesto de fórmula (I) y/o la cantidad de anti-convulsivo (por ejemplo, topiramato) individualmente puede o no ser efectiva.

5 En donde la presente invención está dirigida a la administración de un producto y/o terapia de combinación, el compuesto presente y el agente anti-convulsivo o anticonceptivo se puede co-administrar por cualquiera de los medios adecuados, simultáneamente, consecutivamente o en una composición farmacéutica sencilla. Cuando el o los compuestos presentes y
10 los componentes del agente anti-convulsivo o anticonceptivo se administran de manera separada, el número de dosificaciones de cada uno de los compuestos proporcionados por día, no necesariamente pueden ser los mismos, por ejemplo, cuando un compuesto tiene una duración mayor de actividad, y por lo tanto, será administrado menos frecuentemente.

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

20 Ejemplos adecuados de métodos de administración son oralmente, intravenosamente (iv), intramuscular (im), y subcutánea (sc). Compuestos también se pueden administrar directamente al sistema nervioso incluyendo, pero sin limitarse a rutas intracerebral, intraventricular,

intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o peri-espinal de administración por medio del suministro vía agujas y/o catéteres intracraneales o intravertebrales con o sin dispositivos de bomba.

El o los compuestos de fórmula (I) y el o los agentes anti-convulsivos o anticonceptivos se pueden administrar de acuerdo con regímenes simultáneos o de alternación, en los mismos o diferentes tiempos durante el curso de la terapia, concurrentemente en formas divididas o sencillas.

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

El término "síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el 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 exista inconformidad o disminución de expectativa de vida para el organismo.

Síndromes, trastornos o enfermedades mediados por el receptor de CB pueden ocurrir tanto en animales como en humanos e incluyen síndromes, trastornos o enfermedades asociados con apetito, metabolismo,

diabetes, obesidad, presión intraocular asociada con glaucoma, social, de humor, ataque, abuso de sustancias, aprendizaje, cognición, memoria, contracción de órgano, espasmo muscular, intestino, respiratorio, actividad locomotora, movimiento, inmune, inflamación, crecimiento celular, dolor o

5 neurodegenerativo.

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

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con

10 obesidad, incluyen obesidad como un resultado de síndrome, trastorno o enfermedad genéticos, dieta, volumen de ingesta de alimento, metabólico, trastorno o enfermedad hipotalámica, edad, actividad reducida, distribución de masa adiposa anormal, distribución de compartimento adiposo anormal y lo similar.

15 Síndromes, trastornos y 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 de aminotransferasa de alanina anormal,

20 inflamación, aterosclerosis y lo similar.

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

y lo similar.

Diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina) es un trastorno metabólico (es decir, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo) en el cual la desregulación de glucosa y resistencia a la insulina resulta en complicaciones médicas a largo plazo, crónicas tanto para adolescentes como adultos que afectan los ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos y pueden conducir a ceguera, enfermedad renal de etapa final, infarto al miocardio o amputación de una extremidad y lo similar. Desregulación de glucosa incluye la incapacidad para producir suficiente insulina (secreción de insulina anormal) y la incapacidad de usar efectivamente insulina (resistencia a la acción de insulina en órganos y tejidos objetivos). Individuos que padecen de diabetes mellitus Tipo II tienen una deficiencia de insulina relativa. Esto es, en dichos individuos, los niveles de insulina de plasma son normales a altos en términos absolutos, aunque estos son menores que los predichos para el nivel de glucosa de plasma que está presente.

Diabetes mellitus tipo II se caracteriza por los siguientes signos o síntomas clínicos: concentración de glucosa en plasma elevada persistentemente o hiperglicemia; poliuria; polidipsia y/o polifagia; complicaciones microvasculares crónicas tal como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares tal como hiperlipidemia e hipertensión. Estas complicaciones micro y macro-vasculares pueden conducir a ceguera, enfermedad renal de etapa final, amputación de una

extremidad e infarto al miocardio.

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

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con humor o sociales, incluyen depresión, ansiedad, psicosis, trastornos afectivos sociales o trastornos cognitivos y lo similar.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con abuso de sustancias incluyendo abuso de fármacos, abstinencia de fármacos, abuso de alcohol, abstinencia de alcohol, abstinencia de nicotina, abuso de cocaína, abstinencia de cocaína, abuso de heroína, abstinencia de heroína y lo similar.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con aprendizaje, cognición o memoria incluyen pérdida de memoria o discapacidad como un resultado de edad, enfermedad, efectos secundarios de medicaciones (eventos adversos) y lo similar.

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

Síndromes, trastornos o enfermedades de actividad locomotora y de movimiento incluyen apoplejía, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, epilepsia y lo similar.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con intestino incluyen trastornos asociados con dismotilidad intestinal (ya sea acompañados por dolor, diarrea o con o sin constipación), síndrome del intestino irritable (y otras formas de dismotilidad intestinal y lo similar),
5 enfermedades inflamatorias del intestino (tal como colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y lo similar) y enfermedad celiaca.

Un ejemplo de la invención incluye síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el intestino asociados con la inflamación, con o sin dolor, tal como enfermedad inflamatoria del intestino, motilidad
10 trastornada del intestino asociada con inflamación que surge de la cirugía, lesión traumática, o cualquier secuela que resulta de lesión traumática, inflamación intraperitoneal, neumonía basal, infarto al miocardio, disturbios metabólicos o cualquiera de las combinaciones de los mismos.

Un ejemplo de síndromes, trastornos, o enfermedades
15 relacionados con el intestino de la invención asociados con inflamación, con o sin dolor, incluyen enfermedades inflamatorias del intestino tal como colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn o enfermedad celiaca. Motilidad trastornada del intestino asociada con inflamación que surge de la cirugía incluye cirugía abdominal, cirugía de trasplante, rechazo de intestino, cirugía ortopédica,
20 cirugía cardiovascular o cirugía ginecológica. Lesión traumática incluye caídas, accidente de auto o agresiones personales. Secuelas que resultan de lesiones traumáticas incluyen fracturas de extremidades, fracturas de costillas, fracturas de la espina, lesiones torácicas, isquemia o hecatombe

retroperitoneal. Inflamación intraperitoneal incluye sepsis intra-abdominal, apendicitis aguda, colecistitis, pancreatitis o cólico uretérico.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con sistema respiratorio incluyen trastorno obstructivo pulmonar crónico, enfisema, asma, 5 bronquitis y lo similar.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con inflamación o inmunes incluyen alergia, artritis reumatoide, dermatitis, enfermedad auto-inmune, inmunodeficiencia, dolor neuropático crónico y lo similar.

10 Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con crecimiento celular incluyen proliferación celular de mamífero no regulada, proliferación celular de cáncer de mama, proliferación celular de cáncer de próstata y lo similar.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con dolor, 15 incluyen dolor mediado por la trayectoria central y periférica, dolor óseo y de articulaciones, dolor asociado con migraña, dolor de cabeza, dolor por cáncer, retortijón menstrual, dolor de parto y lo similar.

Síndromes, trastornos o enfermedades neurodegenerativos incluyen enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, epilepsia, isquemia o 20 lesión bioquímica secundaria colateral a lesión cerebral o de cabeza traumática, inflamación cerebral, lesión del ojo o apoplejía y lo similar.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado

por el agonista del receptor de cannabinoides en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de administración al sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de agonista de cannabinoides de la presente invención o composición del mismo.

- 5 La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista del receptor de cannabinoides en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de agonista de cannabinoides de la presente invención en
- 10 un producto y/o terapia de combinación con un anti-convulsivo o composición del mismo.

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

- La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado
- 20 por el agonista inverso del receptor de cannabinoides en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de agonista inverso de cannabinoides de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con un anti-

convulsivo o composición del mismo.

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

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

15 La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el antagonista del receptor de cannabinoides en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de antagonista de cannabinoides de la presente
20 invención en un producto y/o terapia de combinación con un anti-convulsivo o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado

por el antagonista del receptor de cannabinoides en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de antagonista de cannabinoides de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con uno o más anticonceptivos o composición del mismo.

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

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

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

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

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

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

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

relacionado con el metabolismo o relacionado con la obesidad relacionada con el apetito mediado por el agonista inverso del receptor de CB1 en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de agonista inverso de CB1 de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con un anti-convulsivo o composición del mismo.

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

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

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con la obesidad incluyen obesidad como un resultado de un síndrome, trastorno o enfermedad genéticos, de dieta, volumen de ingesta de alimento, metabólico, enfermedad o trastorno hipotalámico, edad, actividad reducida, distribución de masa adiposa anormal, distribución de compartimento adiposo anormal y lo similar.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas 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 de aminotransferasa de alanina anormales, inflamación, aterosclerosis y lo similar.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el antagonista del receptor de CB1 en un sujeto en necesidad del mismo 10 que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de antagonista de CB1 de la presente invención o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado 15 por el antagonista del receptor de CB1 en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de antagonista de CB1 de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con un anti-convulsivo o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, 20 mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el antagonista del receptor de CB1 en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de antagonista de CB1 de la presente invención en un producto

y/o terapia de combinación con uno o más anticonceptivos o composición del mismo.

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el agonista del receptor de CB2 en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de agonista de CB2 de la presente invención o composición del mismo.

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

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

La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por agonista inverso del receptor de CB2 en un sujeto en necesidad del

mismo que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de agonista inverso de CB2 de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con un anti-convulsivo o composición del mismo.

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

10

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

15

 La presente invención incluye un método para el tratamiento, mejoramiento o prevención de 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 la obesidad o un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el aprendizaje, cognición o memoria en un sujeto en necesidad del mismo que

20

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

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

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

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

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

Dichas composiciones farmacéuticas son particularmente útiles

para el tratamiento de un sujeto que padece de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo; un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con diabetes, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con obesidad, o un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con aprendizaje, cognición o memoria.

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

Topiramato, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)- β -D-fructopiranososa, se comercializa actualmente para el tratamiento de ataques en pacientes con epilepsia parcial simple y compleja y ataques en pacientes con ataques generalizados primarios o secundarios en los Estados Unidos, Europa y en la mayoría de los otros mercados a través del mundo. Topiramato es actualmente disponible para administración oral en tabletas redondas que contienen 25 mg, 100 mg o 200 mg del agente activo, y como cápsulas espolvoreadas de 15 mg y 25 mg para administración oral como cápsulas completas o abiertas y espolvoreadas en alimentos suaves. La patente de E.U.A. No. 4,513,006, incorporada aquí para referencia, describe topiramato y análogos de topiramato, su fabricación y uso para tratamiento de epilepsia. De manera adicional, también se puede producir topiramato mediante el

procedimiento descrito en las Patentes de E.U.A. Nos. 5,242,942 y 5,384,327, que se incorporan aquí para referencia. El término "análogos de topiramato", como se usa aquí, se refiere a compuestos de sulfamato de fórmula (I), que se describen en la Patente de E.U.A. No. 4,513,006 (véase, por ejemplo, 5 columna 1, líneas 36-65 de U.S. 4,513,006).

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

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

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

Ácido valproico, ácido 2-propilpentanoico o ácido dipropilacético, es un agente antiepiléptico comercialmente disponible como cápsulas elásticas suaves que contienen 250 mg de ácido valproico, y como jarabe que contiene el equivalente de 250 mg de ácido valproico por 5 ml como la sal de sodio. Ácido valproico y varias sales farmacéuticamente aceptables se describen en la Patente de E.U.A. No. 4,699,927, que se incorpora aquí para referencia en su totalidad.

Para el uso 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.

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

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

mg/día.

Gabapentina, ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético, es comercialmente disponible para el tratamiento adjunto de epilepsia y para neuralgia postherpética en adultos como cápsulas que contienen 100 mg, 300
5 mg, y 400 mg de gabapentina, tabletas recubiertas de película que contienen 600 mg y 800 mg de gabapentina, y una solución oral que contiene 250 mg/5 ml de gabapentina. Gabapentina y sus métodos de uso se describen en las Patentes de E.U.A. No. 4,024,175 y 4,087,544, incorporadas aquí para referencia en su totalidad.

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

Fenitoína de sodio, sal 5,5-difenilhidantoina de sodio, es un anti-convulsivo, que es comercialmente disponible para administración oral como cápsulas que contienen 100 mg, 200 mg o 300 mg de fenitoína de sodio.

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

mg/día.

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

Anticonceptivos adecuados para el uso en un producto y/o terapia de combinación incluyen, por ejemplo, ORTHO CYCLEN®, ORTHO TRI-CYCLEN®, ORTHO TRI-CYCLEN LO® y ORTHO EVRA®, todos disponibles de Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, NJ. También se
10 debe entender que anticonceptivos adecuados para el uso en la invención incluyen aquellos anticonceptivos que incluyen un componente de ácido fólico.

Fumar y/u obesidad se han identificado como factores de riesgo en mujeres que toman anticonceptivos orales. Antagonistas y agonistas inversos del receptor de CB1 se ha encontrado que son agentes terapéuticos
15 útiles para la reducción de las ganas de fumar y para ayudar a pacientes con trastornos alimenticios a la pérdida de peso.

En consecuencia, la invención además incluye un método para la reducción de los factores de riesgo asociados con fumar y/u obesidad para mujeres que toman anticonceptivos mediante la co-administración con un
20 anticonceptivo de al menos uno de un compuesto de antagonista del receptor de CB1 y/o agonista inverso del receptor de CB1 de fórmula (I) o (Ia).

El uso de dichos compuestos o una composición farmacéutica o medicamento del mismo es reducir el deseo de fumar y/o ayudar en la pérdida

de peso para pacientes que toman anticonceptivos.

Composiciones farmacéuticas

El término "composición" se refiere a un producto que
5 comprende los ingredientes especificados en cantidades especificadas, así
como cualquiera de los productos que resultan, directamente o
indirectamente, de las 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 portador farmacéuticamente
10 aceptable, e incluye aquellas composiciones que resultan de dicho
procedimiento. Procedimientos contemplados incluyen ambas técnicas
farmacéuticas tanto tradicionales como modernas.

Composiciones farmacéuticas de la invención pueden, de
manera alternativa, o además de un compuesto de fórmula (I) o (Ia),
15 comprender una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de
fórmula (I) o (Ia) o un profármaco o metabolito farmacéuticamente activo de
dicho compuesto o sal en mezcla con un portador farmacéuticamente
aceptable.

El término "medicamento" se refiere a un producto para el uso en
20 el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o
enfermedad mediado por el receptor de cannabinoides.

"Portador farmacéuticamente aceptable" significa entidades
moleculares y composiciones que son de pureza y calidad suficiente para el

uso en la formulación de una composición de la invención y que, cuando se administran apropiadamente a un animal o humano, no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción perjudicial.

Ya que los usos clínicos y veterinarios se incluyen igualmente
5 dentro del alcance de la presente invención, una formulación farmacéuticamente aceptable puede incluir una composición o formulación de medicamento para uso clínico o veterinario.

La presente invención incluye un procedimiento para producir la composición o medicamento que comprende mezclar cualquiera de los
10 compuestos instantáneos y un portador farmacéuticamente aceptable e incluyen aquellas composiciones o medicamentos que resultan de un procedimiento. Procedimientos contemplados incluyen ambas técnicas farmacéuticas convencionales y no convencionales. Otros ejemplos incluyen una composición o medicamento que comprende una mezcla de al menos dos
15 de los compuestos instantáneos en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

La composición o medicamento se puede administrar en una amplia variedad de formas de dosificación unitaria dependiendo del método de administración; en donde dichos métodos incluyen (sin limitación) oral,
20 sublingual, nasal (inhalado o insuflado), transdérmico, rectal, vaginal, tópica (con o sin oclusión), intravenosa (bolo o infusión) o para inyección (intraperitonealmente, subcutáneamente, intramuscularmente, intratumoralmente o parenteralmente) usando una forma de dosificación

adecuada bien conocida para aquellos de experiencia ordinaria en el área de administración farmacéutica. En consecuencia, el término "unidad de dosificación" o "forma de dosificación" es de manera alternativa usada para referir a (sin limitación) una tableta, píldora, cápsula, solución, jarabe, elixir, emulsión, suspensión, supositorio, polvo, gránulo o solución estéril, emulsión o suspensión (para inyección de una ampolla o usando un dispositivo tal como un auto-inyector o para el uso como un aerosol, rociado o gota). Además, la composición se puede proveer en una forma adecuada para administración semanalmente o mensualmente (por ejemplo, como una sal insoluble de un compuesto activo (tal como la sal de decanoato) adaptado para proveer una preparación de depósito para inyección intramuscular).

En la preparación de una forma de dosificación, el ingrediente activo principal (tal como un compuesto de la presente invención o una sal, racemato, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo) es opcionalmente mezclado con uno o más portadores farmacéuticos (tal como almidón, azúcar, diluyente, agente de granulación, lubricante, deslizante, aglutinante, agente de desintegración y lo similar), uno o más excipientes farmacéuticos inertes (tal como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, preservativos, agentes colorantes, jarabe y lo similar), uno o más ingredientes de formación de tableta convencionales (tal como almidón de maíz, lactosa, sucrosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, cualquiera de una variedad de gomas y lo similar) y un diluyente (tal como agua y lo similar) para formar una

composición homogénea (con lo cual el ingrediente activo se dispersa o suspende uniformemente a través de la mezcla) que puede ser fácilmente subdividida en unidades de dosificación que contienen cantidades iguales de un compuesto de la presente invención.

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

- Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan una forma unitaria de dosificación oral ventajosa, en donde portadores farmacéuticos sólidos se emplean. Si se desea, las tabletas pueden ser azúcar o recubierta de película o recubierta entérica mediante
- 15 técnicas estándar. Las tabletas también se pueden recubrir o de otra manera formar en compuesto para proveer un efecto terapéutico prolongado. Por ejemplo, la forma de dosificación puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, con lo cual el componente externo está en la forma de forro sobre el componente interno. Los dos componentes
- 20 además se pueden separar por una capa, que resiste la desintegración en el estómago (tal como una capa entérica) y permite al componente interno pasar intacto en el duodeno o una capa la cual retarda o sostiene la liberación. Una variedad de capa entérica y no entérica o materiales recubiertos se pueden

usar (tal como ácidos poliméricos, lacas, alcohol acetílico, acetato de celulosa y lo similar) o sus combinaciones.

Las formas líquidas en las cuales un compuesto de la presente invención se puede incorporar para administración oral incluyen (sin limitación), soluciones acuosas, jarabes saborizados adecuadamente, suspensiones acuosas o aceitosas (usando un agente de dispersión o suspensión de goma natural o sintética adecuado tal como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina y lo similar), emulsiones saborizadas (usando un aceite comestible adecuado tal como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete y lo similar), elixires y otras formas líquidas similares con una variedad de vehículos farmacéuticamente aceptables.

Como también es conocido en la técnica, los compuestos alternativamente se pueden administrar parenteralmente vía inyección. Para administración parenteral, soluciones estériles o suspensiones inyectables pueden ser vehículos parenterales en donde portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y lo similar se emplean. Soluciones estériles son un vehículo parenteral preferido. Preparaciones isotónicas que contienen generalmente preservativos adecuados se emplean cuando se desea administración intravenosa. Una formulación parenteral puede consistir del ingrediente activo disuelto en o mezclado con un portador líquido inerte apropiado. Portadores líquidos aceptables comprenden solventes acuosos y lo

similar y otros ingredientes opcionales para ayudar a la solubilidad o preservación. Dichos solventes acuosos incluyen agua estéril, solución de Ringer o una solución salina acuosa isotónica. De manera alternativa, un aceite no volátil estéril se puede emplear como un agente solvente. Otros
5 ingredientes opcionales incluyen aceites vegetales (tal como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo y lo similar), solventes orgánicos (tal como solcetal, glicerol, formilo y lo similar), preservativos, isotonizantes, solubilizadores, estabilizantes, agentes calmantes de dolor y lo similar. Una formulación parenteral se prepara
10 mediante la disolución o suspensión del ingrediente activo en el portador líquido con lo cual la unidad de dosificación final contiene de 0.005 a 10% en peso del ingrediente activo.

Compuestos de la presente invención se pueden administrar intranasalmente usando un vehículo intranasal adecuado. Compuestos de la
15 presente invención se pueden administrar tópicamente usando un vehículo transdérmico tópico adecuado o un parche transdérmico. La administración vía un sistema de suministro transdérmico requiere un régimen de dosificación continua más que intermitente.

Compuestos de la presente invención también se pueden
20 administrar vía una composición de disolución rápida o de liberación lenta, en donde la composición incluye un portador de disolución rápida biodegradable o de liberación lenta (tal como un portador polimérico y lo similar) y un compuesto de la invención. Portadores de disolución rápida o liberación lenta

son bien conocidos en la técnica y se usan para formar complejos que capturan en estos un compuesto o compuestos activos y se degradan/disuelven rápidamente o lentamente en un medio adecuado (por ejemplo, acuoso, ácido básico, etc.). Dichas partículas son útiles debido a que se degradan/disuelven en los fluidos corporales y liberan el o los compuestos activos en estos. El tamaño de partícula de un compuesto de la presente invención, portador o cualquier excipiente usado en dicha composición se puede ajustar óptimamente usando técnicas conocidas por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica.

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

Dependiendo del sujeto y enfermedad a ser tratada, la cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva para una persona de peso corporal promedio de aproximadamente 70 kg por día puede variar de aproximadamente 0.01 ng/kg a aproximadamente 300 mg/kg; de aproximadamente 0.1 ng/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0.5 ng/kg a aproximadamente 100 mg/kg; o de

aproximadamente 0.1 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg.

Una cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva óptima y método y régimen de administración se pueden determinar fácilmente por aquellos de experiencia en la técnica, y variará dependiendo de los factores asociados con el paciente particular a ser tratado (edad, peso, dieta y tiempo de administración), la severidad de la condición a ser tratada, el compuesto y unidad de dosificación a ser empleado, el modo de administración y la concentración de la preparación.

Unidad(es) de dosificación se pueden administrar para lograr la cantidad efectiva terapéuticamente o profilácticamente en un régimen de aproximadamente una vez por día a aproximadamente 5 veces por día. La unidad de dosificación preferida para administración oral es una tableta que contiene 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 o 500 mg del ingrediente activo.

Compuestos representativos descritos aquí incluyen compuestos seleccionados de:

Comp.	Nombre
1	(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
2	(adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
3	(adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
5	4 Éster etílico del ácido 2-[(1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico
	5 (1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	6 (1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	7 (1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
10	8 (1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-ciclobutil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	9 (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclobutil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	10 (1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclobutil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	11 N'-(2,4-dicloro-fenil)-hidrazida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
15	12 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	13 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	14 (9E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona
	15 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
20	

Comp.	Nombre
16	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
17	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
5	18 (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	19 Piperidin-1-ilamida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	20 [(1S)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido (2E)-[9-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-il]-etenosulfónico
10	21 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-[9-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-il]-etenosulfónico
	22 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9S*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	23 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9R*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	24 [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9R*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	25 [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9S*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
15	26 [(1R)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9S*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	27 [(1R)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9R*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	28 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	29 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	30 [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico o
20	31 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico

Compuestos representativos descritos aquí incluyen
adicionalmente compuestos seleccionados de:

Comp.	Nombre
1	(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
5	2 (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	3 (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	4 Éster etílico del ácido 2-[(1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico
	5 (1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	6 (1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
10	11 N'-(2,4-dicloro-fenil)-hidrazida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	12 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	13 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
15	14 (9E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona
	15 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	16 [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
	17 [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
20	18 (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico o
	19 Piperidin-1-ilamida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
20	[(1S)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido (2E)-[9-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-il]-etenosulfónico
21	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-[9-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-il]-etenosulfónico
22	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9S*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
23	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9R*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
24	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9R*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
25	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9S*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
26	[(1R)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9S*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
27	[(1R)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9R*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
28	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
29	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico
30	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico o
31	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico

Métodos sintéticos

Compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los esquemas sintéticos generales descritos posteriormente y se ilustran más particularmente en los ejemplos sintéticos específicos que siguen. Los esquemas generales y ejemplos específicos se ofrecen a manera de ilustración, la invención no se debe construir como que es limitada por las reacciones químicas y condiciones expresadas. Los

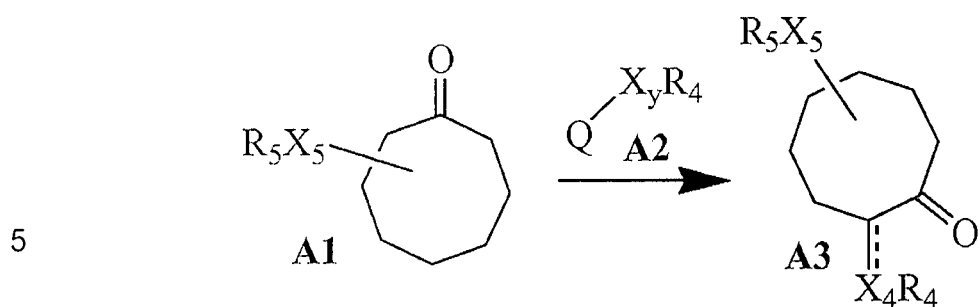
métodos de preparación de varios materiales de inicio usados en los esquemas y ejemplos están dentro de la experiencia de las personas con experiencia en la técnica. No se ha hecho el intento para optimizar los rendimientos obtenidos en cualquiera de las reacciones de ejemplo. Una

5 persona con experiencia en la técnica puede conocer como incrementar dichos rendimientos a través de variaciones de rutinas en tiempos, temperaturas, solventes y/o reactivos de reacción.

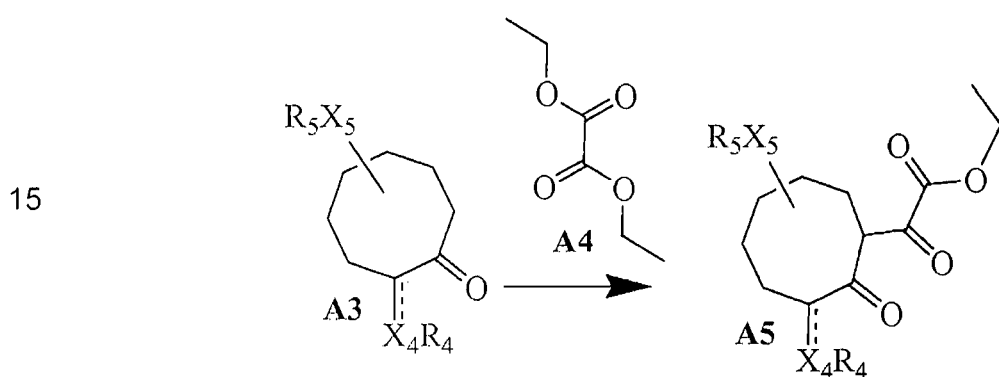
Los términos usados en la descripción de la invención son comúnmente usados y conocidos por aquellos de experiencia en la técnica.

10 Cuando se usan aquí, las siguientes abreviaturas y fórmulas tienen los siguientes significados:

	Abreviaturas	Significado
	Comp	Compuesto
	EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
15	EtOAc	acetato de etilo
	Et ₂ O	éter anhidro
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	LDA	diisopropilamina de litio
	LHMDS o LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	Min(s)(hr(s)	minuto(s)/hora(s)
	N ₂	nitrógeno
	TA/ta/t.a.	temperatura ambiente
	SOCl ₂	cloruro de tionilo
	TEA o Et ₃ N	triethylamina
20	THF	tetrahidrofurano

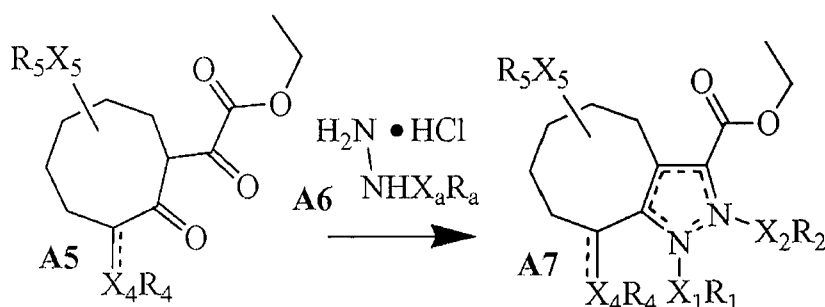
ESQUEMA A

Una solución del compuesto A1 ciclooctanona (en un solvente tal como THF y lo similar) reacciona con un compuesto A2 (en un solvente tal como THF anhidro y lo similar, en donde Q-X_y representa un grupo de reacción adecuado y en donde ciertas porciones de Q-X_y se incorporan en X₄R₄ como un producto de la reacción) bajo condiciones básicas para proveer el compuesto A3.



Una solución de compuesto A3 (en un solvente tal como Et₂O, THF y lo similar o una mezcla de los mismos) se añade gota a gota a la solución de reactivo (tal como LHMDs y lo similar en un solvente tal como Et₂O o THF y lo similar o una mezcla de los mismos) a -78°C bajo una atmósfera inerte y se agita a -78°C por aproximadamente 40 minutos. Una solución del compuesto A4 (en un solvente tal como Et₂O y lo similar) se

añade gota a gota y la mezcla se agita en aproximadamente -78°C por aproximadamente 1 hora, después se deja calentar a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 2 horas para proveer el compuesto A5 como un producto crudo usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.



10

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

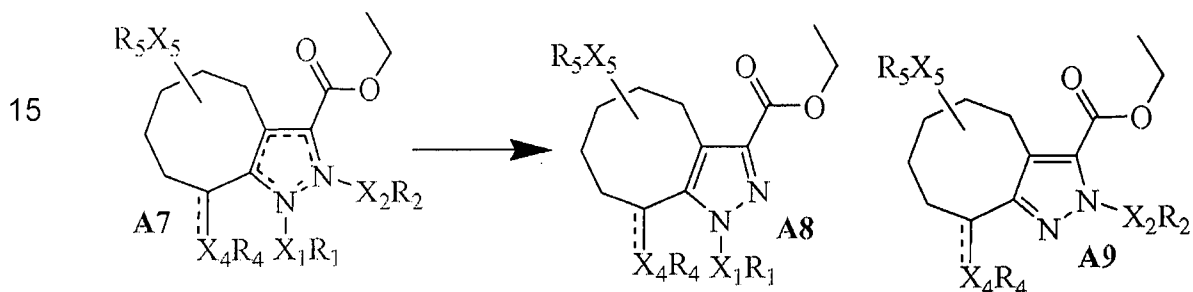
El radical sustituyente X_aR_a en el compuesto A6 representa la posibilidad de que, después de la separación del isómero, el grupo amina sustituida se puede encontrar en la posición N^1 como X_1R_1 o en la posición N^2 como X_2R_2 . El compuesto A7 representa una mezcla de isómeros, en donde una mezcla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

El compuesto A6 clorhidrato o diclorhidrato de hidrazina se puede convertir a la base libre por métodos conocidos por aquellos de

experiencia en la técnica. En los ejemplos de la presente invención, la base libre se prepara ya sea *in situ* (como se muestra para propósitos ilustrativos de este esquema) o separadamente (después añadido a la mezcla de reacción) mediante la reacción con K_2CO_3 .

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

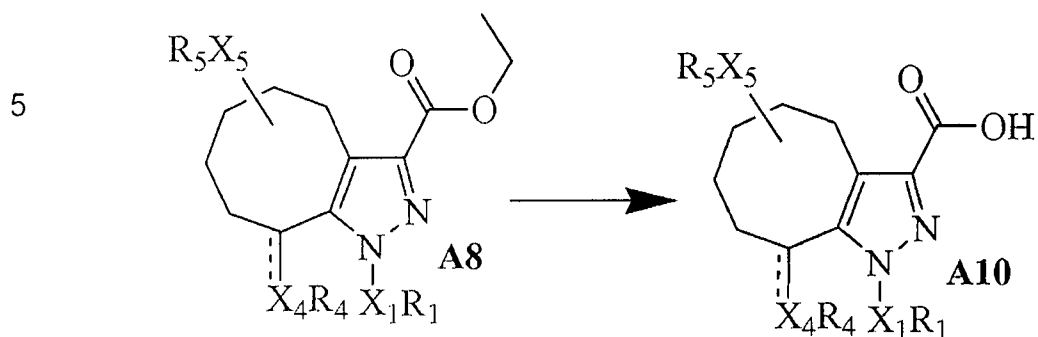
Más específicamente, un radical sustituyente X_aR_a halogenado se hace reaccionar con una solución de hidrato de hidrazina a reflujo y se usa sin purificación adicional en lugar del compuesto A6.



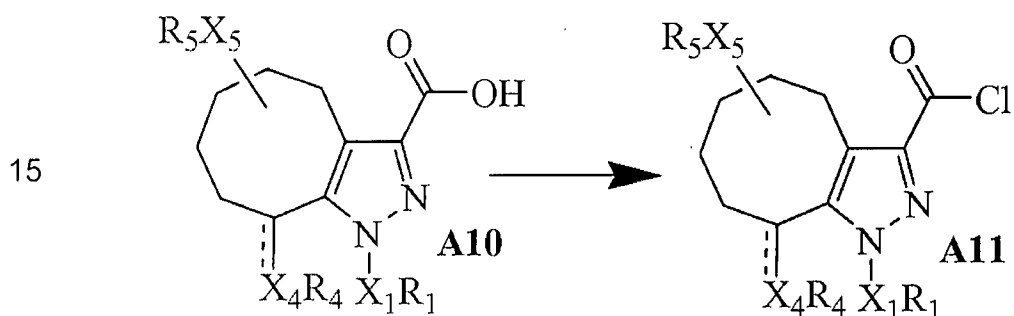
La mezcla isomérica de compuesto A7 se separa vía cromatografía instantánea (eluida con una mezcla de solvente adecuado tal
20 como aproximadamente 20% a aproximadamente 30% de EtOAc y lo similar en hexano y lo similar) para proveer un compuesto A8 de isómero principal purificado y un compuesto A9 de isómero menor.

El compuesto A8 de isómero principal se sustituye en la posición

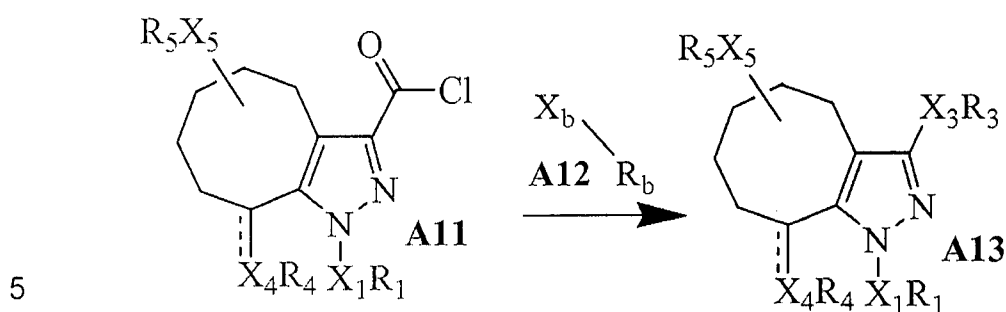
N^1 con X_1R_1 (X_2R_2 está necesariamente ausente). El compuesto A9 de isómero menor se sustituye en la posición N^2 con X_2R_2 (en donde X_1R_1 está ausente).



El compuesto 8 isómero principal separado se trata con una
 10 solución de reactivo (tal como una mezcla de NaOH o LiOH en un solvente tal
 como agua, MeOH, THF y lo similar o una mezcla de los mismos) y se agita
 durante la noche para proveer el compuesto A10 después del tratamiento.



Una solución de reactivo (tal como SOCl_2 y lo similar en un
 solvente tal como CH_2Cl_2 y lo similar) se añade al compuesto A10 a
 20 temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno inerte. La mezcla de
 reacción se agita a temperatura de reflujo durante aproximadamente 15
 minutos para proveer el compuesto A11 después del tratamiento.



Una solución del compuesto A11 (opcionalmente mezclado con TFA y lo similar) se añade a una solución de un compuesto A12 amina sustituida (en un solvente tal como CH_2Cl_2 y lo similar) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno inerte. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo para proveer el compuesto A13 después del tratamiento.

Para propósitos de este esquema, la porción X_b del compuesto A12 es un radical amino sustituido opcionalmente, con lo cual el radical sustituyente X_3R_3 del compuesto A13 incorpora la porción $\text{C}(\text{O})$ del sustituyente C_3 del compuesto A11 y la porción X_b de X_bR_b del compuesto A12.

En general, el compuesto A12 es una amina comercialmente disponible. Cuando no está disponible comercialmente, un compuesto A12 sustituido particularmente se puede preparar por métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica sujetos a reacción con un compuesto A11 preparado adecuadamente.

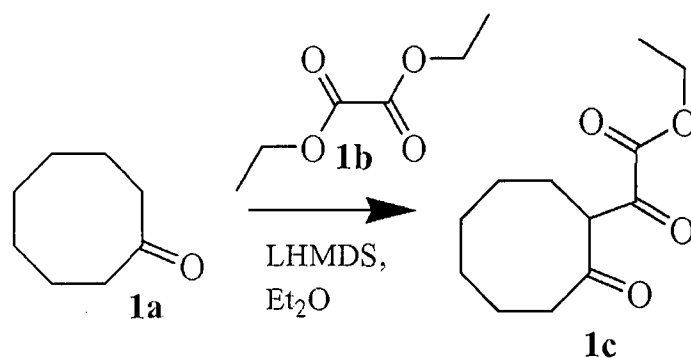
Por ejemplo, la transformación del grupo funcional conocida por aquellos con experiencia en la técnica se pueden usar para preparar el

compuesto A10 para la reacción con un compuesto A12 sustituido particularmente en donde X_bR_b es un radical alquilsulfonilamino o un radical alquilcarbamoilo cada uno sustituido adicionalmente en la porción amino.

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

EJEMPLO 1

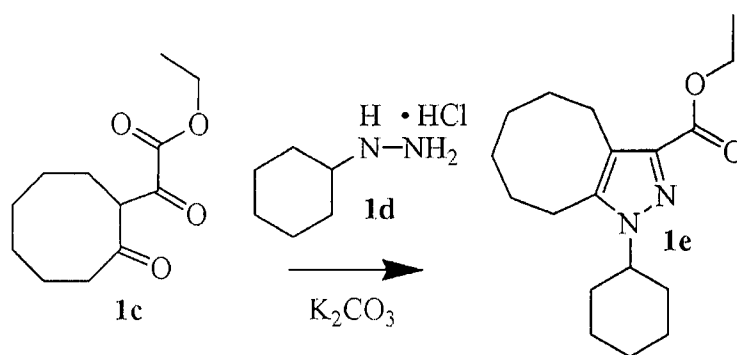
(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico (Comp 1)



Etapa 1

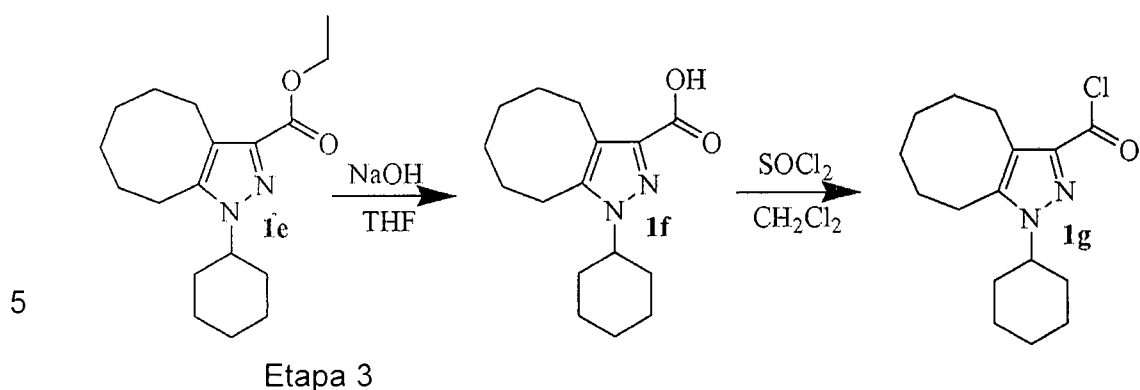
Se añade gota a gota compuesto 1a ciclooctanona (25.0 g, 0.20 mol) en Et₂O (100 ml) a una solución de LHMDs (0.33 l, 0.20 mol) en Et₂O anhidro (200 ml) a -78°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se mantiene a -78°C y se agita durante 60 minutos. El compuesto 1b (29.2 g, 0.20 mol) en Et₂O anhidro (100 ml) se añade gota a gota y la mezcla se agita a -78°C durante 1 hora, después se calienta a temperatura ambiente durante 3 horas y se agita durante 1 hora. La reacción se templea con agua (100 ml) y se diluye

con EtOAc (300 ml), después la capa orgánica separada se lava con salmuera, se seca con sulfato de sodio anhidro, después se filtra y se concentra *in vacuo*. El producto crudo resultante se purifica mediante cromatografía instantánea (eluyendo con 20% de EtOAc en hexano) para producir el compuesto 1c (36 g, 80%).



Etapas 2

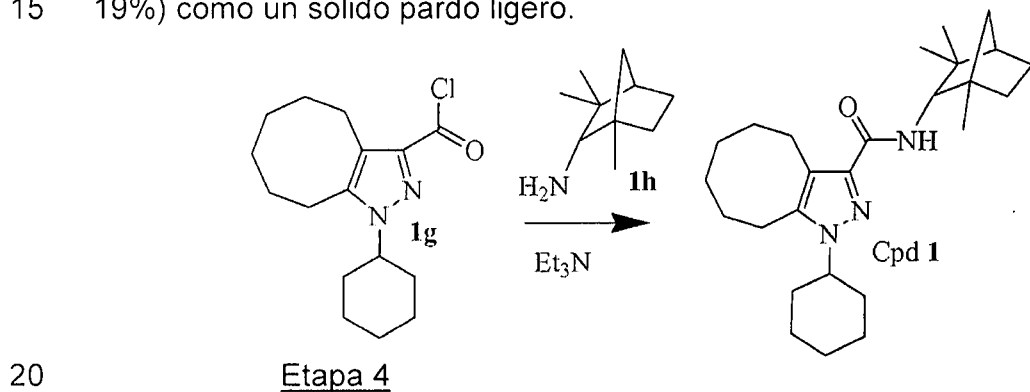
El compuesto 1D clorhidrato de ciclohexil-hidrazina (2.5 g, 16.7 mmol) y K_2CO_3 (2.31 g, 16.7 mmol) se añaden a una solución del compuesto 1c (3.7 g, 16.7 mmol) en EtOH (50 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agita durante la noche, después se temple con agua (25 ml) y se diluye con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se separa, se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, entonces se filtra y se concentra *in vacuo* para dar el compuesto 1e (5 g), que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Se añade NaOH 1N (50 ml) a un compuesto 1e (5 g, 16.4 mmol) en THF (25 ml). La mezcla se agita durante 30 horas, se acidifica a pH 2 con HCl 1N y se extrae con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, después se filtra y se concentra in vacuo para dar el compuesto 1f como un sólido blanco. Se añade cloruro de tionilo (5.87 g, 49.3 mmol) a una solución del compuesto 1f en CH₂Cl₂ (50 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La reacción se agita durante 3 horas y se concentra in vacuo para proveer el compuesto 1g (4.5 g, 19%) como un sólido pardo ligero.

10

15



Una solución del compuesto 1g (0.130 g, 0.46 mmol) en DCM (5 ml) se añade a gotas a una solución de compuesto 1h 1,3,3-triimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamina (0.87 g, 0.46 mmol) y Et₃N (0.10 g, 0.98 mmol) en

CH₂Cl₂ (10 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, después se diluye con agua (10 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml). La capa orgánica se separa y se seca con sulfato de sodio anhidro, después se filtra y se concentra in vacuo.

- 5 El aceite crudo resultante se purifica por medio de cromatografía instantánea usando EtOAc 20% en hexano para proveer el compuesto 1 (0.115 g, 63%) como un sólido blanco.

EM m/z 412 (M+H⁺).

- 10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, sustituyendo los materiales de inicio, reactivos y solventes apropiados, los siguientes compuestos se preparan:

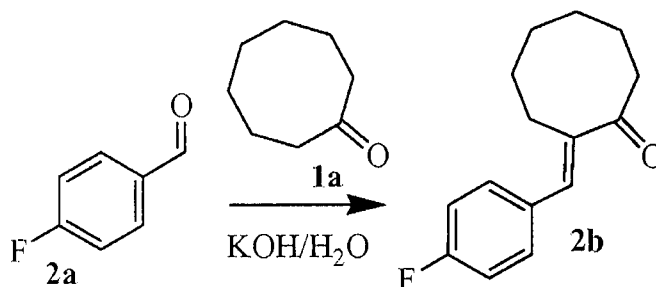
Comp.	Nombre	EM
2	(adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico	424
3	(adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico	410
4	Éster etílico del ácido 2-[(1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico	442
15	5 (1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico	424
6	(1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico	438
7	(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico	398
8	(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-ciclobutil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico	384
20	9 (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclobutil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico	396
10	(1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclobutil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico	410

EJEMPLO 2

[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico

(comp 15)

5

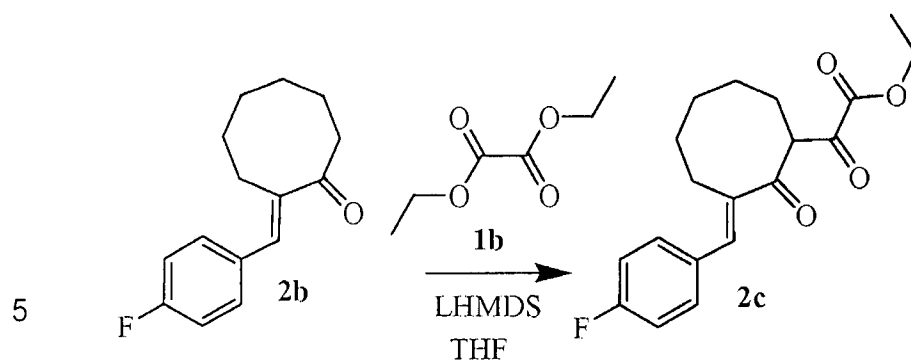


10

Etapas 1

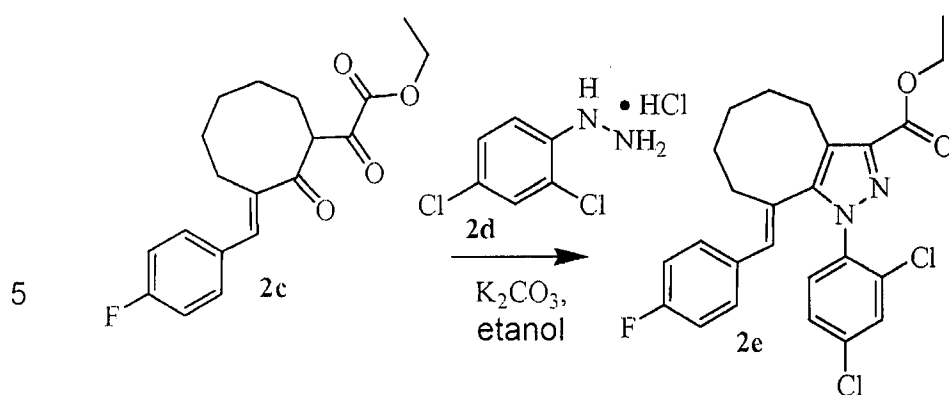
Una solución de KOH (0.25 g, 4.46 mmol) en agua (4.4 ml), se añade a l compuesto 2a 4-fluoro-benzaldheído (1.07 ml, 10 mmol) y la mezcla se calienta a 65°C. Compuesto 1a ciclooctanona (1.26 g, 10 mmol) se añade agotas durante un periodo de 15 minutos. La mezcla se refluxe durante 5 horas, después se deja agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidifica con HCl 1N (26 ml) y se extrae con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, después se filtra y se concentra. El residuo amarillo resultante se purifica en una columna de gel de sílice con 3% EtOAc/hexano para dar (2E)-2-(4-fluoro-bencilideno)-ciclooctanona compuesto 2b (1.04 g, 44.8%).

20



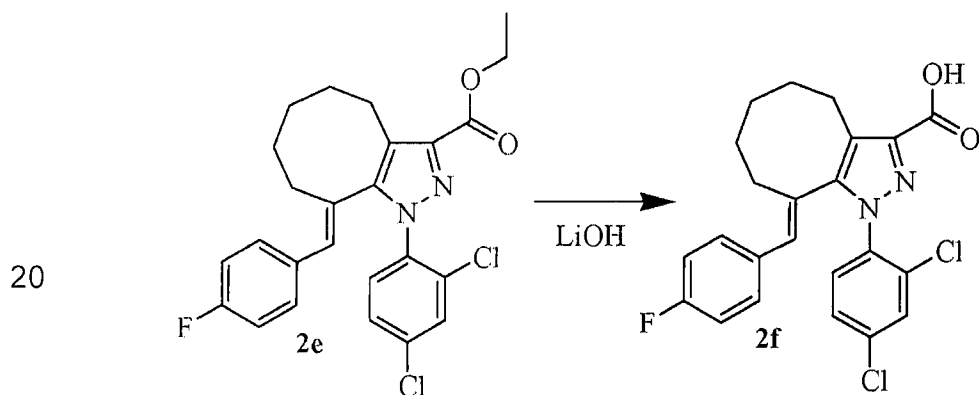
Etapas 2

Una solución del compuesto 2b (1.04 g, 4.48 mmol) en THF (5 ml) se añade a gotas a una solución de LHMDS (5.4 ml, solución 1M en THF) a -78°C. La mezcla resultante se agita a -78°C durante 1 hora después se añade éster dietílico del ácido oxálico compuesto 1b (0.61 ml, 4.48 mmol) se añade a gotas. La mezcla se agita a -78°C durante 1 hora, después se deja calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidifica con HCl 1 N y se extrae con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lava con HCl 1N (1x) y agua (2x) y se seca sobre Na₂SO₄, después se filtra y se concentra para dar el compuesto 2c éster etílico del ácido (3E)-[3-(4-fluoro-bencilideno)-2-oxo-ciclooctil]-oxo-acético como un aceite amarillo, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 3

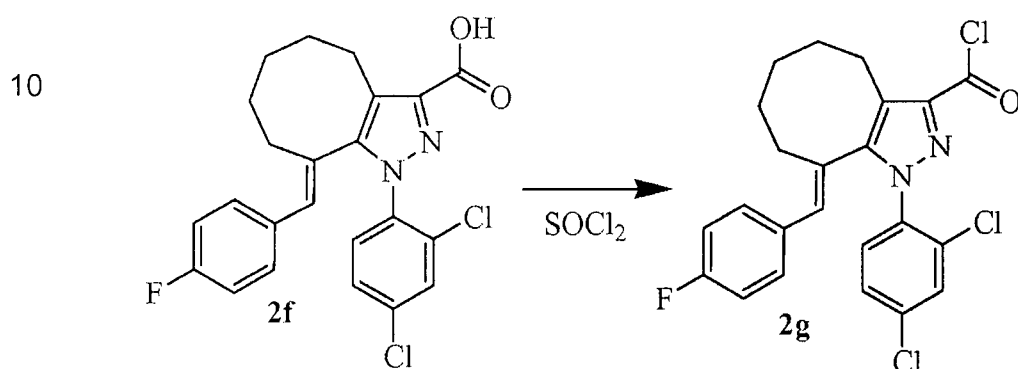
K₂CO₃ (0.62 g, 4.48 mmol) y clorhidrato de (2,4-dicloro-fenil)-hidrazina compuesto 2d (0.96 g, 4.50 mmol) se añaden a una solución de compuesto 2c (4.48 mmol) en etanol (30 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtra y se lava con etanol (20 ml). El filtrado se concentra y se purifica en una columna de gel de sílice con 15% de EtOAc/hexano para dar el compuesto 2e éster etílico del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico (0.37 g, 17.5% para las últimas dos etapas).



Etapa 4

Una solución de LiOH (43 mg, 1.8 mmol) en agua (2 ml) se

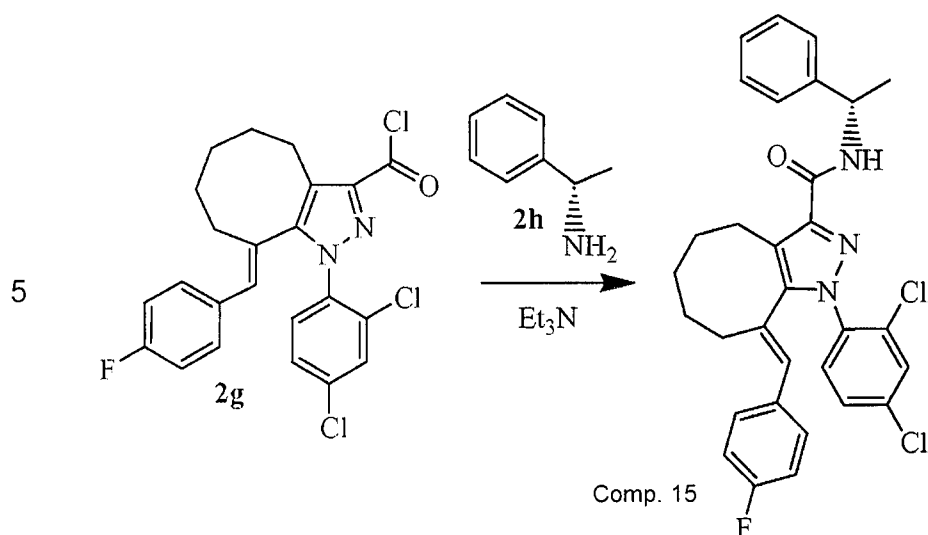
añade a una solución de compuesto 2e (0.17 g, 0.36 mmol) en una mezcla de THF (6 ml) y etanol (1 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, después se concentra y se acidifica con HCl 1N (10 ml). La solución acuosa se extrae con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ después se filtra y se concentra para dar el compuesto 2f ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico (0.15 g, 93.6%) como un sólido amarillo.



15 Etapa 5

Se añade SOCl₂ (0.3 ml, 4.1 mMol) a una solución de compuesto 2f (0.15 g, 0.34 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, después se concentra bajo alto vacío para proporcionar compuesto 2g cloruro de (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carbonilo (0.15 g, 95.3%) como un sólido amarillo.

20



Etapas 6

10 Se añade una solución de (1S)-1-fenil-etilamina (0.013 g, 0.11 mmol) y TEA (0.03 ml, 0.22 mmol) a una solución de compuesto 2g (30 mg, 0.065 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluye con DCM y se lava con HCl 1N. La capa orgánica se lava con agua y se seca sobre Na₂SO₄, después se filtra y se

15 concentra. El residuo amarillo resultante se purifica en una placa de gel de sílice preparativa con 20% de EtOAc/hexano para proporcionar el compuesto 15 (30 mg, 84.2%) como un polvo amarillo pálido.

EM m/z 548 (M+H⁺).

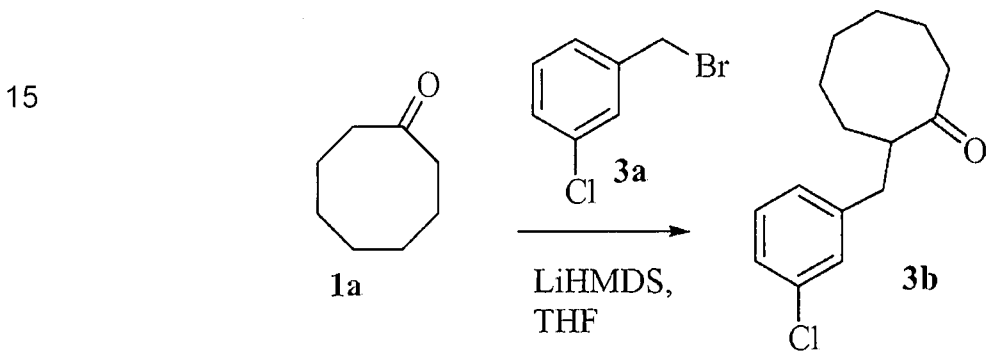
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo los materiales de inicio, reactivos y solventes apropiados, se preparan los siguientes compuestos:

	Comp.	Nombre	EM
5	11	N'-(2,4-dicloro-fenil)-hidrazida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico	603
	12	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico	548
	13	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico	549
10	14	(9E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona	512
	16	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico	554
	17	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico	554
15	18	(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico	553
	19	Piperidin-1-ilamida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico	527
	28	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico ¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 10.05 (br, 1H), 7.19-7.39 (m, 10H), 6.61 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.55 (m, 5H).	420
20	29	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico ¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 10.05 (br, 1H), 7.18-7.39 (m, 10H), 6.61 (s, 1H), 5.29 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.56 (m, 5H).	420

Comp.	Nombre	EM
30	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico ¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 10.55 (br, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.16-7.38 (m, 9H), 6.70 (s, 1H), 5.33 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.30 (br, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.49 (m, 2H).	436
31	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico ¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 11.0 (br, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.15-7.39 (m, 9H), 6.70 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.80 (br, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.49 (m, 2H).	436

EJEMPLO 3

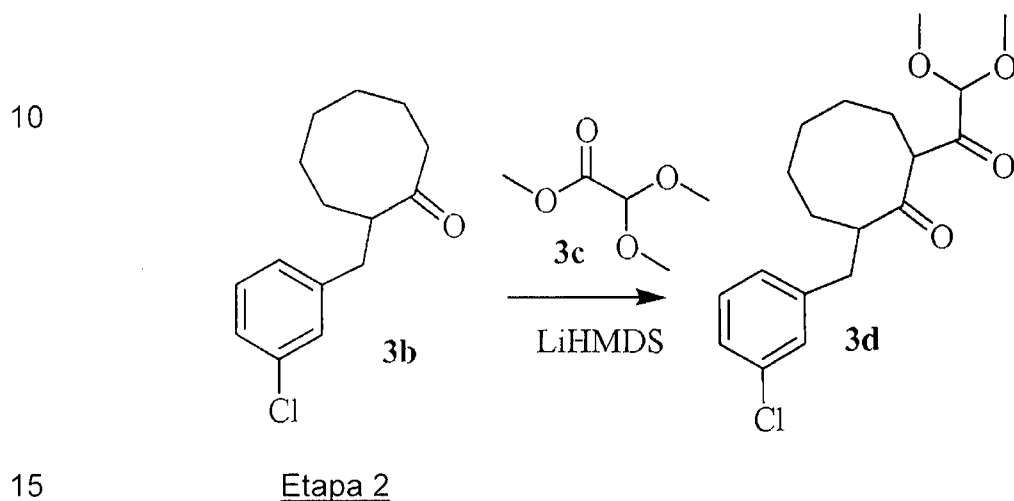
[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-[9-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-il]-etenosulfónico (Comp 21)



Etapa 1

20 Compuesto 1a ciclooctanona (2.5 g, 19.8 mmol) en THF (5 ml) se añade gota a gota una solución de LiHMDS (23.8 ml, 23.8 mmol) en THF anhidro (50 ml) a -78°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agita a -78°C durante 60 minutos, después se añade gota a gota compuesto 3a 1-

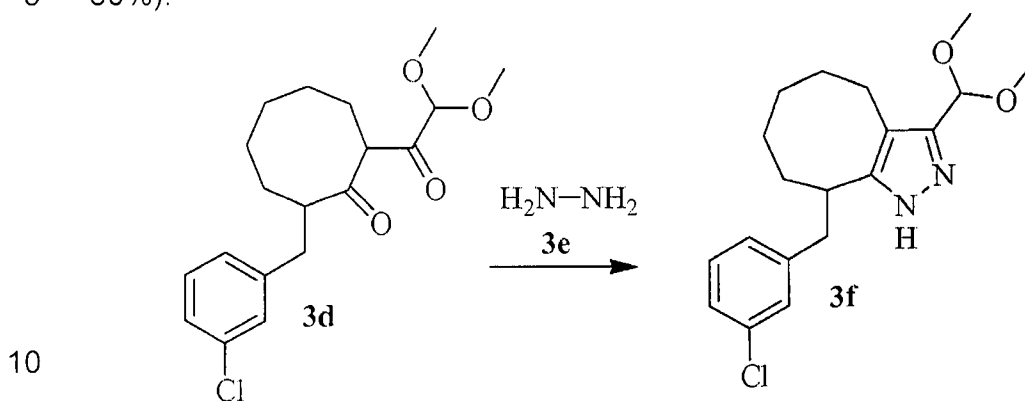
bromometil-3-cloro-benceno (4.1 g, 19.9 mmol) en THF anhidro (10 ml). La mezcla se agita durante 5 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente. La reacción se temple con agua (5 ml) y la capa orgánica se diluye con EtOAc (100 ml), después se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se separa y se seca con sulfato de sodio anhidro, después se filtra y se concentra *in vacuo* para producir un aceite crudo que se purifica mediante cromatografía instantánea usando 3% de EtOAc en hexano para producir compuesto 3b 2-(3-cloro-bencil)-ciclooctanona (4.12 g, 82.6%).



Una solución de compuesto 3b (4.12 g, 16.5 mmol) en THF (5 ml) se añade gota a gota a una solución 1M de LiHMDS (39.5 ml, 39.5 mmol) en THF anhidro (25 ml) a -78°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agita a -78°C durante 60 minutos, después una solución de compuesto 3c éster metílico del ácido dimetoxi-acético (2.2 g, 16.4 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añade gota a gota. La mezcla se agita durante 15 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente. La reacción se temple con agua (5 ml) y se diluye con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separa, se lava con agua y

20

salmuera y se seca con sulfato de sodio anhidro, después se filtra y se concentra *in vacuo* para producir un aceite crudo que se purifica mediante cromatografía instantánea usando 10% de EtOAc en hexano para producir compuesto 3d 2-(2,2-dimetoxi-acetil)-8-(3-cloro-bencil)-ciclooctanona (3.48 g, 60%).

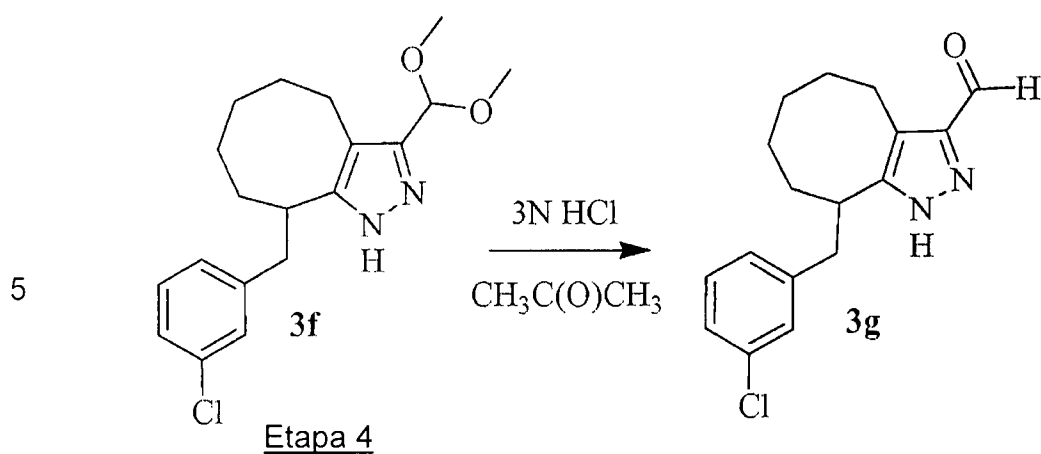


Etapas 3

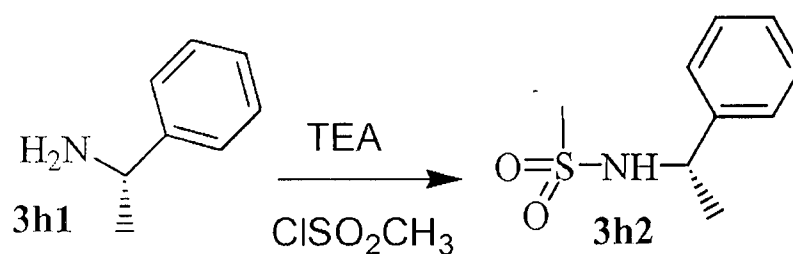
Compuesto 3e hidrazina (0.32 g, 10 mmol) se añade a una solución de compuesto 3d (3.48 g, 9.9 mmol) en MeOH (50 ml) a 0°C. La mezcla se agita toda la noche, mientras se calienta a temperatura ambiente.

15 La reacción se templea con agua (20 ml) y la capa orgánica se diluye con EtOAc (200 ml), después se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se separa y se seca con sulfato de sodio anhidro, después se filtra y se concentra *in vacuo* para producir un aceite crudo que se purifica mediante cromatografía instantánea usando 40% de EtOAc en hexano para producir el

20 compuesto 3f 9-(3-cloro-bencil)-3-dimetoximetil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol (2.24 g, 65%) como un aceite incoloro.



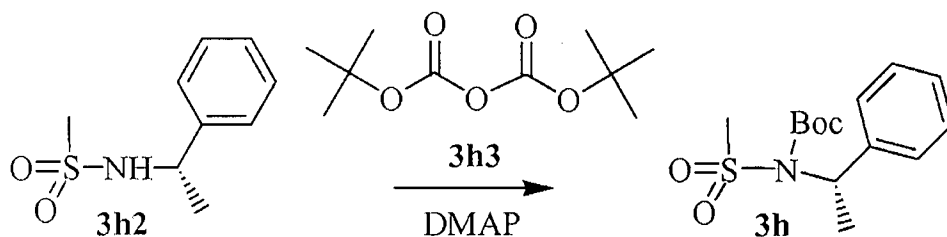
Se añade HCl 3N (8 ml) a una solución de compuesto 3f (2.24 g, 6.4 mmol) en acetona (50 ml) a 0°C. La mezcla se agita durante 4 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente. La reacción se templea con agua (20 ml), se neutraliza a pH 7 con K₂CO₃ y se diluye con DCM (100 ml). La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se separa y se seca con sulfato de sodio anhidro, después se filtra y se concentra *in vacuo* para producir el compuesto 3g 9-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carbaldehído (1.84 g, 95%) como un sólido blanco.



20 Etapa 5

Se añade TEA (2.90 ml, 20.9 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2.0 g, 17.46 mmol), a una solución de compuesto 3h1 (S)-1-fenil-etilamina (2.13 g, 17.46 mmol) a 0°C, bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agita

durante 3 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente. La reacción se temple con agua (20 ml) y la capa orgánica se diluye con CH_2Cl_2 (100 ml), se lava con agua y salmuera, se separa y se seca con sulfato de sodio anhidro, después se filtra y se concentra *in vacuo* para producir el compuesto 3h2 N-(1-fenil-etil)-metanosulfonamida como un aceite.

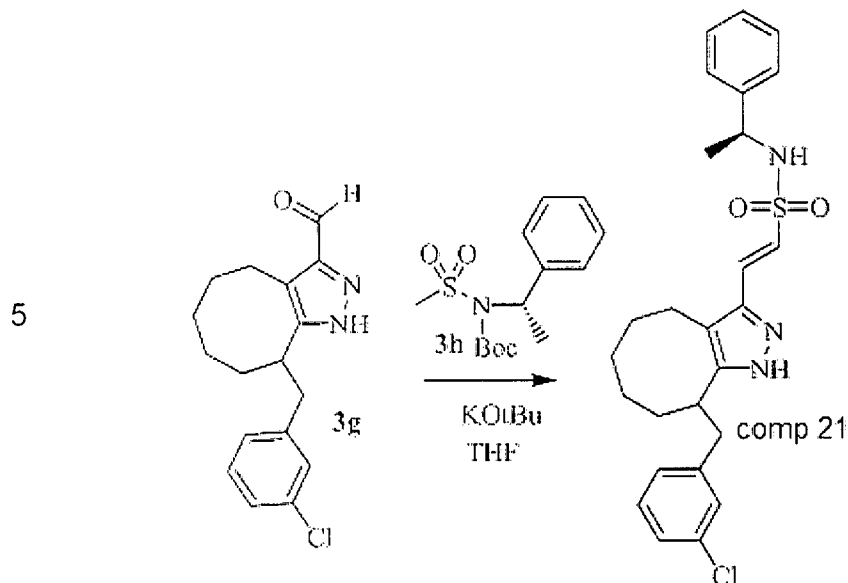


10

Etapas 6

Se añade compuesto 3h3 éster di-terc-butílico del ácido carbónico (4.57 g, 20.95 mmol) y DMAP (8 mg) a una solución de compuesto 3h2 en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agita toda la noche, mientras se calienta a temperatura ambiente. La reacción se temple con una solución saturada de NaHCO_3 (10 ml). La capa orgánica se separa y se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra *in vacuo* para producir un producto crudo que se purifica mediante cromatografía instantánea usando 10% de EtOAc en hexano para producir compuesto 3h N-Boc-N-(1-fenil-etil)-metanosulfonamida (4.31 g, 82%) como un aceite incoloro.

20



10 Etapa 7

Se añade gota a gota una solución 1M de terc-butóxido de potasio en THF (0.75 ml, 0.75 mmol) a una solución de compuesto 3h (0.075 g, 0.250 mmol) en THF anhidro (5 ml) a -78°C bajo una atmósfera de N_2 . Después de 45 minutos, una solución de compuesto 3g (0.076 g, 0.250 mmol) en THF (3 ml) se añade gota a gota. La mezcla se hace reaccionar por 15 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente. La reacción se temple con agua (5 ml) y se diluye con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separa, se lava con agua y salmuera y se seca con sulfato de sodio anhidro, después se filtra y se concentra *in vacuo* para producir un aceite crudo que se purifica mediante cromatografía instantánea usando 40% de EtOAc en hexano para producir el compuesto 21 (0.082 g, 70%) como un sólido blanco.

15

20

^1H RMN (CD_2Cl_2 , 300 MHz) δ 7.42-7.02 (m, 11H), 6.40 (dd, 1H), 5.10-4.90 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 3.26-3.12 (m, 2H), 3.04-2.90 (m, 1H),

2.68-2.30 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.52-1.08 (m, 8H).

EM m/z 484 (M+H⁺).

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, sustituyendo los materiales de inicio, reactivos y solventes apropiados, se preparan los siguientes compuestos:

Comp.	Nombre	EM
20	[(1S)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido (2E)-[9-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-il]-etenosulfónico	514

EJEMPLO 4

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, etapas 2 hasta 6, y usando los materiales de inicio, reactivos y solventes apropiados, el compuesto 3b se lleva hacia preparar los siguientes compuestos:

Comp.	Nombre	EM
22	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9S*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico ¹ H RMN (CD ₂ Cl ₂ , 400 MHz) δ 7.55 (m, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.19 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.20 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.51-1.15 (m, 7H).	438
23	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9R*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico	438
24	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9R*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico	438
25	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9S*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico	438
26	[(1R)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9S*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico ¹ H RMN (CD ₂ Cl ₂ , 400 MHz) δ 7.52 (m, 1H), 7.18-7.38 (m, 8H), 7.08 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.11-3.24 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.21-1.48 (m, 6H).	452
27	[(1R)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9R*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico	452

Compuestos adicionales se pueden elaborar de acuerdo a los métodos sintéticos de la presente invención por una persona con experiencia en la técnica, diferenciando solamente en materiales posibles de inicio, reactivos y condiciones usados en los métodos presentes.

EJEMPLOS BIOLOGICOS

Los siguientes ejemplos ilustran que los compuestos de la

presente invención son moduladores del receptor de CB útiles para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor de cannabinoides en un sujeto en necesidad del mismo.

5

EJEMPLO 1

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

10 Los receptores de CB1 o CB2 humanos se expresan establemente en células SK-N-MC transfectadas con pcADN3 CB1 (humano) o pcADN3 CB-2 (humano). Las células se desarrollan en matraces de cultivo celular T-180 bajo condiciones de cultivo celular estándar a 37°C en una atmósfera de CO₂ 5%. Las células se recolectan por medio de tripsinización y
15 se homogenizan en un regulador de pH de homogenización (Tris 10 mM, MgCl₂ 0.2 mM, KCl 5 mM, con inhibidores de proteasa aprotinina, leupeptina, pepstatina A y bacitracina) y se centrifuga (2000 g). El sobrenadante entonces se centrifuga en sacarosa 2M (31300 g) para producir una pella de membrana semipurificada. La pella se re-suspende en homogenización y se almacena a -
20 80°C.

En el día del ensayo, la pella se disuelve en hielo y se diluye en regulador de pH de ensayo (Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 2.5 mM, albúmina de suero bovino libre de ácido graso 0.5 mg/ml, pH 7.5). La pella de

membrana diluida se añade con regulador de pH, ya sea un compuesto de prueba o vehículo estándar y el radioligando $[H]^3+$ -CP-55,940 (0.2 nM) a los pozos de una placa de polipropileno de 96 pozos. La unión no específica se mide en pozos que contienen WIN 55212 (10 uM). La placa se cubre y se
5 incuba durante 90 minutos a 30°C. Los contenidos entonces se aspiran sobre una placa Packard Unifilter GF/fondo de filtro C pre-humedecido con polietilenimina 0.5%. Los pozos de la placa de polipropileno se enjuagan y aspiran siete veces con una solución salina 0.9%-Tween 20 0.5%. La placa Unifilter se seca, un cóctel de centelleo se añade a cada pozo y los conteos
10 que representan la unión se cuantifica en un contador de centelleo TopCount.

Resultados de unión del receptor de CB1 y CB2

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

Para compuestos sin un valor de unión de IC_{50} , el porcentaje de inhibición (%) se obtiene en una concentración de prueba de ⁽¹⁾ 10 μM , ⁽²⁾ 1 μM , ⁽³⁾ 0.2 μM , ⁽⁴⁾ 0.003 μM , ⁽⁵⁾ representa un valor promedio.

CUADRO 1

Unión del receptor de cannabinoide CB1 IC₅₀ (μM)

5	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀
	1 0.04	6 0.3, ⁽²⁾ 86%	15 ⁽⁵⁾ 50%
	2 0.04, 0.5, 0.3, 0.2, 2.1	11 ⁽³⁾ 56%	16 ⁽⁵⁾ 59%
	3 ⁽¹⁾ 45%	12 0.008, ⁽³⁾ 89%	17 0.01, ⁽³⁾ 86%
	4 0.06	13 0.008, ⁽³⁾ 90%	18 0.05, ⁽⁵⁾ 73%
	5 ⁽¹⁾ 47%	14 ⁽³⁾ 50%	19 ⁽⁵⁾ 65%

CUADRO 2

Unión del receptor de cannabinoide CB2 IC₅₀ (μM)

10	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀
	1 0.0001, 0.00009	6 0.0006, 0.0007, ⁽¹⁾ 91%	15 ⁽⁵⁾ 25%
	2 0.001, 0.006, 0.01, ⁽⁴⁾ 86%	11 ⁽³⁾ 30%	16 ⁽⁵⁾ 20%
	3 0.02	12 ⁽³⁾ 18%	17 ⁽³⁾ 25%
	4 ⁽⁴⁾ 74%	13 ⁽³⁾ 11%	18 ⁽⁵⁾ 44%
15	5 0.1	14 ⁽³⁾ 28%	19 ⁽⁵⁾ 33%

EJEMPLO 2

Ensayo basado en células funcional para agonista de CB1 o CB2 y efectos de agonista inverso en actividad de ciclase adenilato intracelular

Los receptores de CB1 y CB2 son receptores acoplados a

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

En la línea base, o durante condiciones de unión de no ligando, estos receptores son activos constitutivamente y suprimen tónicamente la actividad de adenilato ciclasa. La unión de un agonista causa activación del 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 resulta en un incremento en la actividad de adenilato ciclasa.

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

Ensayo

Los compuestos de prueba se evalúan en células SK-N-MC que, usando procedimientos de transfección estándar, se transfectan establemente con ADNc humano para receptor de CB1 pcADN3-CRE β -gal y pcADN3 (humano) o receptor pcADN3 CB2 (humano). Al expresar CRE β -gal, las células producen β -galactosidasa en respuesta a la activación de promotor CRE mediante cAMP. Las células que expresan CRE β -gal y el receptor de CB1 o CB2 humano producirá menos β -galactosidasa cuando se trata con un agonista de CB1/CB2 y producirá más β -galactosidasa cuando se trata con un

agonista inverso de CB1/CB2.

Crecimiento celular

Las células se desarrollan en placas de 96 pozos bajo
5 condiciones de cultivo celular estándar a 37°C en una atmósfera de CO₂ 5%.
Después de 3 días, el medio se retira y un compuesto de prueba en el medio
(en donde el medio se complementa con L-glutamina 2 mM, piruvato de sodio
1M, FBS ácido graso inferior 0.1% (suero bovino fetal) y antibióticos) se añade
a la célula. Las placas se incuban durante 30 minutos a 37°C y las células de
10 la placa entonces se tratan con forskolin durante un periodo de 4-6 horas,
después se lavan y lisan. La actividad de β -galactosidasa se cuantifica usando
reactivos de equipo comercialmente disponible (Promega Corp. Madison, WI)
y un Lector de Placa Vmáx (Molecular Devices, Inc).

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

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

El cambio en la actividad de β -galactosidasa se determina al
establecer un valor de actividad de la célula tratada con vehículo en 100% y

expresa la actividad de β -galactosidasa medida en una célula tratada con compuesto correspondiente como un porcentaje de la actividad celular tratada con vehículo.

5 Resultados del receptor de CB1

El valor de EC₅₀ para la actividad funcional de los compuestos analizados se calcula mediante regresión lineal y se obtiene de estudios en donde concentraciones variables de compuesto se usan. Los datos proporcionados para ciertos compuestos se representa por un porcentaje del (%) en la actividad funcional a una concentración de prueba sencilla: ⁽¹⁾10 μ M y ⁽²⁾1 μ M.

CUADRO 3

Actividad funcional del receptor de CB1 EC₅₀ (μ M)

15

Comp EC ₅₀	Comp EC ₅₀	Comp EC ₅₀
1 ⁽¹⁾ -78%	4 ⁽²⁾ 71%	13 0.002
2 ⁽²⁾ -71%	5 ⁽¹⁾ 10%	17 0.04
3 ⁽¹⁾ -6%	12 0.01	18 0.02

20

CUADRO 4

Actividad de agonista funcional del receptor de CB1 EC₅₀ (μM)

	Comp EC ₅₀	Comp EC ₅₀	Comp EC ₅₀
	20 >5	23 0.088	26 0.070
	21 >5	24 >5	27 0.043
5	22 0.114	25 >5	

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

CRE

Para células que expresan CRE β-gal y el receptor de CB2, agonistas de CB2 reducen la actividad de β-galactosidasa de una manera dependiente de dosis y 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 al establecer un valor de actividad de la célula tratada con vehículo al 100% y expresa la actividad de β-galactosidasa medida en una célula tratada con compuesto correspondiente como un porcentaje de la actividad celular tratada con vehículo.

Resultados del receptor de CB2

El valor de EC₅₀ para la actividad funcional de los compuestos analizados se calcula mediante regresión lineal y se obtiene de estudios en donde concentraciones variables de compuesto se usan.

El valor de 29% para el compuesto 5 representa el cambio en actividad funcional y se obtiene de un estudio en donde una concentración de compuesto se usa.

5

CUADRO 5

Actividad funcional del receptor de CB2 EC₅₀ (μM)

Comp	EC ₅₀	Comp	EC ₅₀	Comp	EC ₅₀
1	0.0016	3	0.2	6	0.029

10

CUADRO 6

Actividad de agonista funcional del receptor de CB2 EC₅₀ (μM)

Comp	EC ₅₀	Comp	EC ₅₀	Comp	EC ₅₀
2	0.0066	22	0.003	25	0.014
20	5	23	0.011	26	0.005
21	0.347	24	0.124	27	0.026

15

Ensayo basado en células funcional modificado para efectos de agonista de CB1 o CB2 en actividad de adenilato ciclasa intracelular

Los estudios de actividad funcional adicional se realizan con modificaciones menores. La actividad de beta galactosidasa se cuantifica usando el sistema de ensayo beta-glo luminiscente (Promega Corp. Madison, WI) y un Luminómetro de Microplaca Orion (Berthold Detection Systems, Oak Ridge, TN). Los valores de EC₅₀ se calculan usando GraphPad Prism y una ecuación logística de cuatro parámetros.

Resultados de receptor de CB1/CB2

El valor de EC_{50} de la actividad funcional de agonista de CB2 de 18 nM para el compuesto 31 se obtiene de estudios en donde se usan concentraciones variables del compuesto.

5

EJEMPLO 4

Modelo de colitis inducido con aceite de mostaza

En el colon distal, el modelo de colitis inducido con aceite de mostaza se caracteriza por un patrón discontinuo de daño epitelial mucosal, edema submucosal, infiltración de células inflamatorias (incluyendo macrófagos, neutrófilos y linfocitos) en la mucosa y submucosa, incremento del peso húmedo del colon, contracción de la longitud del colon, diarrea e inflamación aparente (ver, Kimball E.S., Palmer J.M., D'Andrea M.R., Hornby P.J. y Wade P.R., Acute Colitis induction by oil of mustard results in later development of an IBS-like accelerated upper GI transit in mice, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2005,288:G1266-1273).

Inducción de colitis

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

Los ratones (9 por grupo de tratamiento) se anestesian

brevemente con cetamina/xilasina (Sigma, St. Louis, MO) y una solución de OM 5% en etanol 30% (50 μ l) se administra intracolónicamente (a una profundidad de 4 cm) vía una jeringa (equipada con una aguja 22G de punta de bola).

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

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

Observaciones macroscópicas y criterios

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

Los cuatro puntajes de observación para cada colon se

combinan, con lo cual un puntaje combinado de 0 representa un colon normal y un puntaje combinado de 15 representa un colon afectado máximamente. Análisis estadísticos se realizan en Graphpad Prism 4.0 usando ANOVA.

5	Puntaje de peso				
	0	1	2	3	4
	Peso ganado	<5%	5-14%	15-24%	25-35% >35%
	Puntaje de longitud				
	0	1	2	3	4
10	Acortamiento	<5%	5-14%	15-24%	25-35% >35%
	Puntaje de evacuación				
	0	1	2	3	
	Formación de pella fecal	Normal (bien formada)	Formada holgadamente, húmeda	Amorfa, húmeda, viscosa	diarrea
	Puntaje de daño				
	0	1	2	3	4
	Inflamación	No observada	Media, eritema localizado	Moderada, eritema más ampliamente distribuido	Severa, eritema extensivamente distribuido Úlceras penetrante, lesiones sangrantes

15 Examen microscópico (histológico)

Análisis histológicos de tejidos consiste de tinción de secciones de tejido fijado con parafina con colorante hematoxilina-eosina. Los tejidos se examinan usando un microscopio de luz por parte del investigador que ha sido ciego a los grupos de muestra.

20 Observaciones y criterios histológicos

Las observaciones microscópicas de daño epitelial, infiltración celular y daño o alteración de la arquitectura del musculo liso (una medida del

daño muscular) se asigna un puntaje y se usa para evaluar la severidad de la colitis.

Los puntajes para cada colon se combinan, con lo cual un puntaje combinado de 0 representa un colon normal y un puntaje combinado de 9 representa un colon afectado al máximo. Análisis estadístico se realiza en Graphpad Prism 4.0 usando ANOVA.

Criterios y observaciones

10			Puntaje de daño epitelial			
			0	1	2	3
	Pérdida de epitelio	intacto	≤1/3 perdido	>1/3 a 2/3 perdido	>2/3 perdido	
			Puntaje de infiltración celular			
			0	1	2	3
15	Áreas focales de infiltración	ninguna	1-2 focales	>2 focales	N/A	
	Presencia celular infiltrada	ninguna	≤1/3 de longitud de colon entero	>1/3 a 2/3 de longitud de colon entero	>2/3 de longitud de colon entero	
			Puntaje de arquitectura			
			0	1	2	3
	Daño muscular (cualquier evidencia de edema, hiperplasia o pérdida de arquitectura)	No se observa daño	≤1/3 de longitud de colon entero	≤2/3 de longitud de colon entero	≥2/3 de longitud de colon entero	
20						

Resultados de régimen de tratamiento de colitis profiláctico y terapéutico

Los resultados de puntaje macroscópico y puntaje microscópico para cada grupo de tratamiento en los regímenes profilácticos y terapéuticos son cada uno combinado en un puntaje medio y se expresa como % de inhibición de colitis (% Inh). (#) De prueba representa el número de experimentos en cada nivel de dosis.

CUADRO 7

Régimen profiláctico

Comp	Dosis (mg/kg)	Prueba (#)	% Inh (Macro)	% Inh (Micro)
2	5	1	42.3±12.6	74.4±3.8

CUADRO 8

Régimen terapéutico

Comp	Dosis (mg/kg)	Prueba (#)	% Inh (Macro)	Prueba (#)	% Inh (Micro)
2	5	3	38.7±9.1	1	66.0±9.8

EJEMPLO 5

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

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

Inducción de colitis

Ratones hembra Balb/c (Taconic Farms, Germantown, NY) (de

10-13 semanas de edad) se proveen con una solución de DSS 5% (peso molecular 45 kD, ICN Chemicals, Newport, CA) en agua de grifo sin restricción alguna en un periodo de 7 días. La solución DSS se reabastece diariamente y la cantidad consumida se mide.

- 5 Se administran oralmente a los ratones (10 por grupo de tratamiento) con un compuesto de prueba en el día de la inducción de colitis y después diariamente en adelante.

Seis días después de la administración DSS inicial, la última dosis de compuesto de prueba se administra.

- 10 Siete días después de la administración inicial DSS, se sacrifican los animales. Los colones se resecan, examinan para signos de inflamación, se pesan después de la remoción de los contenidos fecales y la longitud del extremo aboral del intestino ciego al ano, se mide. Los contenidos fecales se examinan para ver los signos de diarrea. El colon distal entre el centímetro 1
- 15 al 4 se remueve y se coloca en formalina amortiguada neutral 10% para el análisis histológico.

Observaciones macroscópicas y criterios

- 20 Las observaciones macroscópicas de la inflamación de colon (una medida de daño de colon), longitud de colon y consistencia y apariencia de la evacuación se asigna un puntaje y se usa para evaluar la severidad de la colitis.

Los tres puntajes de observación para cada colon se combinan,

con lo cual un puntaje combinado de 0 representa un colon normal y un puntaje combinado de 11 representa un colon afectado máximamente. Análisis estadísticos se realizan en Graphpad Prism 4.0 usando ANOVA.

5			Puntaje de peso		
		0	1	2	3
	Peso ganado	<5%	5-14%	15-24%	25-35%
			Puntaje de longitud		
		0	1	2	3
10	Acortamiento	<5%	5-14%	15-24%	25-35%
			Puntaje de evacuación		
		0	1	2	3
	Formación de pella fecal	Normal (bien formada)	Formada holgadamente, húmeda	Amorfa, húmeda, viscosa	Diarrea severa
			Puntaje de daño		
15		0	1	2	3
	Inflamación	No observada	Media, enrojecido localizado	Moderada, enrojecido más ampliamente distribuido	Severa, enrojecido extensivamente distribuido
20					

Examen microscópico (histológico)

Análisis histológicos de tejidos consiste de tinción de secciones de tejido fijado con parafina con colorante hematoxilina-eosina. Los tejidos se examinan usando un microscopio de luz por parte del investigador que ha sido ciego a los grupos de muestra.

Observaciones y criterios histológicos

Las observaciones microscópicas de daño epitelial, infiltración celular y daño o alteración de la arquitectura del musculo liso (una medida del

daño muscular) se asigna con un puntaje y se usan para evaluar la severidad de la colitis.

Los puntajes para cada colon se combinan, con lo cual un puntaje combinado de 0 representa un colon normal y un puntaje combinado de 9 representa un colon afectado al máximo. Análisis estadístico se realiza en Graphpad Prism 4.0 usando ANOVA.

Criterios y observaciones

10	Puntaje de daño epitelial			
	0	1	2	3
	Pérdida de intacto	≤1/3 perdido	>1/3 a 2/3 perdido	>2/3 perdido
	Puntaje de infiltración celular			
15	0	1	2	3
	Áreas focales de infiltración	ninguna	1-2 áreas focales	>2 áreas focales N/A
	Presencia celular infiltrada	ninguna	≤1/3 de longitud de colon entero	>1/3 a 2/3 de longitud de colon entero ≥2/3 de longitud de colon entero
	Puntaje de arquitectura			
20	0	1	2	3
	Daño muscular (cualquier evidencia de edema, hiperplasia o pérdida de arquitectura)	No se observa daño	≤1/3 de longitud de colon entero	≤2/3 de longitud de colon entero ≥2/3 de longitud de colon entero

Resultados de régimen de tratamiento de colitis

Los resultados de puntaje macroscópico y puntaje microscópico

para cada grupo de tratamiento son cada uno combinado en un puntaje medio y se expresa como % de inhibición de colitis (% Inh). Prueba (#) representa el número de experimentos en cada nivel de dosis. ND representa no determinado.

5

CUADRO 9

Comp	Dosis (mg/kg)	Prueba (#)	% inh (macro)	% inh (macro)
2	1	1	-4.3±8.9	ND
2	5	1	21.9±15.2	75.7±8.9
2	10	1	50.5±9.0	ND
2	20	1	31.6±8.5	ND

10

EJEMPLO 6

15

Íleo inflamatorio post-operativo

La inflamación gastrointestinal aguda puede surgir del disturbio directo al intestino durante la cirugía, o de trauma corporal severo. La inflamación típicamente lleva al desarrollo de estasis de intestino, o íleo, definido como el deterioro temporal de motilidad gastrointestinal coordinada.

20

El íleo puede ocurrir en cualquier porción del tracto gastrointestinal, por ejemplo, el estomago, intestino delgado y/o el colon. El íleo puede resultar de cualquier factor que causa íleo, por ejemplo, cirugía: cirugía abdominal tal como cirugía de trasplante o cirugía abdominal diferente de la cirugía de

trasplante, cirugía ortopédica, lesión traumática por ejemplo, caídas, accidentes automovilísticos, agresiones, o cualquier secuela que resulte de la lesión traumática, por ejemplo, fracturas de los miembros, fracturas de costilla, fracturas de la espina, lesiones torácicas, isquemia, hecatombe
 5 retroperitoneal; inflamación intraperitoneal, por ejemplo, sepsis intra-abdominal, apendicitis aguda, colecistitis, pancreatitis, cólico uretérico, neumonía basal, infarto al miocardio; disturbios metabólicos; o cualquiera de sus combinaciones.

Una de las causas más comunes de inflamación gastrointestinal
 10 aguda, y por lo tanto íleo, es el disturbio al intestino durante la cirugía abdominal. Tocando y manipulando el intestino se inicia un evento inflamatorio dentro de la pared intestinal que lleva a la supresión del aparato neuromuscular y pérdida de motilidad gastrointestinal coordinada. El "íleo post-operativo" resultante se caracteriza por vaciado gástrico retardado,
 15 dilatación del intestino delgado y colon, distensión abdominal, pérdida de patrones contráctiles propulsivos normales, e incapacidad para evacuar gases o evacuación del vientre. Holte, K. and H. Kehlet (2000). "Postoperative ileus: a preventable event." Br J Surg 87(11): 1480-93. En las instalaciones clínicas el íleo post-operativo lleva a malestar del paciente incrementado (distensión
 20 abdominal, náusea, vómito), y es un factor de contribución mayor a la estancia en el hospital prolongada.

Los mecanismos que contribuyen al desarrollo del íleo son complejos e incluyen la activación de reflejos simpáticos, la liberación de

agentes humorales inhibidores centrales del eje hipotalámico-pituitaria, liberación de norepinefrina de la pared del intestino, así como agentes anestésicos y analgésicos (Livingston, E. H. and E. P. Passaro (1990) "Postoperative ileus." *Digestive Diseases and Sciences* 35(1): 121-132; and

5 Bauer, A. J., N. T. Schwarz, et al. (2002) "Ileus in critical illness: mechanisms and management." *Curr Opin Crit Care* 8(2): 152-7).

El evento central subyacente de este proceso, es la iniciación de una respuesta inflamatoria aguda dentro de la pared del tracto GI. Estudios que emplean modelos roedores de íleo post-operativo demuestran que la

10 muscularis externa es un compartimento inmunológicamente activo altamente. Normalmente residente dentro de la muscularis externa es un arreglo notable de macrófagos residentes, que forman una red extensiva de células del esófago del colon (Mikkelsen, H. B. (1995) "Macrophages in the external muscle layers of mammalian intestines." *Histology and Histopathology* 10:

15 719-736; and, Kalff, J. C, W. H. Schraut, et al. (1998) "Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in paralytic ileus." *Annals of Surgery* 228: 652-663) y que se equilibran para defender el tracto gastrointestinal de una lesión. Los disturbios al intestino durante la cirugía abdominal activan esta red de macrófagos, iniciando una

20 respuesta inflamatoria molecular local. Las citocinas y quimiocinas pro-inflamatorias de liberación de macrófagos activados que suprimen el aparato neuromuscular e inducen la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular (Kalff, Schraut, et al. (1998); Kalff, J. C, N. T. Schwarz, et

al. (1998) "Leukocytes of the intestinal muscularis: their phenotype and isolation." *J Leukoc Biol* 63(6): 683-91; Josephs, M. D., G. Cheng, et al. (1999) "Products of cyclooxygenase-2 catalysis regulate postoperative bowel motility." *J Surg Res* 86(1): 50-4; Kalff, J. C, T. M. Carlos, et al. (1999) "Surgically induced leukocytic infiltrates within the rat intestinal muscularis mediate postoperative ileus." *Gastroenterology* 117: 378-387; Kalff, J. C, W. H. Schraut, et al. (2000) "Role of inducible nitric oxide synthase in postoperative intestinal smooth muscle dysfunction in rodents." *Gastroenterology* 118(2): 316-27; and, Wehner, S., N. T. Schwarz, et al. (2005) "Induction of IL-6 within the rodent intestinal muscularis after intestinal surgical stress." *Surgery* 137(4): 436-46).

Esto a su vez lleva a una respuesta inflamatoria celular caracterizada por el reclutamiento de leucocitos (monocitos, neutrófilos, células t, mastocitos) de la circulación sistémica (Kalff, J. C, N. T. Schwarz, et al. (1997) "Phagocyte activation and infiltration of the intestinal muscularis with impairment of small bowel motility after surgical manipulation." *Langenbecks Archiv fur Chirurgie Suppl.*: 425-428; and, Kalff, J. C, B. M. Buchholz, et al. (1999) "Biphasic response to gut manipulation and temporal correlation of cellular infiltrates and muscle dysfunction in rat." *Surgery* 126(3): 498-509).

Infiltración de leucocitos libera citocinas adicionales así como prostaglandinas, óxido nítrico, proteasas y especies de oxígeno reactivo que contribuyen adicionalmente a disfunción neuromuscular (von Ritter, C, R. Be, et al. (1989) "Neutrophilic proteases: mediators of formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine-

induced ileitis in rats." Gastroenterology 97(3): 605-9; y, Bielefeldt, K. and J. L. Conklin (1997) "Intestinal motility during hypoxia and reoxygenation in vitro." Dig Dis Sci 42(5): 878-84).

5 Los compuestos de la presente invención previenen o tratan el íleo al inhibir el flujo de leucocitos de circulación activados inmunológicamente en la pared muscular del tracto gastrointestinal, o al inhibir su actividad. Los compuestos de la presente invención también previenen o tratan el íleo al prevenir la secuela inflamatoria que lleva a una función contráctil gastrointestinal deteriorada.

10

Inducción de íleo post-operativo

Ratones CD-1 macho se anestesian mediante inhalación de isoflurano y se preparan para la cirugía. El abdomen se afeita y se trata con solución antiséptica. El animal entonces se cubre con un paño quirúrgico, dejando el abdomen expuesto. Una laparotomía de línea media se realiza, y todo el intestino delgado es exteriorizado sobre paño estéril. Usando dos aplicadores de punta de algodón, estériles, humedecidos, el intestino delgado entonces se comprime suavemente a lo largo de su longitud desde el ligamento de Treitz a la unión íleo-cecal. El intestino delgado entonces se retorna a la cavidad abdominal y la incisión se cierra con dos capas de sutura.

Administración de compuestos

Ratones de igual edad se asignan al azar a grupos (6 animales

por grupo) y se inyectan intraperitonealmente (i.p.) con “vehículo” (una mezcla de etanol 5%/Tween 80 5%/90% de dextrano 5% en agua p/v) que contiene varias dosis de un compuesto de prueba 1 hora antes de la laparotomía. El segundo grupo se inyecta intraperitonealmente con vehículo. El tercer grupo se administra intragástricamente (1 mg/kg) una mezcla (1 mg/ml) de dexametasona en hidroxipropil metil dextrano 20% en agua, una vez por día durante dos días antes de la cirugía y 5 horas después de la laparotomía. El cuarto grupo no recibe intervención y sirven como controles sin tratamiento previo.

10

Método de medición de motilidad gastrointestinal – tránsito gastrointestinal superior – técnica de fluoresceína-isotiocianato (FITC)-dextrano

Tránsito gastrointestinal superior se mide 24 horas después de la laparotomía. Los ratones se alimentan con alimento de prueba que consta de 150 μ l de solución FITC-dextrano (5 mg/ml de 70000 de peso molecular dextrano conjugado a fluoresceína-isotiocianato en hidroxipropil metilcelulosa/agua desionizada 0.5%) se administran intragástricamente mediante un tubo de alimentación de calibre 18. Después de la administración oral del alimento de prueba FITC-dextrano, los animales se retornan a sus jaulas que habitan. Después de un periodo de prueba de 45 minutos, los ratones se asesinan sin dolor mediante sobredosis con isoflurano y desangramiento. Todo el tracto gastrointestinal del esfínter esofágico inferior

20

al colon terminal se retira. Los segmentos del intestino se abren a lo largo del borde mesentérico. El tejido y contenidos lumbinales del estomago, 10 segmentos iguales de intestino delgado, el intestino ciego, y 3 segmentos iguales de colon se colocan en tubos individuales Eppendorf que contienen 1
5 ml de PBS. El tejido se mezcla vigorosamente en un vórtice colocado sobre la mesa, y los materiales sólidos se granulan por medio de centrifugación. Alícuotas del sobrenadante clarificado se leen por duplicado en un lector de placa con fluorescencia de 96 pozos para cuantificar la magnitud de la señal fluorescente en cada segmento del intestino.

10 Estos valores se usan para calcular el Centro Geométrico (REF), que se define como la distribución promedio en peso de la señal fluorescente a lo largo del tracto gastrointestinal:

$$GC = \frac{\sum (\% \text{ de señal fluorescente total por segmento} \times \text{número de segmento})}{100};$$

15 Valores más altos de GC representan velocidades más rápidas de tránsito en escala de 1 a 15. Los ratones normales exhiben una GC = 8 después de una duración de prueba de 45 minutos.

Examen histológico microscópico de mieloperoxidasa

20 El examen histológico microscópico se realiza en tejidos recolectados 24 horas después de laparotomía. Células inmunes activadas tales como neutrófilos y monocitos exhiben actividad de mieloperoxidasa. Reactivo Harker-Yates (Polysciences Inc.) forma un polímero insoluble, de

color azul oscuro en presencia de actividad de peróxido de hidrógeno y peroxidasa enzimática. Segmentos de intestino delgado medio se colectan desde los tubos de la centrifuga descrita en la sección anterior. Montajes completos de la capa muscular se preparan al abrir el tubo del intestino a lo largo del borde mesentérico y se sujeta el tejido plano en una caja de petri cubierta con Sylgard™ con la superficie mucosal encarando hacia arriba. El tejido se estira a 1.5 veces su longitud y 2.5 veces su anchura, y la mucosa se remueve mediante disección fina. Los montajes completos de muscularis remanente entonces se fijan con etanol 100% durante 45 minutos, se lavan 3 veces con PBS, y se incuban durante 20 minutos en PBS que contiene peróxido de hidrógeno 0.1% y 1 mg/ml de reactivo Harker-Yates (Polysciences, Inc). El reactivo se polimeriza en presencia de peróxido de hidrógeno y actividad de peroxidasa para formar un depósito azul oscuro. Después de un segundo lavado con PBS, los montajes completos se montan en portaobjetos, cubreobjetos, y se observan en un microscopio óptico. Mieloperoxidasa que contiene leucocitos se cuenta en 6 a 8 campos ópticos adyacente 200X, y los conteos celulares medios se calculan y registran.

Resultados del íleo post-operativo

La presencia de células inmunes positivas mieloperoxidasa (MPO) en el muscularis intestinal es rara en animales normales. El número de leucocitos de infiltración se incrementa marcadamente después de la manipulación quirúrgica del intestino delgado. La magnitud de este infiltrado

se reduce significativamente después del tratamiento con dexametasona o con un compuesto de prueba de la presente invención.

Motilidad gastrointestinal asociada con íleo inflamatorio post-

5 operativo

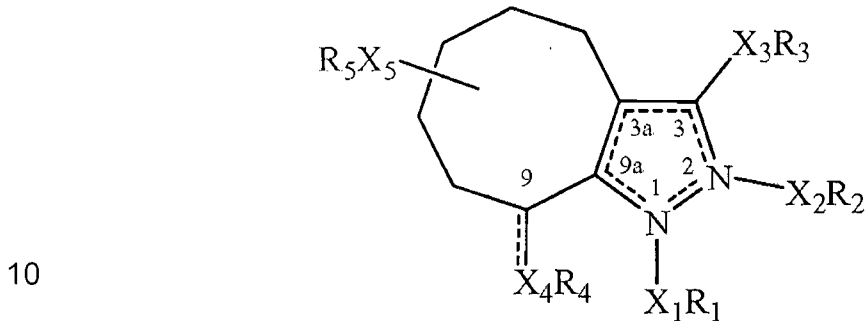
La manipulación quirúrgica del intestino delgado lleva a un retardo significativo en el tránsito gastrointestinal, que va desde un centro geométrico de 8.4 en ratones normales a 3.3 en animales tratados con vehículo. El tratamiento con dexametasona lleva a recuperación parcial. Los

10 compuestos de prueba de la presente invención se espera que muestren un incremento en el tránsito.

Se entenderá que la descripción anterior de la invención y varios ejemplos de la misma han hecho énfasis en ciertos aspectos. Otros numerosos equivalentes no se elaboran específicamente en, o discutidos
15 pueden caer sin embargo dentro de la esencia y alcance de la presente invención o las siguientes reivindicaciones y se pretende que se incluyan.

NOVEDAD DE LA INVENCIONREIVINDICACIONES

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



(I)

- o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde las líneas de puntos entre las posiciones 2-3 y las posiciones 3a-9a en la fórmula (I) representan sitios para cada uno de los dos enlaces presentes cuando X_1R_1 está presente; las líneas de puntos entre las posiciones 3-3a y las posiciones 9a-1 en la fórmula (I) representan sitios para cada uno de las dos enlaces dobles presentes cuando X_2R_2 está presente; la línea de puntos entre la posición 9 y X_4R_4 en la fórmula (I) representa el sitio para un enlace doble; X_1 está ausente o es alquileo inferior; X_2 está ausente o es alquileo inferior; en donde solamente uno de X_1R_2 y X_2R_2 está presente; X_3 está ausente, alquileo inferior, alquilideno inferior o -NH-; cuando la línea de puntos entre la posición 9 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente o es alquileo inferior; cuando la línea de puntos entre la posición 9 y X_4R_4 está

presente, X_4 está ausente; X_5 está ausente o es alquileo inferior; R_1 se
 selecciona de hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más
 posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alquil-sulfonilo inferior, arilo,
 cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o
 5 heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones
 por halógeno, aminosulfonilo, alquil-aminosulfonilo inferior, alquilo
 (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o
 alcoxi inferior), hidroxí o alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más
 posiciones por halógeno o hidroxí); R_2 se selecciona de hidrógeno, alquilo
 10 (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o
 alcoxi inferior), alquil-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o
 heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno
 opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno,
 aminosulfonilo, alquil-aminosulfonilo inferior, alquilo (opcionalmente sustituido
 15 en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), hidroxí o
 alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o
 hidroxí); R_3 es $-C(O)-Z_1(R_6)$, $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ o $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$; cuando la
 línea de puntos entre la posición 9 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente o es
 alquileo inferior y R_4 es hidrógeno, hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior,
 20 halógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo,
 cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en
 una o más posiciones por hidroxí, oxo, alquilo inferior (opcionalmente
 sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior),

alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí) o halógeno; cuando la línea de puntos entre la posición 9 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente y R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más

5 posiciones por hidroxí, oxo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; R_5 es ausente, hidroxí, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí), carboxí, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi,

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

15 posiciones por halógeno o hidroxí), carboxí, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo; R_7 es hidrógeno o alquilo inferior; R_8 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo cada uno es opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, alquil-amino,

20 alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí), carboxí, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo; R_9 es hidrógeno o

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

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

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

además porque X_1 está ausente; y R_1 se selecciona de arilo o cicloalquilo de C_3-C_{12} , en donde arilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una
5 sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-C(O)-Z_1(R_6)$, $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ o $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una
sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado
además porque R_3 es $-C(O)-Z_1(R_6)$; X_3 está ausente, alquileo inferior,
10 alquilideno inferior o $-NH-$; Z_1 está ausente o es alquilo; y, R_6 es arilo,
cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o
heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxí,
oxo, halógeno, amino, alquil-amino, alquilo (opcionalmente sustituido en una o
más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente
15 sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí), carboxi,
carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o
heterociclilo.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una
sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado
20 además porque R_3 es $-C(O)-Z_1(R_6)$; X_3 está ausente; Z_1 está ausente; y, R_6 es
heterociclilo.

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

además porque R_3 es $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente, alquileo inferior, alquilideno inferior o $-NH-$; R_9 es hidrógeno o es alquilo inferior; Z_3 está ausente, $-NH-$, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi o carbonilalcoxi); y, R_{10} es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo cada uno es opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, amino alquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, aminosulfonilo, alquil-aminosulfonilo inferior, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo.

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

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

además porque R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente o es alquilo; y, R_{10} es cicloalquilo de C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior),
 5 alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, arilo o heterociclilo.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente o es alquilo; y, R_{10} es cicloalquilo de C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o
 10 más de alquilo o carbonilalcoxi.

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

20 12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente, -NH- o alquilo; y, R_{10} es arilo opcionalmente sustituido con uno o más

halógenos.

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

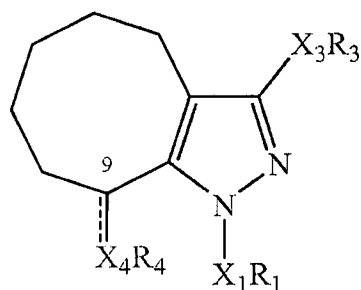
14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque la línea de puntos entre la posición 9 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente; y, R_4 es hidrógeno.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque la línea de puntos entre la posición 9 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente y R_4 es CH -arilo opcionalmente sustituido en arilo en una o más posiciones con halógeno.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque X_5 está ausente y R_5 está ausente.

17.- Un compuesto de fórmula (Ia):

5



(Ia)

o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde X_1 está ausente; X_3 está ausente; cuando la línea de puntos entre la posición 9 y X_4R_4 está ausente; X_4 está ausente y R_4 es hidrógeno; cuando la línea de puntos entre la posición 9 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente y R_4 es CH-arilo, en donde arilo se sustituye opcionalmente en una o más posiciones con halógeno; R_1 se selecciona de arilo o cicloalquilo de C_3-C_{12} , en donde arilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno; R_3 es $-C(O)-Z_1(R_6)$ o $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; R_6 es heterociclilo; R_{10} es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo o cicloalquilo de C_3-C_{12} cada uno es opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo o carbonilalcoxi; Z_1 está ausente; y Z_3 está ausente, $-NH-$ o alquilo.

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque se selecciona de: (1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-

- ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, Éster etílico del ácido 2-[(1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, (1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, (1-
- 5 adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, (1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, (1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-ciclobutil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, (adamantan-1-il-metil)-amida del
- 10 ácido 1-ciclobutil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, (1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclobutil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, N'-(2,4-dicloro-fenil)-hidrazida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-
- ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-
- 15 dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-
- ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-
- ciclooctapirazol-3-carboxílico, (9E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-il]-piperidin-1-il-
- 20 metanona, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-

- ciclohexil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico,
- (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico,
- 5 Piperidin-1-ilamida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-(4-metoxifenil)-etil]-amida del ácido (2E)-[9-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-il]-etenosulfónico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-[9-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-il]-etenosulfónico,
- 10 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9S*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9R*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9R*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9S*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico,
- 15 [(1R)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9S*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1R)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9R*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico,
- 20 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-

ciclooctapirazol-3-carboxílico o [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico

- 19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 18,
- 5 caracterizado además porque se selecciona de: (1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-
- 10 ciclooctapirazol-3-carboxílico, Éster etílico del ácido 2-[(1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, (1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, (1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-
- 15 ciclooctapirazol-3-carboxílico, N'-(2,4-dicloro-fenil)-hidrazida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-
- 20 ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, (9E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-

fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-
 bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-
 ciclohexil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-
 5 bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico,
 (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-
 (4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico o
 Piperidin-1-ilamida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-bencilideno)-
 4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-(4-metoxi-
 10 fenil)-etil]-amida del ácido (2E)-[9-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-
 ciclooctapirazol-3-il]-etenosulfónico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-[9-
 (3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-il]-etenosulfónico,
 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9S*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-
 hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida
 15 del ácido (9R*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-
 carboxílico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9R*)-(3-cloro-bencil)-
 4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-
 etil]-amida del ácido (9S*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-
 ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1R)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido
 20 (9S*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9R*)-(3-cloro-bencil)-4,5,6,7,8,9-
 hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido
 (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-

carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico o [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido
5 (9E)-(3-cloro-bencilideno)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico.

20.- Un método para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor de cannabinoides en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa
10 de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

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

22.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque el compuesto es un agonista inverso del receptor de CB1.

23.- El método de conformidad con la reivindicación 20,
20 caracterizado además porque el compuesto es un agonista del receptor de CB2.

24.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque el síndrome, trastorno o enfermedad se

relaciona con el apetito, metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma, trastornos sociales y de humor, ataques, abuso de sustancias, aprendizaje, cognición o memoria, contracción de órgano o espasmo muscular, trastornos del intestino, trastornos respiratorios, actividad locomotora o trastornos de movimiento, trastornos inmunes e inflamación, crecimiento celular no regulado, manejo de dolor o neuroprotección.

25.- El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el intestino asociadas con inflamación, con o sin dolor, se seleccionan de enfermedad inflamatoria del intestino, motilidad trastornada del intestino asociada con inflamación que surge de la cirugía, lesión traumática, o cualquier secuela que resulta de lesión traumática, inflamación intraperitoneal, neumonía basal, infarto al miocardio, disturbios metabólicos o cualquiera de las combinaciones de los mismos.

26.- El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque las enfermedades inflamatorias del intestino se seleccionan de colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn o enfermedad celiaca.

27.- El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque la cirugía se selecciona de cirugía abdominal, cirugía de trasplante, rechazo de intestino, cirugía ortopédica, cirugía cardiovascular o cirugía ginecológica.

28.- El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque la lesión traumática se selecciona de caídas,

accidente automovilístico o agresiones personales.

29.- El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque las secuelas que resultan de la lesión traumática se seleccionan de fracturas de los miembros, fracturas de costilla, 5 fracturas de la espina, lesiones torácicas, isquemia o hematoma retroperitoneal.

30.- El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque la inflamación intraperitoneal se selecciona de sepsis intra-abdominal, apendicitis aguda, colecistitis, pancreatitis o cólico 10 uretérico.

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

32.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque el síndrome, trastorno o enfermedad es un 15 síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con metabolismo o relacionada con obesidad, relacionada con el apetito, mediada con agonista inverso del receptor de CB1.

33.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque el síndrome, trastorno o enfermedad es un 20 síndrome, trastorno, o enfermedad relacionada con el intestino mediada con el agonista del receptor de CB2 asociada con inflamación, con o sin dolor,

seleccionada de enfermedad inflamatoria del intestino, motilidad del intestino trastornada asociada con inflamación que surge de cirugía, lesión traumática o cualquier secuela que resulta de lesión traumática, inflamación intraperitoneal, neumonía basal, infarto al miocardio, disturbios metabólicos o cualquiera de sus combinaciones.

34.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque comprende adicionalmente la etapa de administrar al sujeto un producto de combinación y/o terapia que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un agente terapéutico.

35.- El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado además porque el agente terapéutico es un anticonvulsivo o un agente anticonceptivo.

36.- El método de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado además porque el anti-convulsivo es topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoina y lo similar y mezclas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

38.- Un método de anticoncepción en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto una composición, en donde la composición comprende un anticonceptivo y un compuesto agonista inverso o antagonista del receptor de CB1 de conformidad con la reivindicación 1, en donde la
5 composición reduce las ganas de fumar en el sujeto y/o ayudar al sujeto en la pérdida de peso.

39.- El uso del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor
10 de cannabinoides.

40.- El uso que se reclama en la reivindicación 39, en donde el síndrome, trastorno o enfermedad es un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con metabolismo o relacionada con obesidad, relacionada con el apetito mediado con agonista inverso del receptor de CB1.

41.- El uso que se reclama en la reivindicación 39, en donde el síndrome, trastorno o enfermedad es un síndrome, trastorno, o enfermedad relacionada con el intestino mediada con el agonista del receptor de CB2, asociada con inflamación, con o sin dolor, seleccionada de enfermedad inflamatoria del intestino, motilidad del intestino trastornada asociada con
15 inflamación que surge de cirugía, lesión traumática o cualquier secuela que resulta de lesión traumática, inflamación intraperitoneal, neumonía basal, infarto al miocardio, disturbios metabólicos o cualquiera de sus combinaciones.
20

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 3.51.022.197 MT/FOP 20071001/0.20.5.10
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	PRD2164WOPCT
I	Title of Invention	HEXAHYDRO-CYCLOOCTYL 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 2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-2782
II-9	Facsimile No.	732-524-2134
II-10	e-mail	tdodd9@corus.jnj.com

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	XIA, Mingde
III-1-5	Address	71 Willow Road Belle Mead, New Jersey 08502 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	LU, Huajun
III-2-5	Address	20 Jenna Drive Bridgewater, New Jersey 08807 United States of America
III-2-6	State of nationality	CN
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	LIOTTA, Fina
III-3-5	Address	342 Edgewood Avenue Westfield, New Jersey 07090 United States of America
III-3-6	State of nationality	IT
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)	PAN, Meng
III-4-5	Address	155 Brandon Court Neshanic Station, New Jersey 08853 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)	MACIELAG, Mark J.
III-5-5	Address	8 Seneca Trail Branchburg, New Jersey 08876 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US
III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	WACHTER, Michael P.
III-6-5	Address	52 North Street Bloomsbury, New Jersey 08804 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	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.	732-524-2134
IV-1-5	e-mail	tdodd9@corus.jnj.com
IV-1-6	Agent's registration No.	27200

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV-2	Additional agent(s)	agent
IV-2-1	Name (LAST, First)	DODD, Thomas J.
IV-2-2	Address	JOHNSON & JOHNSON One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-2-3	Telephone No.	732-524-2782
IV-2-4	Facsimile No.	732-524-2134
IV-2-5	e-mail	tdodd9@corus.jnj.com
IV-2-6	Agent's registration No.	31010
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	23 September 2005 (23.09.2005)
VI-1-2	Number	60/719,884
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	22 September 2006 (22.09.2006)
VI-2-2	Number	11/525,573
VI-2-3	Country	US
VI-3	Priority document request	
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-4	Incorporation by reference : where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	International Searching Authority Chosen	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (ISA/US)	
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)	6	✓
IX-2	Description	77	-
IX-3	Claims	12	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	96	
	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	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	/Thomas J Dodd/
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
X-1-2	Name of signatory	Thomas J. Dodd
X-1-3	Capacity	Proxy Holder

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

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

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 February 2009 (19.02.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/023292 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/33 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)

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

(21) International Application Number:

PCT/US2008/056016

(22) International Filing Date: 6 March 2008 (06.03.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

11/688,589 20 March 2007 (20.03.2007) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): XIA, Mingde
[US/US]; 71 Willow Road, Belle Mead, New Jersey 08502
(US). LU, Huajun [CN/US]; 20 Jenna Drive, Bridgewater,
New Jersey 08807 (US). LIOTTA, Fina [IT/US]; 342
Edgewood Avenue, Westfield, New Jersey 07090 (US).
PAN, Meng [US/US]; 155 Brandon Court, Neshanic
Station, New Jersey 08853 (US). MACIELAG, Mark J.
[US/US]; 8 Seneca Trail, Branchburg, New Jersey 08876
(US). WACHTER, Michael P. [US/US]; 52 North Street,
Bloomsbury, New Jersey 08804 (US).

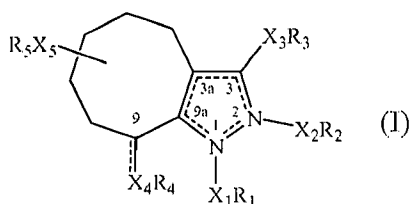
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, 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
- with information concerning one or more priority claims
considered void

(54) Title: HEXAHYDRO-CYCLOOCTYL PYRAZOLE CANNABINOID MODULATORS



(57) Abstract: This invention is directed to a hexahydro-cyclooctyl pyra-
zole cannabinoid modulator compound of formula (I), and a method for
use in treating, ameliorating or preventing a cannabinoid receptor me-
diated syndrome, disorder or disease.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 08/56016

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/33 ;A61K 31/415 (2008.04)

USPC - 514/183 ;514/403 ;514/405

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)

USPC- 514/183 ;514/403 ;514/405

IPC (8): A61K 31/33 ;A61K 31/415 (2008.04)

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

USPC- 514/183 ;514/403 ;514/405 (see keywords below)

IPC (8): A61K 31/33 ;A61K 31/415 (2008.04) (see keywords below)

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

WEST: DB=PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB; Google: patents/scholar: cyclooctyl pyrazole cannabinoid

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2005/0228034 A1 (LAGU et al.) 13 October 2005 (13.10.2005); para [0009]; [0011]-[0035]; [0104]-[0105]; [0107]; [0109]-[0110]; [0116]; [0118]; [0121]; [0128]; [0169]; [0213].	1-41
Y	MAHMOUDIAN. The Cannabinoid Receptor: Computer-Aided Molecular Modeling and Docking of Ligands. Journal of Molecular Graphics and Modeling, June 1997, Vol 15, pp 149-153. pg 150, Col 1 and Col 2; pg 152, Col 1.	1-41
Y	US 2006/0089378 A1 (XIA et al.) 27 April 2006 (27.04.2006); para [0151]; [0152]; [0157]; [0180].	25-30; 33, 41

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* 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 application or patent but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 May 2008 (31.05.2008)

Date of mailing of the international search report

27 JUN 2008

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

JUN 30 2008

PCT & J PAT. DKT. SECTION

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITYTo: PHILIP S. JOHNSON
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year)

27 JUN 2008

Applicant's or agent's file reference

PRD2164WOPCT

PRD2164WOPCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US 08/56016

International filing date (day/month/year)

06 March 2008 (06.03.2008)

Priority date (day/month/year)

22 September 2006 (22.09.2006)

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

IPC(8) - A61K 31/33 ;A61K 31/415 (2008.04)

USPC - 514/183 ;514/403 ;514/405

Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion

31 May 2008 (31.05.2008)

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-273-4300
PCT OSP: 571-272-7774

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To: PHILIP S. JOHNSON
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Applicant's or agent's file reference PRD2164WOPCT		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/US 08/56016	International filing date (day/month/year) 06 March 2008 (06.03.2008)	Priority date (day/month/year) 22 September 2006 (22.09.2006)	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(8) - A61K 31/33 ;A61K 31/415 (2008.04) USPC - 514/183 ;514/403 ;514/405			
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.			

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Date of completion of this opinion 31 May 2008 (31.05.2008)	Authorized officer: Lee W Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774
---	---	--

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 08/56016

Box No. 1 Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a)).
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed
 - ☐ filed together with the international application in electronic form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US 08/56016

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

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-41	YES
	Claims	none	NO
Inventive step (IS)	Claims	none	YES
	Claims	1-41	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-41	YES
	Claims	none	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-24, 31, 32, and 34-40 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over US 2005/0228034 A1 to LAGU et al (hereinafter "Lagu") in view of the article entitled "The Cannabinoid Receptor: Computer-Aided Molecular Modeling and Docking of Ligands" (MAHMOUDIAN).

As to Claim 1, Lagu discloses a compound having a similar structure to formula I (para [0009]) or a salt, isomer, prodrug, metabolite or polymorph (para [0035]) thereof wherein the dashed lines between positions 2 and 3 and positions 3a and 9a (Lagu "7a") in formula I represent locations for two double bonds present when X1R1 is present (para [0011]);

the dashed lines between positions 3-3a and positions 9a-1 (Lagu "7a") in formula I represent locations for two double bonds present when X2R2 is present (para [0012]);

the dashed line between positions 9 (Lagu "7") and X4R4 in formula I represents the location for a double bond (para [0013]);

X1 is absent, or is lower alkylene; (para [0014]);

X2 is absent, or is lower alkylene; (para [0015]);

wherein only one of X1R1 and X2R2 are present; (para [0016]);

X3 is absent, or is lower alkylene, lower alkylidene or -NH- (para [0017]);

when the dashed line between positions 9 (Lagu "7") and X4R4 is absent, X4 is absent, or is lower alkylene (para [0018]);

when the dashed line between positions 9 (Lagu "7") and X4R4 is present, X4 is absent (para [0019]);

X5 is absent, or is lower alkylene (para [0020]);

R1 is selected from the group consisting of aryl, C3-C12 cycloalkyl, or heterocyclyl, any of which are optionally substituted at one or more positions by halogen, lower alkyl, hydroxy or lower alkoxy (para [0021]);

R2 is selected from the group consisting of aryl, C3-C12 cycloalkyl, or heterocyclyl, any of which are optionally substituted at one or more positions by halogen, lower alkyl, hydroxy or lower alkoxy (para [0022]);

R3 is C(O)-Z1(R6) or SO2-NR7-Z2R8 or C(O)NR9Z3R10 (para [0023]; Lagu "C(O)Z1R7 or SO2NR8R8a or C(O)NR9a Z2R9; Lagu R6 is absent (para [0027]);

when the dashed line between positions 9 (Lagu "7") and X4R4 is absent (para [0024]), X4 is absent, or is lower alkylene (para [0018]); R4 is hydrogen; hydroxy; lower alkyl; lower alkoxy; halogen; aryl or C3-C12 cycloalkyl or heterocyclyl optionally substituted at one or more positions by hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy or halogen optionally substituted at one or more positions by hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy or halogen (para [0024]);

when the dashed line between positions 9 (Lagu "7") and X4R4 is present (para [0025]), X4 is absent (para [0018]); R4 is CH-aryl or CH-heterocyclyl wherein aryl or heterocyclyl is optionally substituted at one or more positions by hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy or halogen (para [0025]);

R5 is hydroxy; lower alkyl; lower alkoxy; carboxy; alkoxycarbonyl (para [0026]);

R6 (Lagu "R7") aryl or C3-C12 cycloalkyl or heterocyclyl optionally substituted by one or more hydroxy, halogen, lower alkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, lower alkoxy, aryloxy, arylalkoxy (para [0029])

R8 (Lagu "R8a") is aryl or C3-C12 cycloalkyl or heterocyclyl optionally substituted by one or more hydroxy, halogen, lower alkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, lower alkoxy (para [0030]);

*****CONTINUED IN SUPPLEMENTAL BOX*****

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 08/56016

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
BOX V (2): Citations and explanation

R9 (Lagu "R9a") is hydrogen or lower alkyl (para [0030]);

R10 (Lagu "R9") is aryl or C3-C12 cycloalkyl or heterocyclyl optionally substituted by one or more hydroxy, halogen, lower alkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, lower alkoxy (para [0030]);

Z1 and Z3 are absent (para [0033]-[0034]; Lagu "Z1 and Z2") and instant application Z2 is absent (para [0027]);

Lagu discloses a cyclohexane ring fused to the pyrazole ring system (para [0009]). Lagu does not disclose a cyclooctyl ring fused to the pyrazole ring system.

Mahmoudian discloses the computer modeling of the human cannabinoid receptor and docking of active ligands to the receptor (pg 150, Col 1 and Col 2) defining a hydrophobic pocket within the receptor that is required for receptor activity (pg 152, Col 1).

One having ordinary skill in the art would have been motivated by the teachings of Mahmoudian regarding the size and shape of the hydrophobic pocket to generate a cannabinoid modulator containing a larger ring structure which may have improved van der waals interactions with the receptor at the hydrophobic pocket (e.g. expanding the cyclohexane ring taught by Lagu by two more carbons, or about 5-6 angstroms). Motivation for such a substitution stems from the desire to generate cannabinoid modulators with improved biological activity.

As to Claims 2 and 3, Lagu discloses a compound of claim 1 or a salt, isomer, prodrug, metabolite or polymorph (para [0035]) thereof wherein X1 is absent or lower alkylene (para [0014]) and R1 is R1 is selected from aryl, C3-C12 cycloalkyl, or heterocyclyl wherein each are optionally substituted at one or more positions by halogen, lower alkyl, hydroxy or lower alkoxy (para [0021]).

As to Claim 4, Lagu discloses the compound of claim 1 or a salt, isomer, prodrug, metabolite or polymorph (para [0035]) wherein R3 is C(O)-Z1(R6) or SO2-NR7-Z2R8 or C(O)NR9Z3R10 (para [0023]; Lagu "C(O)Z1R7 or SO2NR8R8a or C(O)NR9a Z2R9"; Lagu R6 is absent (para [0027])).

As to Claim 5, Lagu discloses the compound of claim 1 or a salt, isomer, prodrug, metabolite or polymorph (para [0035]) wherein R3 is C(O)-Z1(R6) (para [0023]; Lagu "C(O)Z1R7); X3 is absent or is lower alkylene, lower alkylidene or -NH- (para [0017]); Z1 is absent (para [0033]); R6 (Lagu "R7") aryl or C3-C12 cycloalkyl or heterocyclyl optionally substituted by one or more hydroxy, halogen, lower alkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, lower alkoxy, aryloxy, arylalkoxy (para [0029]).

As to Claim 6, Lagu discloses the compound of claim 1 or a salt, isomer, prodrug, metabolite or polymorph (para [0035]) wherein R3 is C(O)-Z1(R6) (para [0023]; Lagu "C(O)Z1R7); X3 is absent (para [0017]); Z1 is absent (para [0033]); R6 (Lagu "R7") heterocyclyl (para [0029]).

As to Claim 7, Lagu discloses the compound of claim 1 or a salt, isomer, prodrug, metabolite or polymorph (para [0035]) wherein R3 is C(O)-Z1(R6) (para [0023]; Lagu "C(O)Z1R7); X3 is absent or is lower alkylene, lower alkylidene or -NH- (para [0017]); Z3 is absent (para [0033]-[0034]; Lagu "Z2"); R10 (Lagu "R9") is aryl or C3-C12 cycloalkyl or heterocyclyl optionally substituted by one or more hydroxy, halogen, lower alkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, lower alkoxy (para [0030]).

As to Claim 8, Lagu discloses the compound of claim 1 or a salt, isomer, prodrug, metabolite or polymorph (para [0035]) wherein R3 is C(O)NR9Z3R10 (para [0023]; Lagu "C(O)NR9a Z2R9 (para [0023]); X3 is absent (para [0017]); Z3 is absent (para [0033]-[0034]; Lagu "Z2"); R10 (Lagu "R9") is aryl or C3-C12 cycloalkyl or heterocyclyl optionally substituted by one or more hydroxy, halogen, lower alkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, lower alkoxy (para [0030]).

As to Claims 9-13, Lagu discloses the compound of claim 1 or a salt, isomer, prodrug, metabolite or polymorph (para [0035]) wherein R3 is C(O)NR9Z3R10 (para [0023]; Lagu "C(O)NR9a Z2R9 (para [0023]); X3 is absent (para [0017]); Z3 is absent (para [0033]-[0034]; Lagu "Z2"); R10 (Lagu "R9") is C3-C12 cycloalkyl optionally substituted by one or more hydroxy, halogen, lower alkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, lower alkoxy (para [0030]).

As to Claim 14, Lagu discloses the compound of claim 1 or a salt, isomer, prodrug, metabolite or polymorph (para [0035]) wherein when the dashed line between positions 9 (Lagu "7") and X4R4 is absent (para [0024]), X4 is absent, (para [0018]); R4 is hydrogen (para [0024]).

As to Claim 15, Lagu discloses the compound of claim 1 or a salt, isomer, prodrug, metabolite or polymorph (para [0035]) wherein when the dashed line between positions 9 (Lagu "7") and X4R4 is present (para [0025]), X4 is absent (para [0018]); R4 is CH-aryl optionally substituted at one or more positions by halogen (para [0025]).

As to Claim 16, Lagu discloses the compound of claim 1 or a salt, isomer, prodrug, metabolite or polymorph (para [0035]) wherein X5 is absent (para [0020]) and R5 is absent (pg 3, Table, Compounds 1 and 2 "X5R5 = H").

*****CONTINUED IN NEXT SUPPLEMENTAL BOX*****

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Previous Supplemental Box

As to Claim 17, Lagu discloses a compound having a similar structure to formula 1a (para [0009] or a salt, isomer, prodrug, metabolite or polymorph (para [0035]) (pg 3, Table, Compounds 1 and 2 "X5R5 = H") thereof wherein X4 is absent (para [0019]) and R4 is hydrogen (para [0024]); when the dashed line between positions 9 (Lagu "7") and X4R4 is present (para [0045]), X4 is absent (para [0019]) and R4 is CH-aryl optionally substituted at one or more positions by halogen (para [0025]); R3 is C(O)-Z1(R6) or C(O)NR9Z3R10 (para [0023]; Lagu "C(O)Z1R7 or C(O)NR9a Z2R9: Lagu R6 is absent (para [0027]); R10 (Lagu "R9") is aryl or C3-C12 cycloalkyl or heterocyclyl optionally substituted by one or more hydroxy, halogen, lower alkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, lower alkoxy (para [0030]); Z1 and Z3 are absent (para [0033]-[0034]; Lagu "Z1 and Z2").

Lagu discloses a cyclohexane ring fused to the pyrazole ring system of formula 1a (para [0009]). Lagu does not disclose a cyclooctyl ring fused to the pyrazole ring system.

Mahmoudian discloses the computer modeling of the human cannabinoid receptor and docking of active ligands to the receptor (pg 150, Col 1 and Col 2) defining a hydrophobic pocket within the receptor, that is required for receptor activity (pg 152, Col 1).

One having ordinary skill in the art would have been motivated by the teachings of Mahmoudian regarding the size and shape of the hydrophobic pocket to generate a cannabinoid modulator containing a larger ring structure which may have improved van der waals interactions with the receptor at the hydrophobic pocket (e.g. expanding the cyclohexane ring taught by Lagu by two more carbons, or about 5-6 angstroms). Motivation for such a substitution stems from the desire to generate cannabinoid modulators with improved biological activity.

As to Claims 18 and 19, Lagu in view of Mahmoudian teach compounds of the claims designated lists (see discussion with reference to claims 1 and 17, above).

As to Claim 20, Lagu in view of Mahmoudian discloses a compound of claim 1 (see discussion regarding claim 1 above). Lagu further teaches a method for treating, ameliorating or preventing a CB receptor mediated syndrome, disorder or disease in a subject in need thereof comprising the step of administering to the subject an effective amount of said compound (para [0105]).

As to Claim 21, Lagu discloses the method of claim 20, wherein the cannabinoid receptor is a CB1 or CB2 receptor; and, the compound is an agonist, antagonist or inverse-agonist of the receptor (para [0121]).

As to Claim 22, Lagu discloses the method of claim 20, wherein the compound is a CB1 receptor inverse agonist (para [0116]).

As to Claim 23, Lagu discloses the method of claim 20, wherein the compound is a CB2 receptor agonist (para [0118]).

As to Claim 24, Lagu discloses the method of claim 20, wherein the syndrome, disorder or disease is related to appetite, metabolism, diabetes, glaucoma-associated intraocular pressure, social and mood disorders, seizures, substance abuse, learning, cognition or memory, respiratory disorders, locomotor activity and movement disorders, immune and inflammation disorders, organ contraction or muscle spasm, learning, cognition or memory, regulating cell growth, pain and neuroprotection (para [0104]).

As to Claim 31, Lagu discloses a method of claim 20 wherein the effective amount of the compound of claim 1 is from about 0.001mg/kg/day to about 300mg/kg/day (para [0128]).

As to Claim 32, Lagu discloses the method of claim 20 wherein the syndrome, disorder, disease is a CB1 receptor inverse agonist mediated appetite related obesity related or metabolism related syndrome, disorder or disease (para [0169]).

As to Claim 34, Lagu discloses the method of claim 20 further comprising the step of administering to the subject a combination product and/or therapy comprising an effective amount of a compound of claim 1 and a therapeutic agent (para [0107]).

As to Claim 35, Lagu discloses the method of claim 34, wherein the therapeutic agent is an anticonvulsant or a contraceptive agent (para [0109]).

As to Claim 36, Lagu discloses the method of claim 35, wherein the anticonvulsant is topiramate, analogs of topiramate, carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, gabapentin, phenytoin, and the like and mixtures or pharmaceutically acceptable salts thereof (para [0109]).

As to Claim 37, Lagu discloses the method of claim 35, wherein the contraceptive agent is a progestin-only contraceptive, a contraceptive having a progestin component and an estrogen component, or an oral contraceptive optionally having a folic acid component (para [0109]).

As to Claim 38, Lagu discloses a method of contraception in a subject comprising the step of administering to the subject a composition, wherein the composition comprises a contraceptive and a CB1 receptor inverse agonist or antagonist compound of claim 1 wherein the composition reduces the urge to smoke in the subject and/ or assists the subject in losing weight (para [0110]).

As to Claim 39, Lagu discloses the use of a compound of claim 1 in the manufacture of a medicament for the treating, ameliorating or preventing a cannabinoid receptor mediated syndrome, disorder or disease (para [0213]; [0105]).

As to Claim 40, Lagu discloses the use of claim 39, wherein the syndrome, disorder or disease is a CB1 receptor inverse agonist mediated appetite related, obesity related or metabolism related syndrome, disorder or disease (para [0169]).

*****CONTINUED IN NEXT SUPPLEMENTAL BOX*****

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Previous Supplemental Box

Claims 25-30, 33 and 41 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Lagu in view of Mahmoudian, as above, and further in view of US 2006/0089378 A1 to Xia et al. (hereinafter "Xia").

As to Claim 25, Lagu in view of Mahmoudian teach the method of claim 24. Neither reference specifically teaches that the syndrome is a bowel related syndrome. Xia discloses a method for treating, ameliorating or preventing a CB receptor mediated syndrome, disorder or disease (para [0105]), which is a bowel related syndromes, disorder or diseases associated with inflammation, with or without pain (para [0152]), wherein the syndrome is selected from inflammatory bowel disease (para [0152]) and traumatic injury (para [0151]). It would have been obvious to one skilled in the art that since the modulation of the cannabinoid receptor is shown to be involved in the treatment of bowel disorders, as disclosed by Xia, then modulators as disclosed by Lagu would be effective treatments for such diseases.

As to Claim 26, Xia discloses the method of claim 25, wherein the inflammatory bowel disease is selected from ulcerative colitis, Crohn's disease or celiac disease (para [0152]).

As to Claims 27 and 30, it is obvious for reasons as disclosed in claims 25 and 26 and further, the method of treating inflammatory bowel disease, as disclosed by Xia, would include inflammation associated with bowel resection surgery and inflammation associated with any type of surgery as well as appendicitis or intraperitoneal inflammation, since cannabinoid modulation as been shown to be an effective method for treating inflammation (Lagu para [0104]).

As to Claims 28 and 29, Xia discloses the method of claim 25, wherein the inflammatory disease results from traumatic injury (para [0157]). It would have been obvious to one skilled in the art that traumatic injury can include any injury sustained from falling or from an accident including fractures.

As to Claims 33 and 41, Xia discloses the method of Claim 20 and 39 wherein the syndrome, disorder or disease is a CB2 receptor agonist mediated (para [0180]) bowel related syndrome, disorder or disease associated with inflammation, with or without pain, selected from inflammatory bowel disease (para [0152]) and traumatic injury (para [0157]).

Claims 1-41 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4), because the subject matter can be made or used in industry.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article," "Rule" and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended ?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When ? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments ?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How ?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments ?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTCA N.V.

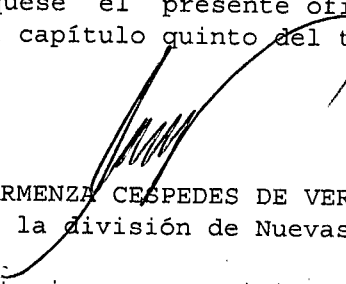
REFERENCIA	Radicación No.	9 109465
	Solicitud internacional	PCT/US2008/056016
	Fecha inicio fase nacional	20/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11598

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 OCT. 2009
adpall