



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

07-109472

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO MODULADORES DE CANNABINOIDES

HEXAHIDRO-CICLOHEPTAPIRAZOL.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A01N 43/56

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO Beerse, Bélgica.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

1/2

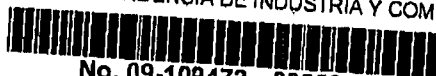
20-10-2004



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-109472- -00000-0000

Fecha: 2009-10-05 15:32:09 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 288

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

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

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER HOJA ANEXA

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/056011

Fecha 06 de marzo de 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/115705 A3

Fecha 25 de septiembre de 2008

6 TÍTULO (54)

MODULADORES DE CANNABINOIDES HEXAHIDRO-CICLOHEPTAPIRAZOL

7 Clasificación Internacional (51)

A01N 43/56

8 Prioridad

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

20 de marzo de 2007

(31) Número de Solicitud

11/688.552

SI ☒ NO ☐

9 Comprobante de pago No. 09-65.637 // 9-65.638 // 9-65.739 // 9-65.770 // 09-59.997 // 09-60.015

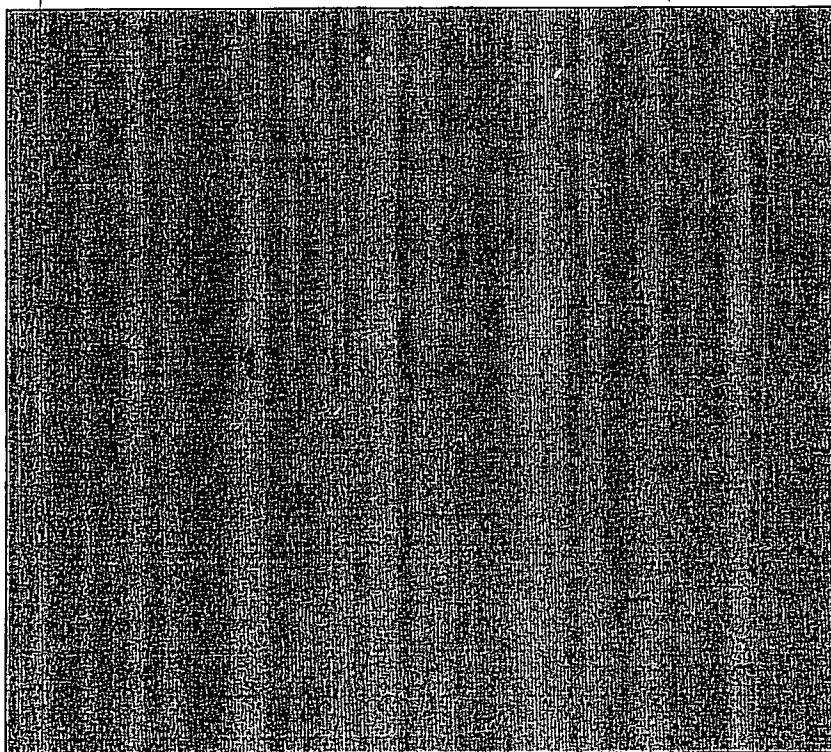
Fecha 03/09/09 // 03/09/09 // 03/09/09 // 03/09/09 // 12/08/09 // 12/08/09

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☒ 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 depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros *Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMANFIRMA: [Firma manuscrita]

C.C. 41.654.882

T.P. 20374 CSJ

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 65,637
FECHA : SEPTIEMBRE 3 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-109472- -00000-0000

Fecha: 2009-10-05 15:32:09
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 288

***** 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.

p2313
2

NIT : 800-7-666 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-109472-00000-0000

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 65,638

FECHA : SEPTIEMBRE 3 DE 2009

Fecha: 2009-10-05 15:32:09 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 288

***** 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
			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 : 800176680-5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-109472-00000-0000

Fecha: 2009-10-05 15:32:09 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 288

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 65,739

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
			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 : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 65,770

FECHA : SEPTIEMBRE 3 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-109472-00000-0000

Fecha: 2009-10-05 15:32:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 288

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	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
			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 - 59,997

FECHA : AGOSTO 12 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-109472- -00000-0000

Fecha: 2009-10-05 15:32:09 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 288

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105328123	12/08/2009	3,270,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	10,000.00
		TOTAL :	\$ 10,000.00

SON: DIEZ 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 : 800174000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 60,015

FECHA : AGOSTO 12 DE 2009



No. 09-109472- -00000-0000

Fecha: 2009-10-05 15:32:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 288

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105328123	12/08/2009	3,270,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CINCO 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.

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).

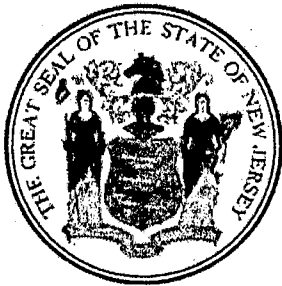
APOSTILLE

(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 Turnhout-
seweg 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 renovacio-
nes, 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 hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

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.

Granted and signed at NEW BRUNSWICK, NJ USA

on this 27TH day of MAY of 2009

Firma / signature

PETER L HERRIDGE, POWER OF ATTORNEY



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 _____
_____ 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



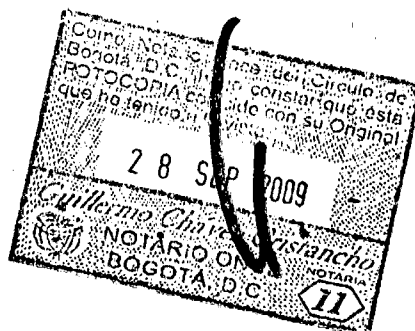
10. Firma: Firma ilegible

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 J. Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



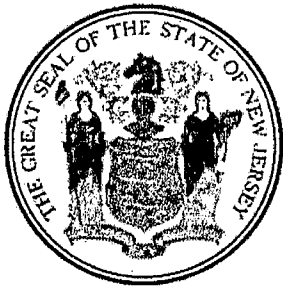
APOSTILLE

(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

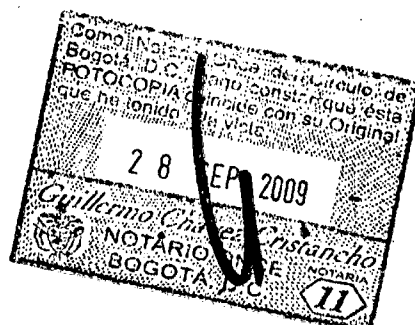
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JULY 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A368604
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in dark ink, appearing to be "R. David Rousseau", written over a horizontal line.

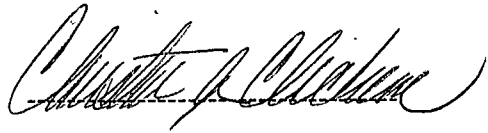
Certificate Number: 1148251010

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

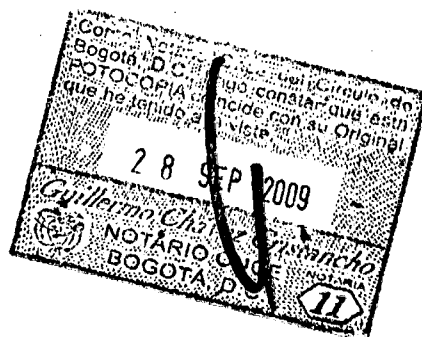
Sello: Juramentado y suscrito ante mí este día 10 de julio de 2009.

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

2. Este documento público ha sido firmado por GERLADINE A. BAILEY

3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey

4. Lleva el sello/estampilla de GERLADINE A. BAILEY, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey

6. El 13 de julio de 2009

7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey

8. Certificado No. A368604

9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey

10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1148251010

Verifique este certificado en línea:

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

Memoranda
JIMENA ESCOBAR URBEL
Traductor - Interpreter Official
Resolución No. 0369 Min. Justicia

RECEIVED
STATE OF NEW JERSEY
DEPT. OF TREASURY

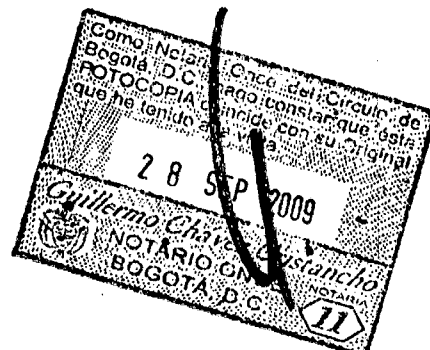
010000

JIMENA ESCOBAR
RECEIVED
STATE OF NEW JERSEY
DEPT. OF TREASURY

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

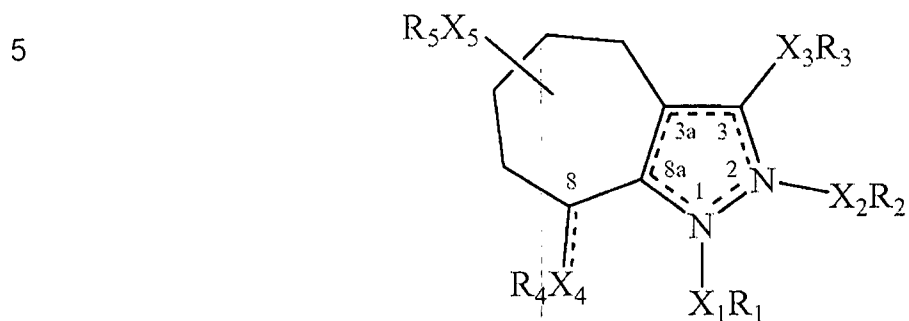
2009-06-16 A D 27

VICEDIRECTOR
BOGOTÁ D.C.



RESUMEN DE LA INVENCION

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



(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

P09-1335F

**MODULADORES DE CANNABINOIDES HEXAHIDRO-
CICLOHEPTAPIRAZOL**

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 60/720,253, presentada el 23 de septiembre de 2005, y la Solicitud de Patente de E.U.A. No. de serie 11/522,771, presentada el 18 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

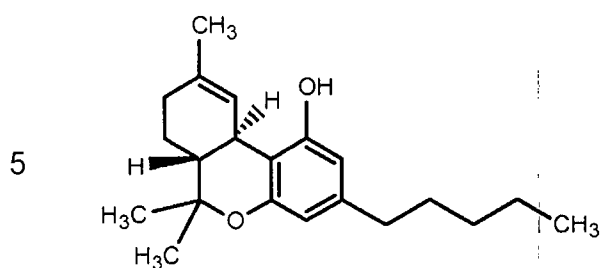
Esta invención se refiere a compuestos moduladores de cannabinoides hexahidro-cicloheptapirazol (CB) y a un método para usarse en el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor cannabinoide.

20

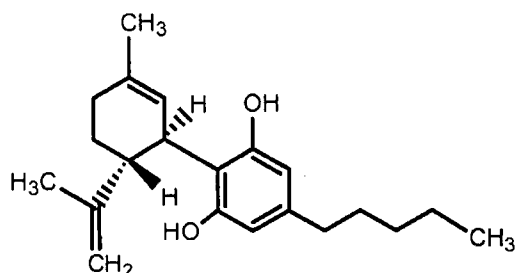
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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



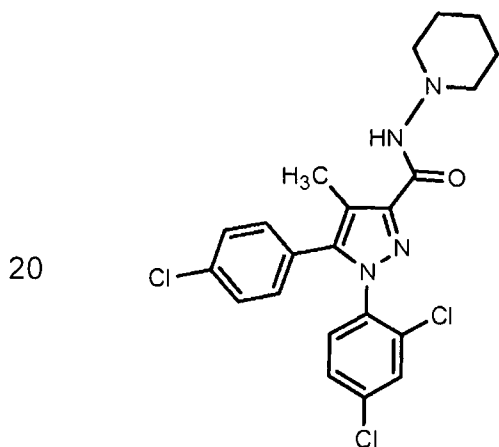
CANNABIDIOL

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

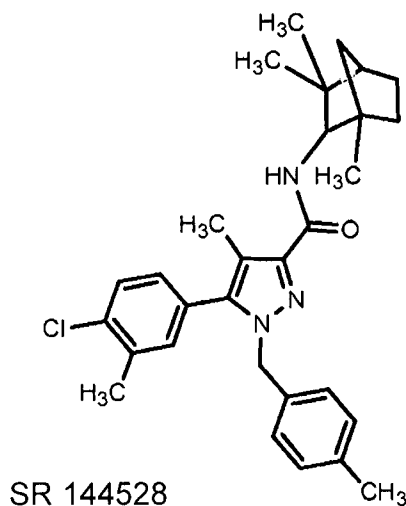
10

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

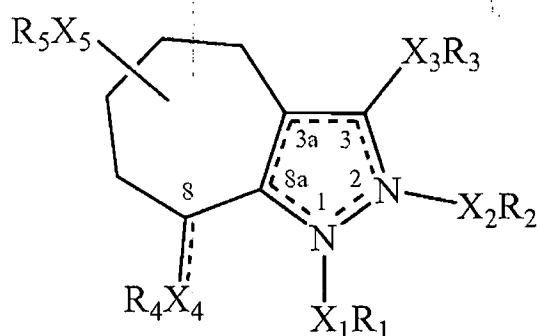
Avances en la síntesis de ligandos de CB y cannabimiméticos han incrementado el desarrollo de la farmacología del receptor y

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):

10



15

(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-8a en la fórmula (I) representan sitios para cada uno de los dos enlaces presentes cuando X_1R_1 está presente;

20

las líneas de puntos entre las posiciones 3-3a y las posiciones 8a-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 8 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 8 y X_4R_4 está ausente, o es alquileo inferior;

10 cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente;

X_5 está ausente o es alquileo inferior;

R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, 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 inferior (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 inferior (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 8 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente o es alquilo inferior y R_4 es hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en
 10 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 8 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 (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
 20 halógeno;

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

una o más posiciones por halógeno o hidroxí), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo;

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

10 R_7 es hidrógeno o alquilo inferior;

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

R_9 es hidrógeno o alquilo inferior;

20 R_{10} es hidrógeno, 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 inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en

una o más posiciones por halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, aminosulfonilo, alquil-aminosulfonilo inferior, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo;

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

- 5 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).

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

- 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 R_3 es $-C(O)-Z_1(R_6)$; X_3 está ausente o alquilideno inferior; Z_1 está ausente o es alquilo; y, R_6 es heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxilo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente
20 sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo.

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 $-C(O)-R_6$; X_3 está ausente; y, R_6 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de arilo o heterociclilo.

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 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, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo.

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 $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; Z_2 está ausente o alquilo; y, R_8 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo.

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 R_3 es $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; R_9 es hidrógeno o es alquilo inferior; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o carbonilalcoxi); y, R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo cada uno es opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxí, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno), alcoxi, carboxí, carbonilalcoxi, carbamoilalquilo o aminosulfonilo.

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

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

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

hidrógeno o cicloalquilo de C_3-C_{12} , en donde cicloalquilo de C_3-C_{12} es opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi o carbamoilalquilo.

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 o es alquilideno inferior; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o carbonilalcoxi); y, R_{10} es hidrógeno o heterociclilo, en donde heterociclilo es opcionalmente sustituido
 10 con uno o más de 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 la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente o es alquileo inferior y R_4 es arilo opcionalmente sustituido en una o
 15 más posiciones por alquilo inferior o halógeno.

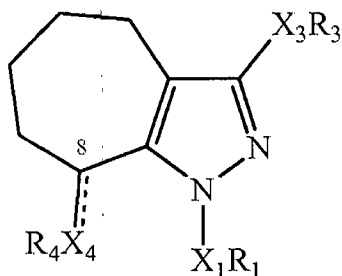
Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente y R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo es
 20 cada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

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

5



(I)

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

halógeno; R_6 es heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más de arilo o heterociclilo; Z_2 está ausente o es alquilo; R_8 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o carbonilalcoxi); y, R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo cada uno es opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxí, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno), alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilalquilo o aminosulfonilo.

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 X_1 está ausente o es alquileo inferior; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; X_4 está ausente o es alquileo inferior cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente; X_4 está ausente cuando la
15 línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente; R_1 se selecciona de hidrógeno o alquilo; R_3 es $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ o $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, R_4 es arilo, en donde arilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alquilo inferior o halógeno; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está
20 presente, R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alcoxi inferior o halógeno; Z_2 está ausente o alquilo; R_8 es arilo o heterociclilo; Z_3 está ausente o es alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o

más posiciones por halógeno, hidroxí o carbonilalcoxi); y, R₁₀ es arilo o heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo cada uno es opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxí, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno), alcoxi o carbonilalcoxi.

5 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ia) o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde X₁R₁, X₃R₃ y X₄R₄ se seleccionan independientemente de

	Comp	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₄ R ₄
10	1	4-F-bencilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo [2.2.1]hept-2-ilo	4-CH ₃ -bencilo
	2	ciclohexilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	4-Cl-bencilo
	3	2,4-Cl ₂ -fenilo	(E)-(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-Cl-bencilo
	4	ciclohexilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	3-Cl-bencilo
	5	ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	4-Cl-bencil
	6	ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	4-Cl-bencilo
	7	ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-Cl-bencilo
	8	ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	3-Cl-bencilo
	9	ciclohexilo	C(O)NH-hexahidro-2,5-metano- pentalen-3a-ilo	3-Cl-bencilo
	10	ciclohexilo	C(O)NH-CH(adamantan-1-il)- CH ₃	3-Cl-bencilo
15	11	ciclohexilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	2-Cl-bencilo
	12	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	3-Cl-bencilo
	13	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	2-Cl-bencilo
	14	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	4-Cl-bencilo
	15	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	3-Cl-bencilo
	16	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	4-Cl-bencilo
	17	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	3-Cl-bencilo
	18	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	4-Cl-bencilo

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

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

	Comp	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₄ R ₄
5	79	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ilo	3-F -bencilo
	80	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(4-OH-bencilo)- CO ₂ CH ₃	3 -F -bencilo
	81	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(4-OH-bencilo)-CO ₂ CH ₃	4-F-bencilo
	82	ciclohexilo	C(O)NH-(R-CH)(4-OH-bencilo)- CO ₂ CH ₃	3 -F -bencilo
	83	ciclohexilo	C(O)NH-(R-CH)(4-OH-bencilo)- CO ₂ CH ₃	4-F-bencilo
	84	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	3-F-bencilo
	85	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	4-F-bencilo
	86	bencilo	C(O)NH-CH ₂ CF ₃	fenilo
	87	bencilo	C(O)NH-CH(4-F-bencilo)-(R)-CO ₂ CH ₃	fenilo
	88	ciclohexilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ilo	4-F-bencilo
10	89	ciclohexilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	4-F-bencilo
	90	ciclohexilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	3-F-bencilo
	91	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	3-F-bencilo
	92	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo [2.2.1]hept-2-ilo	3-F-bencilo
	93	2,4-F ₂ -fenilo	(E)-(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-F-bencilo
	94	2,4-F ₂ -fenilo	(E)-(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(ciclohexilo)- (S)-CH ₃	3-F-bencilo
	95	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-CH[(R)-4-OH-bencilo]-CO ₂ CH ₃	3-F-bencilo
	96	H	(E)-(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)- CH ₃	3-F-bencilo
	97	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	4-F-bencilo
	98	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-CH[(R)-4-OH-bencilo]- CO ₂ CH ₃	4-F-bencilo
15	99	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ilo	3-F-bencilo
	100	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH-indan-1-ilo	3-F-bencilo
20				

	Comp	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₄ R ₄
5	101	CH ₃	(E)-(CH) ₂ SO ₂ NH- CH(fenil)-(S)-CH ₃	4-F-bencilo
	102	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH[(R)-4-OH- bencilo]-CO ₂ CH ₃	3-Cl-bencilo
	103	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH[(R)-4-F- bencilo]-CO ₂ CH ₃	3-Cl-bencilo
	104	CH ₃	(E)-(CH) ₂ SO ₂ NH- CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-F-bencilo
	105	ciclohexilo	C(O)NH-(2R,3S)-2- CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo [2.2.1]hept-3-ilo	3-F-bencilo
10	106	ciclohexilo	C(O)NH-(2R,3S)-2- CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo [2.2.1]hept-3-ilo	4-F-bencilo
	107	2,4-F ₂ -fenilo	(E)-(CH) ₂ SO ₂ NH- CH(fenil)-(S)-CH ₃	4-F-bencilo
	108	H	(E)-(CH) ₂ SO ₂ NH- CH(fenil)-(S)-CH ₃	4-F-bencilo
	109	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2R,3S)-2- CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo [2.2.1]hept-3-ilo	3-Cl-bencilo
	110	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(2R,3S)-2- CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	4-F-bencilo
15	111	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(2R,3S)-2- CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo [2.2.1]hept-3-ilo	3-F-bencilo
	112	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH- indan-1-ilo	(R*)-3-Cl- bencilo
	113	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH- indan-1-ilo	(S*)-3-Cl- bencilo
	114	ciclohexilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH- indan-1-ilo	(R*)-3-F- bencilo
	115	ciclohexilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH- indan-1-ilo	(S*)-3-F- bencilo
20	116	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	3-F-bencilo
	117	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	3-Cl-bencilo
	118	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)-morfolin-4-ilo	3-F-bencilo
	119	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH- indan-1-ilo	4-F-bencilo
	120	ciclohexilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH- indan-1-ilo	(R*)-4-F- bencilo

	Comp	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₄ R ₄
5	121	ciclohexilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH-indan-1-ilo	(S*)-4-F-bencilo
	122	2,4-F ₂ -fenilo	(E)-(CH) ₂ SO ₂ NH-piperidin-1-ilo	4-F-bencilo
	123	2,4-F ₂ -fenilo	(E)-(CH) ₂ SO ₂ NH-piperidin-1-ilo	3-F-bencilo
	124	CH ₃	(E)-(CH) ₂ SO ₂ NH-piperidin-1-ilo	3-F-bencilo
	125	CH ₃	(E)-(CH) ₂ SO ₂ NH-morfolin-4-ilo	3-F-bencilo
	126	CH ₃	(E)-(CH) ₂ SO ₂ NH-morfolin-4-ilo	4-F-bencilo
	127	2,4-F ₂ -fenilo	(E)-(CH) ₂ SO ₂ NH-morfolin-4-ilo	4-F-bencilo
	128	CH ₃	(E)-(CH) ₂ SO ₂ NH-piperidin-1-ilo	4-F-bencilo
10	129	H	C(O)NH-bencilo	4-F-bencilo
	130	SO ₂ CH ₃	C(O)NH-bencilo	4-F-bencilo
	131	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	132	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexilo)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	133	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	134	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
15	135	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH ₂ -4-SO ₂ NH ₂ -fenilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	136	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-SO ₂ -fenilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	137	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(4-Cl-fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	138	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(ciclohexilo)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	139	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
20	140	H	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexilo)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	141	H	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	142	H	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno

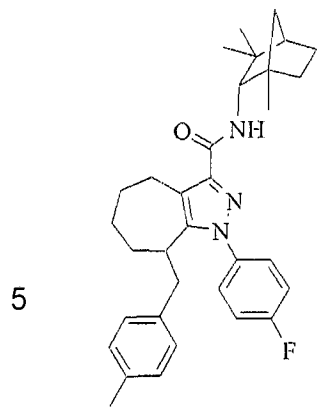
	Comp	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₄ R ₄	
	143	H	C(O)NH-(S-CH)(ciclohexilo)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno	
	144	H	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno	
	145	H	C(O)NH-morfolin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno	
	5	146	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
	147	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexilo)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno	
	148	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(ciclohexilo)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno	
	149	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno	
	150	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-F-bencilideno	
	10	151	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	(E)-4-F-bencilideno
	152	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piridin-2-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno	
	153	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piridin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno	
	154	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-4-SO ₂ NH ₂ -fenilo	(E)-4-Cl-bencilideno	
	155	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH ₂ -piridin-2-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno	
	15	156	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH ₂ -piridin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	157	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(CH ₂) ₂ -piridin-2-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno	
	158	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(S-CH ₂ OH)-CH(CH ₃),	(R*)-3-Cl-bencilo	
	159	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(S-CH ₂ OH)-CH(CH ₃) ₂	(S*)-3-Cl-bencilo	
	160	H	(E)-(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-Cl-bencilo	
	20	161	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(S-fenil)-CH ₂ OH	(R*)-3-Cl-bencilo
	162	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(S-fenil)-CH ₂ OH	(S*)-3-Cl-bencilo	
	163	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(R-bencilo)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo	

	Comp	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₄ R ₄
	164	H	C(O)NH-CH(S-fenil)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo
	165	H	C(O)NH-CH(R-fenil)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo
	166	H	C(O)NH-CH(S-bencilo)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo
	167	H	C(O)NH-CH(R-bencilo)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo
5	168	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(5-fenil)-CH ₂ OH	3-F-bencilo
	169	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(5-fenil)-CH ₂ Cl	3-F-bencilo
	170	piridin-4-ilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	171	piridin-4-ilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	172	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(5-fenil)-CH ₂ Cl	4-F-bencilo
	173	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	3-F-bencilo
	174	ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	3-F-bencilo
	175	4-CF ₃ -pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	3-Cl-bencilo
10	176	4-CF ₃ -pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo
	177	7-Cl-quinolin-4-ilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	3-Cl-bencilo
	178	4-CF ₃ -pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₂ Cl	3-Cl-bencilo
15	179	4-CF ₃ -pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₂ Cl	3-Cl-bencilo
	180	piridin-4-ilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexilo)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	181	piridin-4-ilo	C(O)NH-(S-CH)(ciclohexilo)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	182	piridin-4-ilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
	183	piridin-4-ilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
20	184	4-SO ₂ NH ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	185	4-SO ₂ NH ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexilo)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
	186	4-CF ₃ -pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(R-bencilo)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo

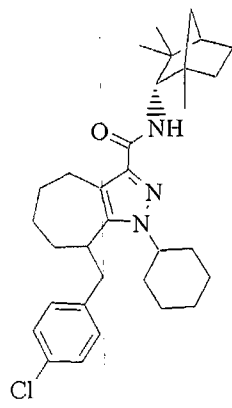
	Comp	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₄ R ₄
	187	4-CF ₃ - pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(R-bencilo)- CH ₂ Cl	3-Cl-bencilo
	188	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)-2-piridin-2-il-pirrolidin- 1-ilo	(E)-4-F- bencilideno
	189	2-Cl-fenilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexil)- CH ₃	(E)-4-Cl- bencilideno
5	190	2-Cl-fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl- bencilideno
	191	2-Cl-fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl- bencilideno
	192	2-Cl-fenilo	C(O)NH-(S-CH)(ciclohexil)- CH ₃	(E)-4-Cl- bencilideno
	193	2-Cl-fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-Cl- bencilideno
	194	2-Cl-fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	(E)-4-Cl- bencilideno
10	195	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl- bencilideno
	196	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R- CH)(ciclohexilo)-CH ₃	(E)-4-Cl- bencilideno
	197	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(ciclohexil)- CH ₃	(E)-4-Cl- bencilideno
	198	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl- bencilideno
	199	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-Cl- bencilideno
15	200	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	(E)-4-Cl- bencilideno
	201	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)-morfolin-4-ilo	(E)-4-Cl- bencilideno
	202	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)- CH ₂ CH ₃	(E)-4-F- bencilideno
	203	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-(S)- CH ₂ OH	(E)-4-F- bencilideno
	204	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)- CH ₂ OH	(E)-4-F- bencilideno
20	205	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-C[(fenil)(CH ₃) ₂]	(E)-4-F- bencilideno
	206	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)-2-piridin-2-il-piperidin- 1-ilo	(E)-4-F- bencilideno

	Comp	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₄ R ₄
5	207	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-(1R)-indan-1-ilo	(E)-4-F- bencilideno
	208	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-(1S,2R)-2-OH- indan-1-ilo	(E)-4-F- bencilideno
	209	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-1,2,3,4- tetrahidro-naftalen-1-ilo	(E)-4-F- bencilideno
	210	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-CH ₂ -piridin-2-ilo	(E)-4-OCH ₃ - bencilideno
	211	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-C[(fenil)(CH ₃) ₂]	(E)-4-OCH ₃ - bencilideno
	212	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)- CH ₃	(E)-4-OCH ₃ - bencilideno
	213	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)- CH ₃	(E)-4-OCH ₃ - bencilideno
	214	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-(R- CH)(ciclohexilo)-CH ₃	(E)-4-OCH ₃ - bencilideno
10	215	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)- CH ₂ OH	(E)-4-OCH ₃ - bencilideno
	216	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-(1R)-indan-1-ilo	(E)-4-OCH ₃ - bencilideno
	217	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-OCH ₃ - bencilideno
	218	4-F-fenilo	C(O)NH-(2S,3R)-2- CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2.2.1]hept-3-ilo	(E)-4-OCH ₃ - bencilideno
15	219	ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)- CH ₂ OH	(E)-4-F- bencilideno
	220	4-CF ₃ - pirimidin-2- ilo	C(O)NH-CH(fenil)-(S)- CH ₂ OH	(E)-4-F- bencilideno
	221	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH- ciclopentilo	(E)-4-OCH ₃ - bencilideno
	222	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-CH(piridin-2-il)- CH ₃	(E)-4-OCH ₃ - bencilideno
20	223	H	C(O)-piperidin-1-ilo	(E)-4-Cl- bencilideno
	224	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-CH(piridin-2-il)- CH ₃	(E)-4-F- bencilideno
	225	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-(R-CH)(piridin-2- il)-CH ₃	(E)-4-F- bencilideno

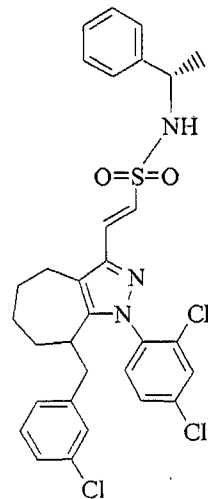
Comp	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₄ R ₄
226	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
227	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(piridin-2-il)-CH ₃	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
228	H	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₂ OH	(S*)-3-Cl-bencilo
5 229	H	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₂ OH	(R*)-3-Cl-bencilo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



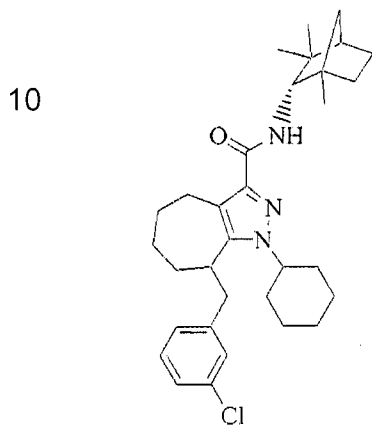
comp 1



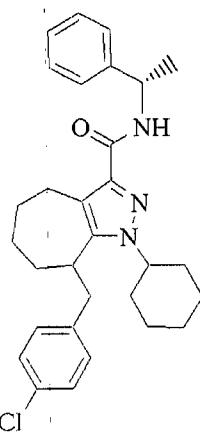
comp 2



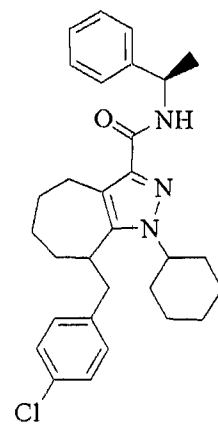
comp 3



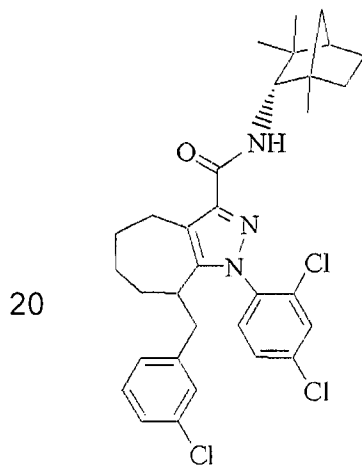
15 comp 4



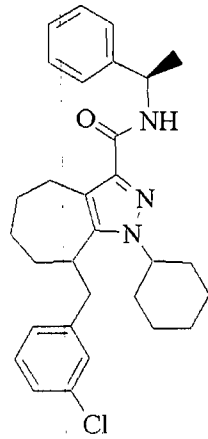
comp 5



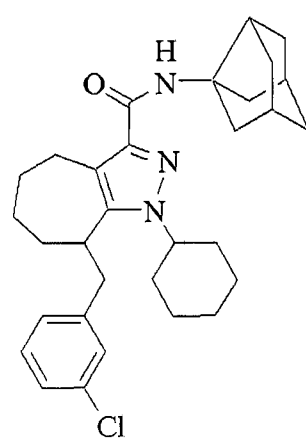
comp 6



comp 7

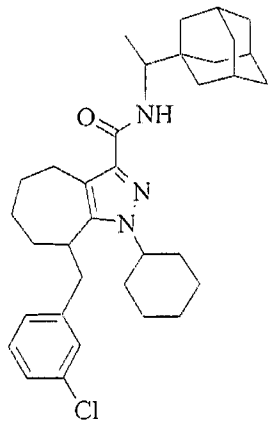


comp 8

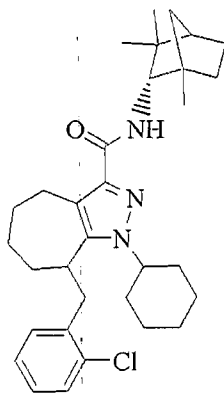


comp 9

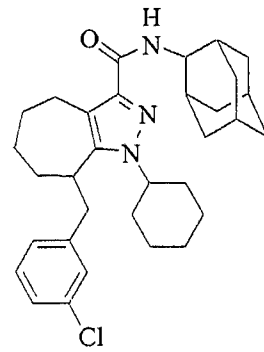
5



comp 10

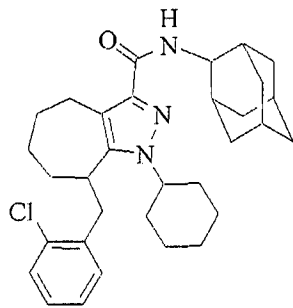


comp 11

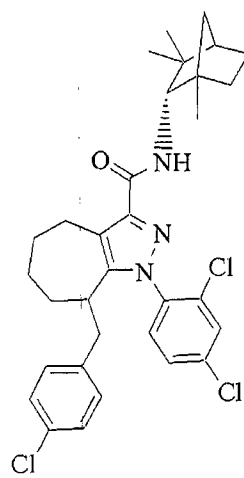


comp 12

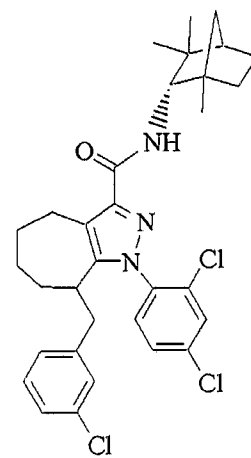
10



15 comp 13

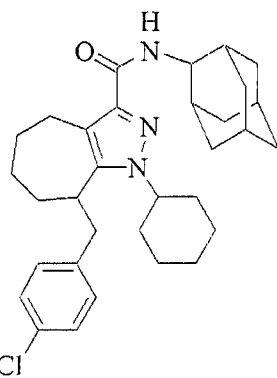


comp 14

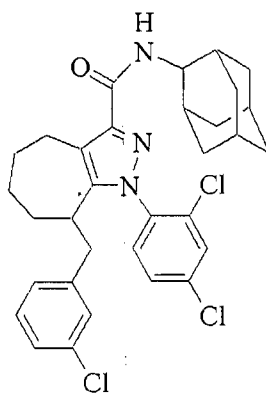


comp 15

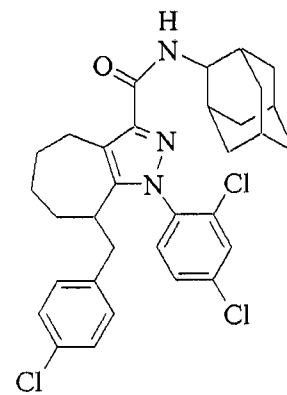
20



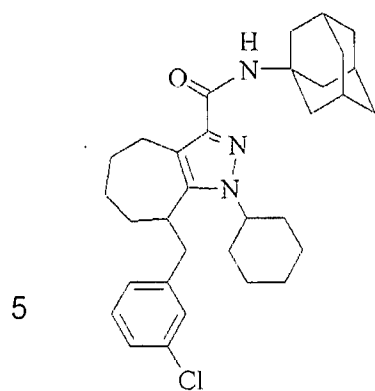
comp 16



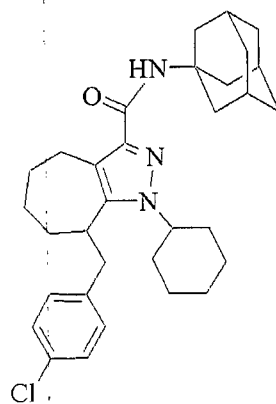
comp 17



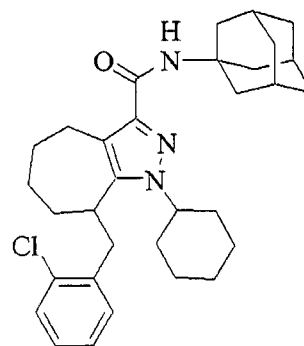
comp 18



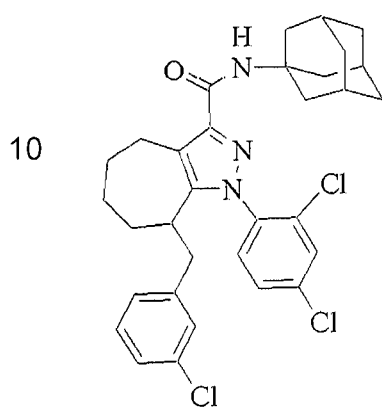
comp 19



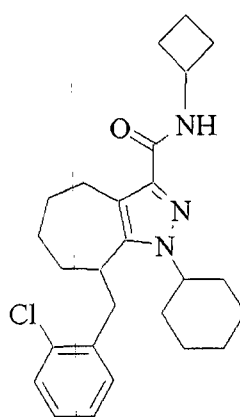
comp 20



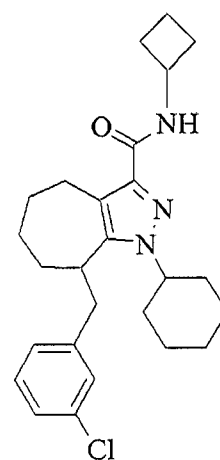
comp 21



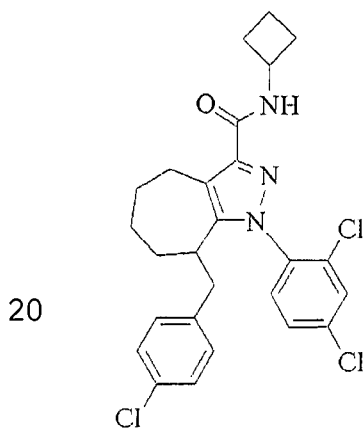
15 comp 22



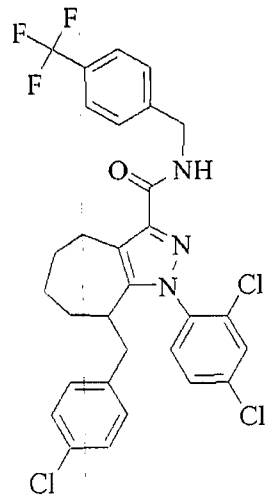
comp 23



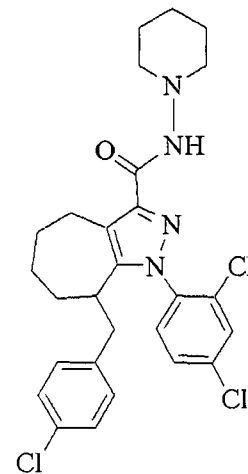
comp 24



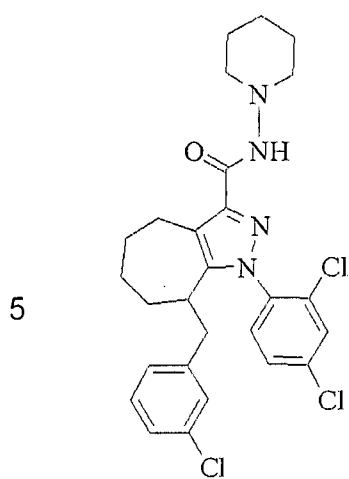
comp 25



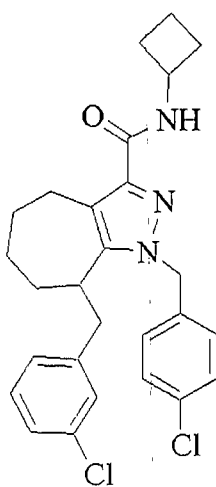
comp 26



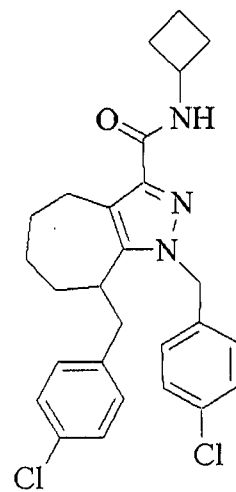
comp 27



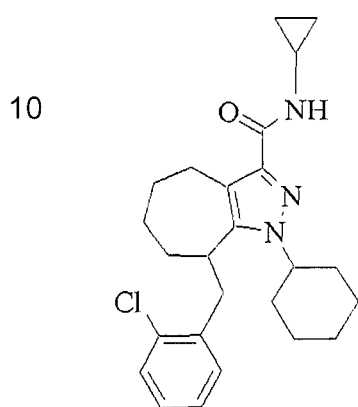
comp 28



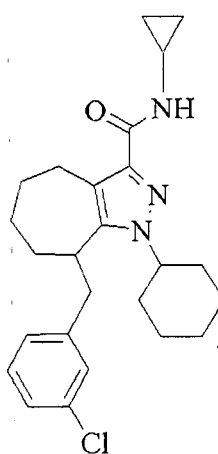
comp 29



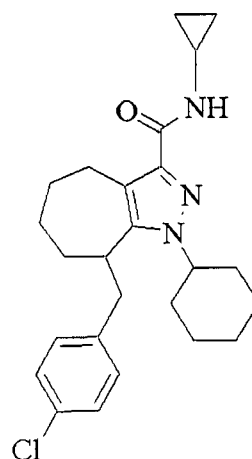
comp 30



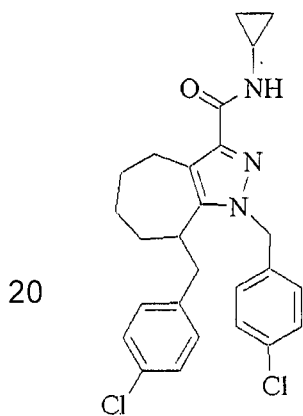
15 comp 31



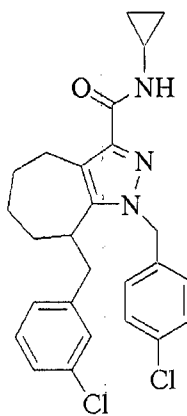
comp 32



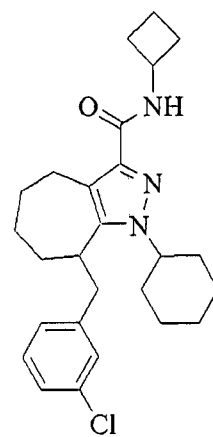
comp 33



comp 34

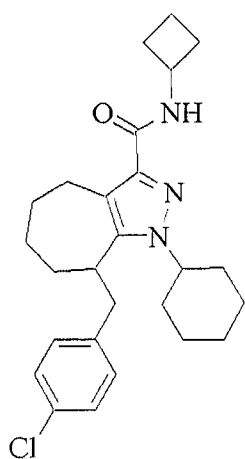


comp 35

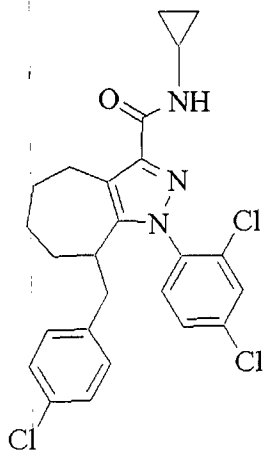


comp 36

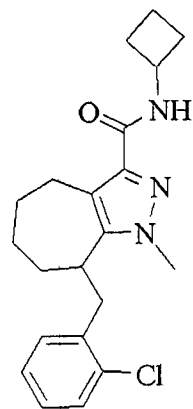
5



comp 37

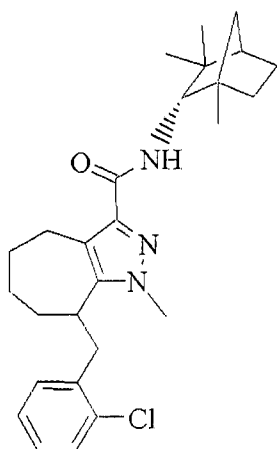


comp 38

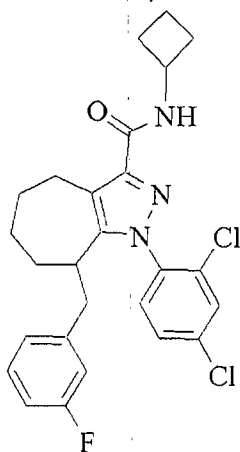


comp 39

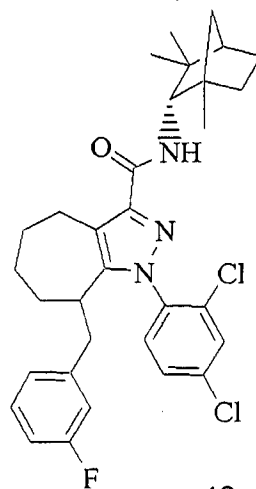
10



15 comp 40

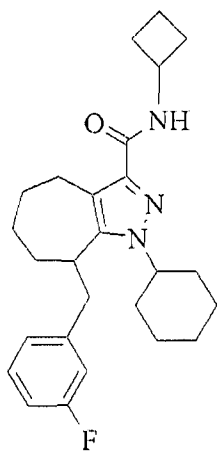


comp 41

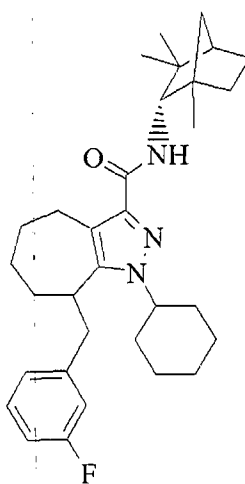


comp 42

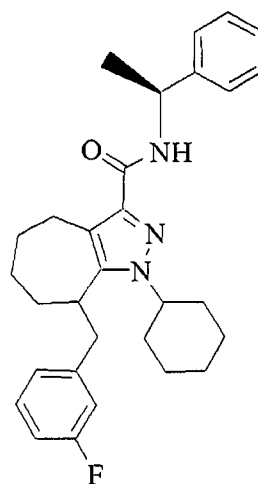
20



comp 43

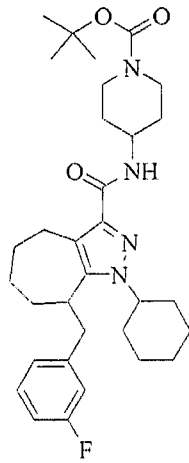


comp 44

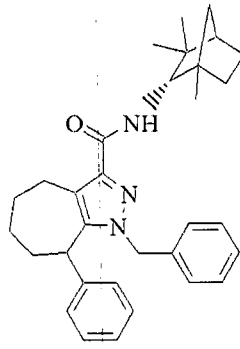


comp 45

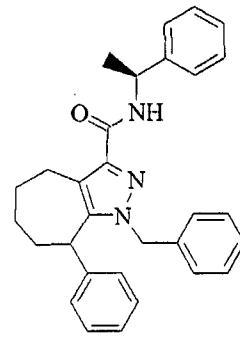
5



comp 46

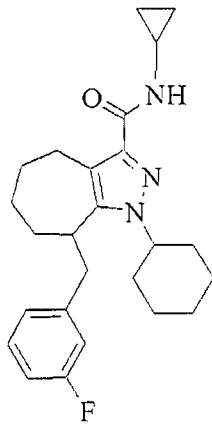


comp 47

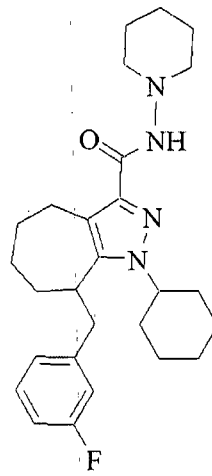


comp 48

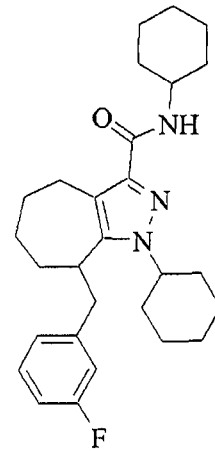
10



comp 49

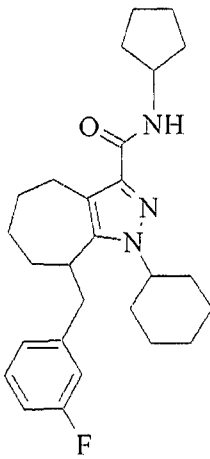


comp 50

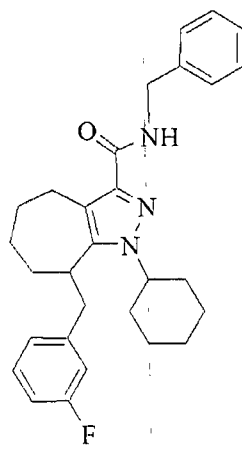


comp 51

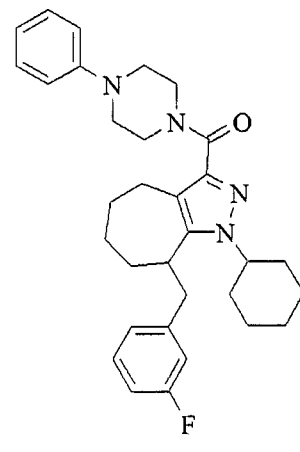
15



comp 52

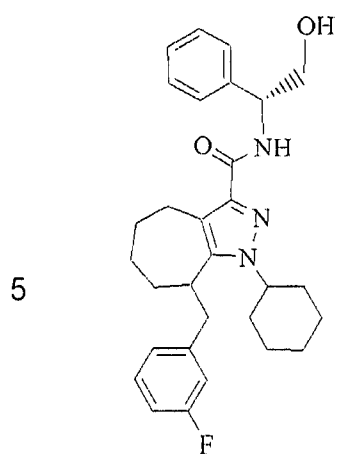


comp 53

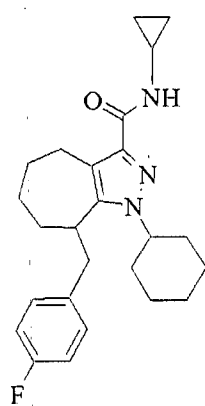


comp 54

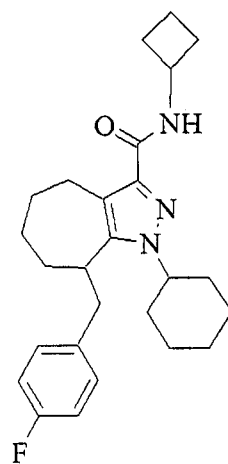
20



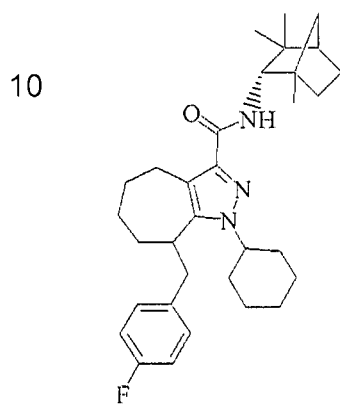
comp 55



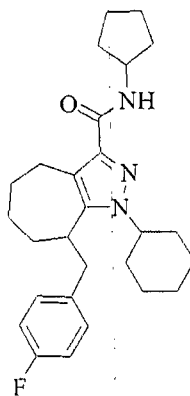
comp 56



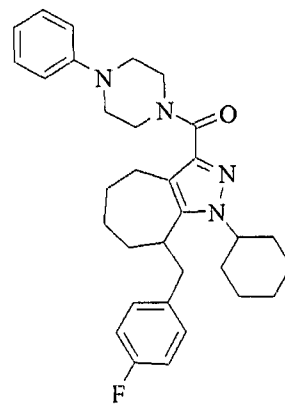
comp 57



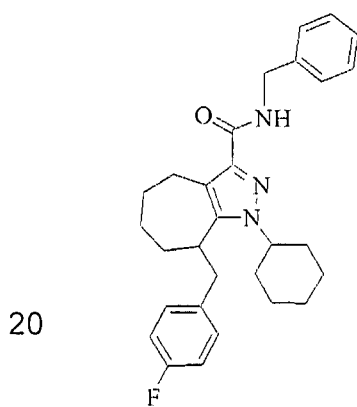
15 comp 58



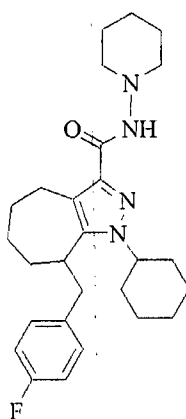
comp 59



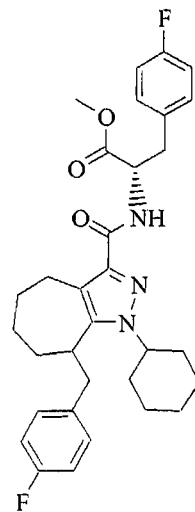
comp 60



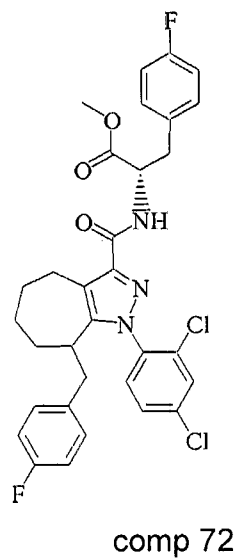
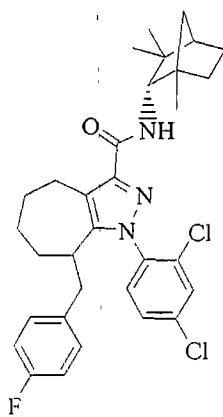
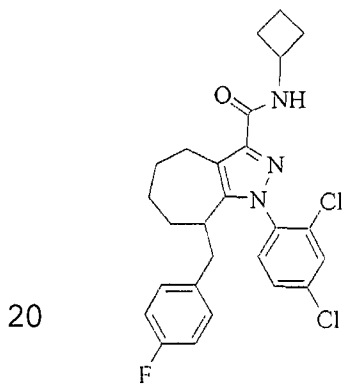
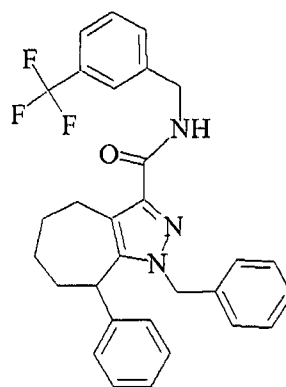
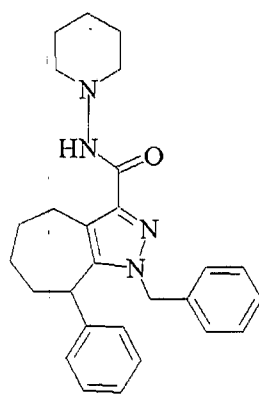
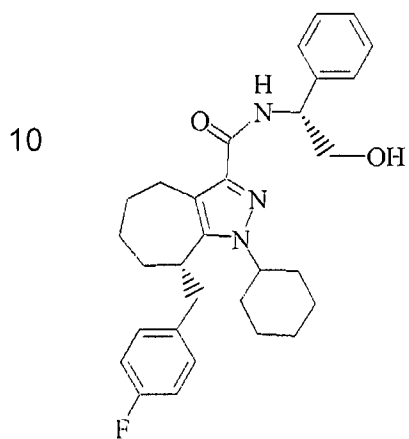
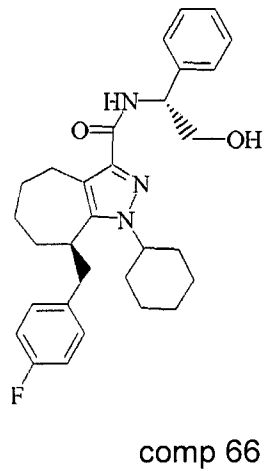
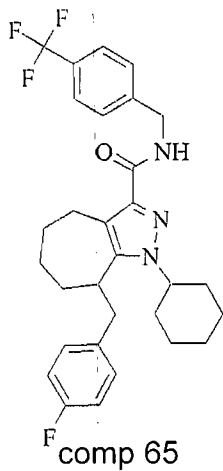
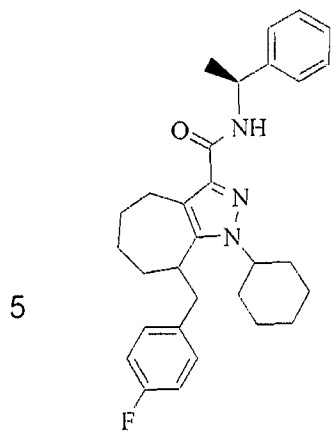
comp 61

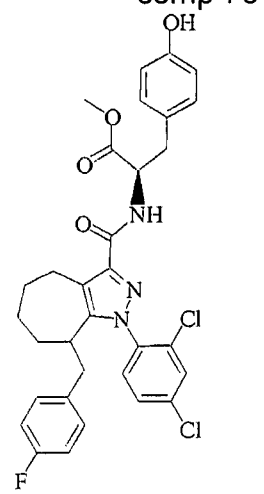
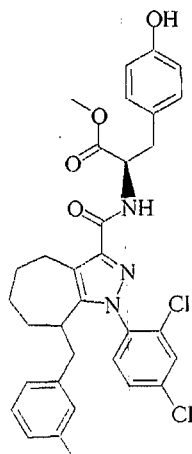
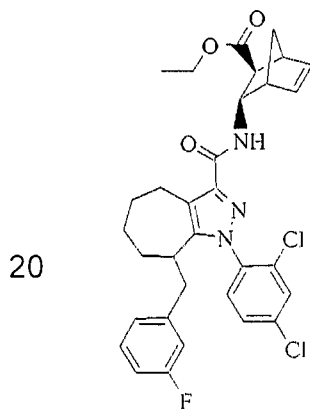
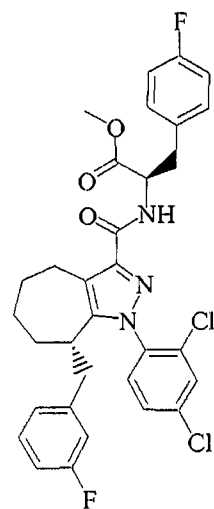
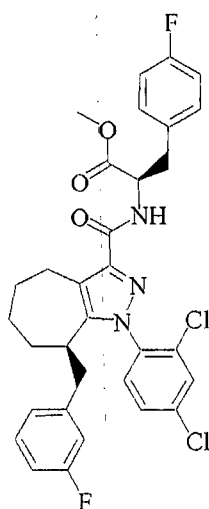
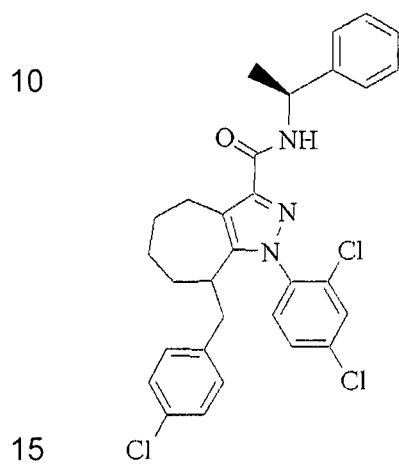
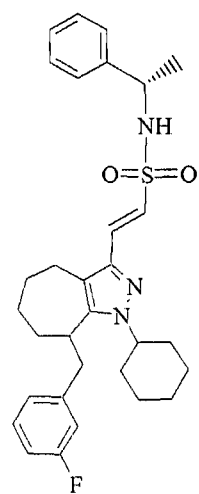
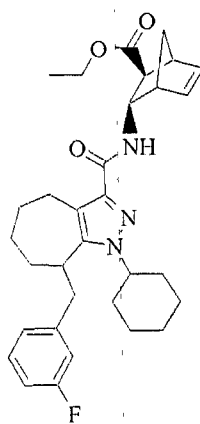
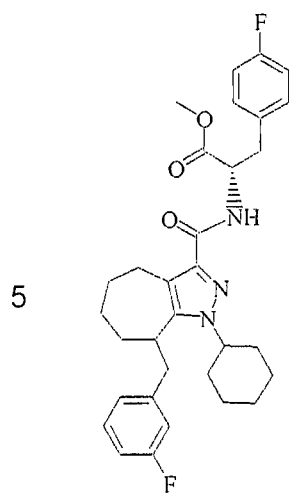


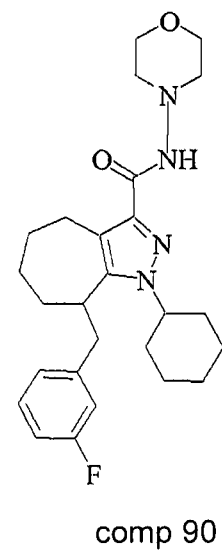
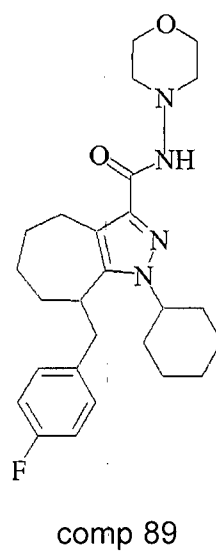
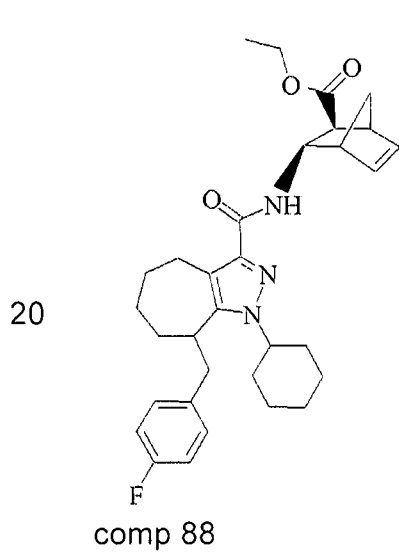
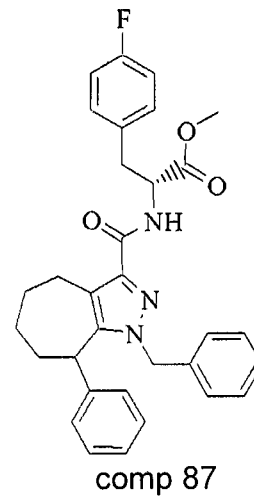
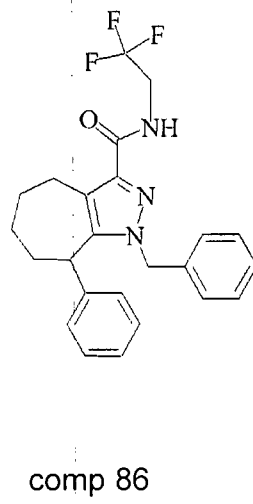
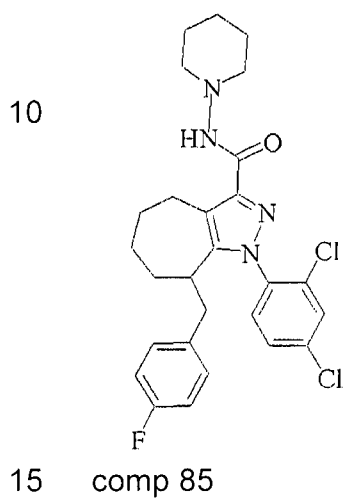
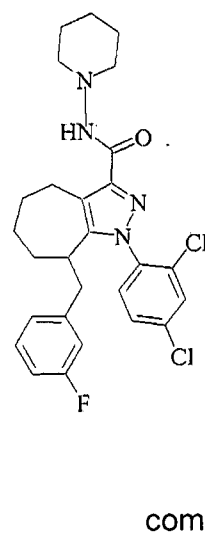
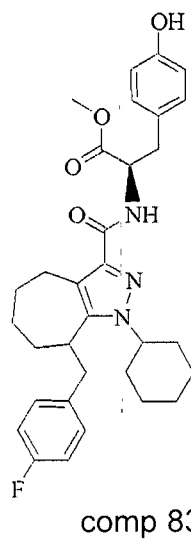
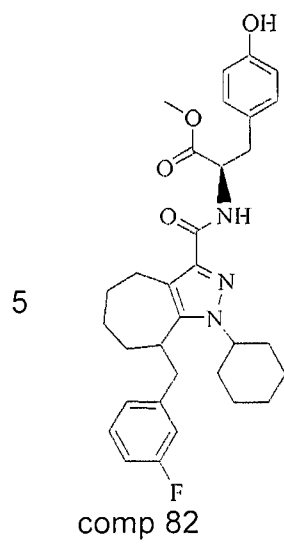
comp 62

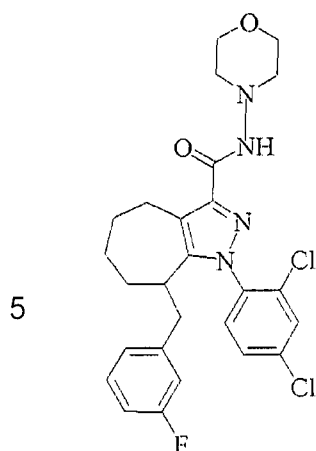


comp 63

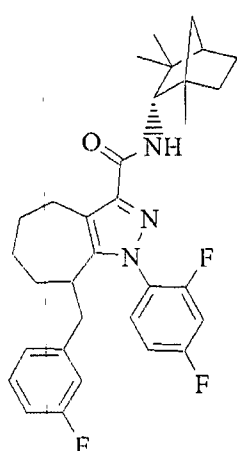




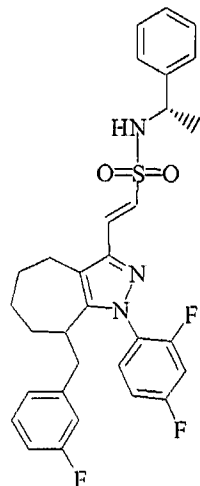




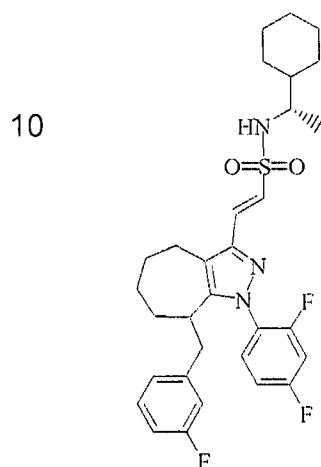
comp 91



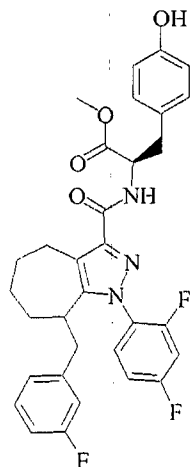
comp 92



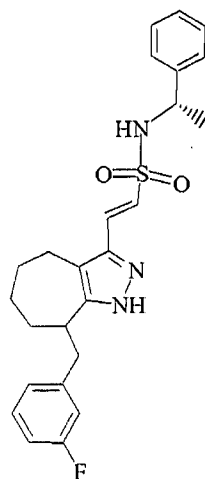
comp 93



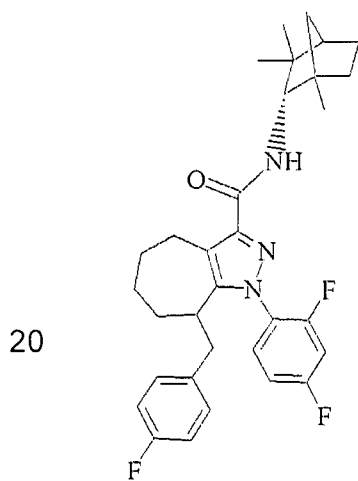
comp 94



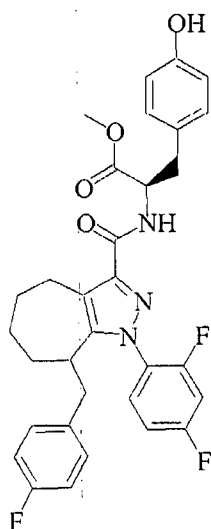
comp 95



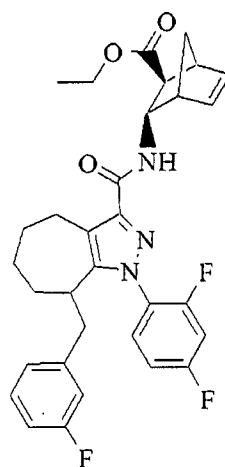
comp 96



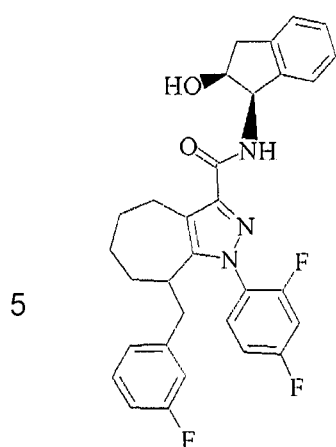
comp 97



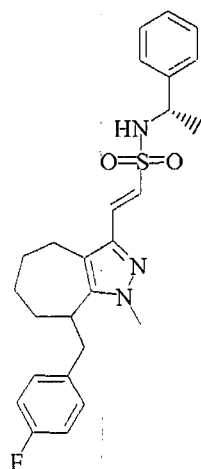
comp 98



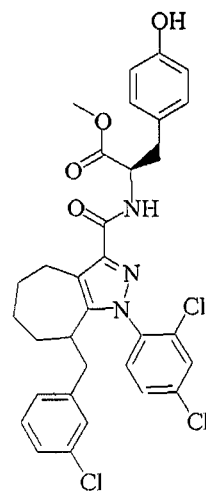
comp 99



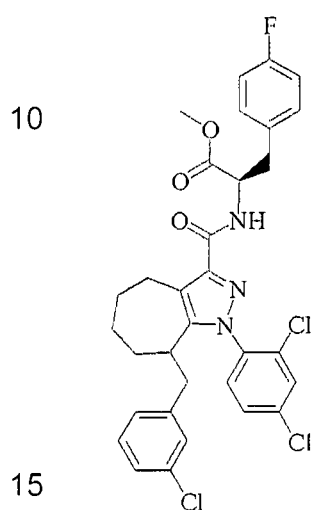
comp 100



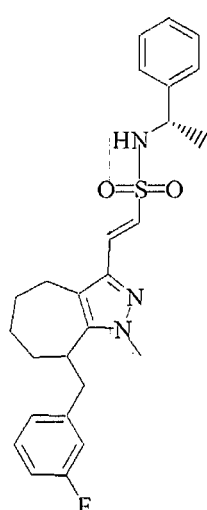
comp 101



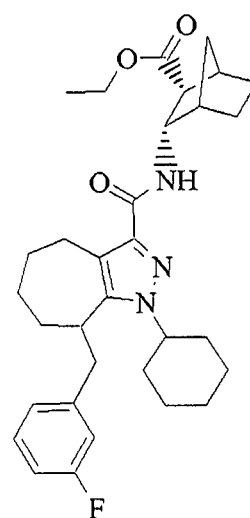
comp 102



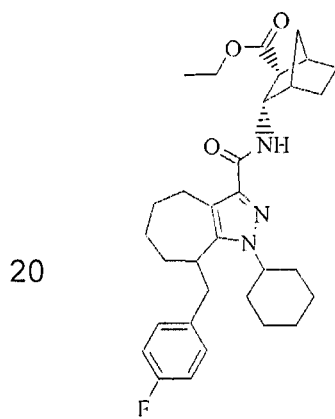
comp 103



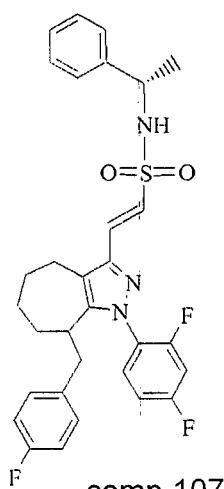
comp 104



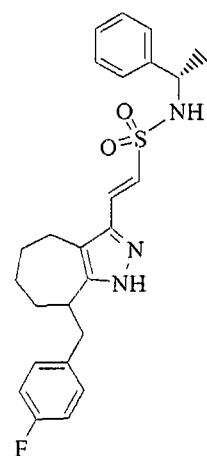
comp 105



comp 106



comp 107

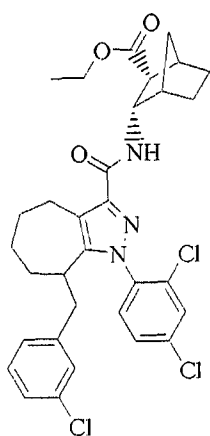


comp 108

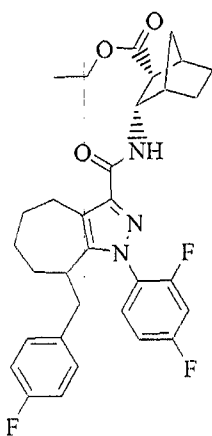
10

15

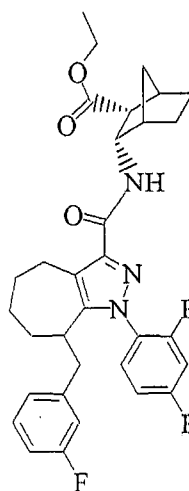
20



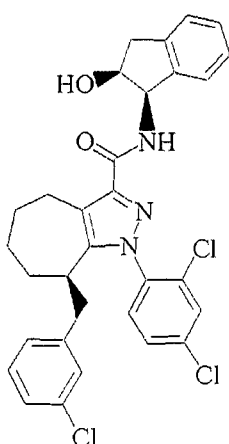
comp 109



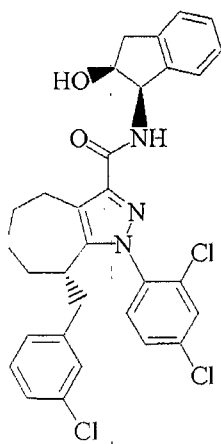
comp 110



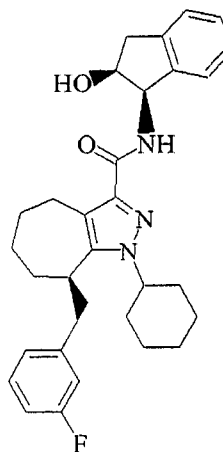
comp 111



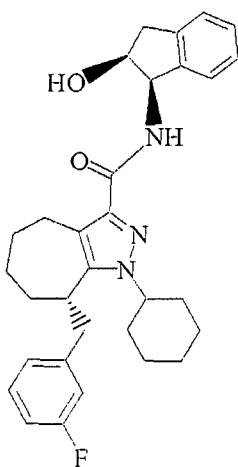
comp 112



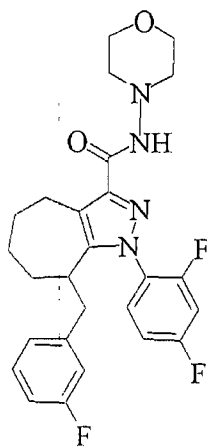
comp 113



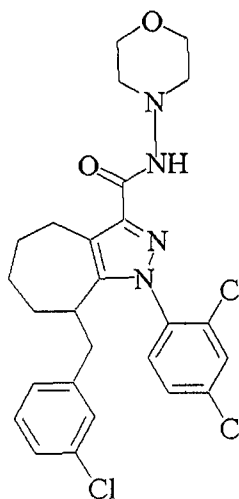
comp 114



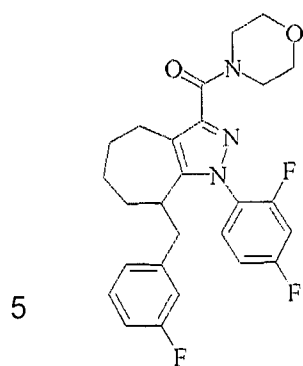
comp 115



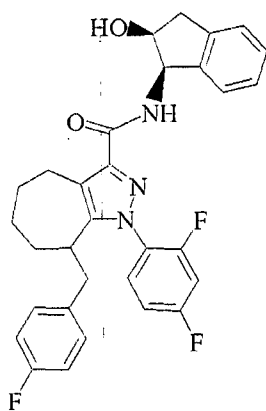
comp 116



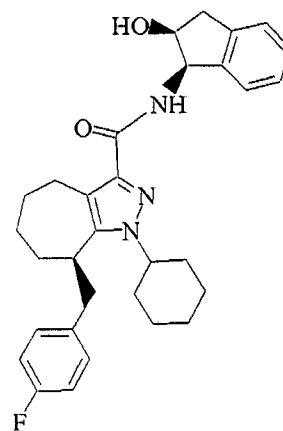
comp 117



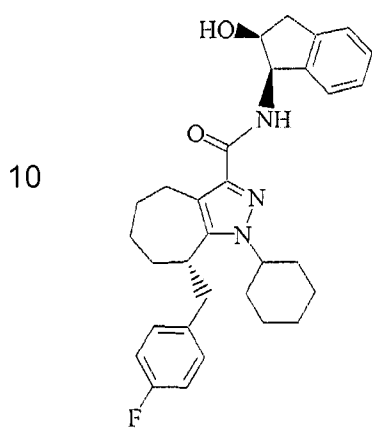
comp 118



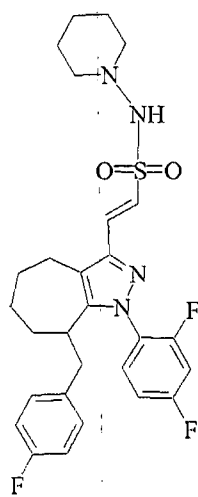
comp 119



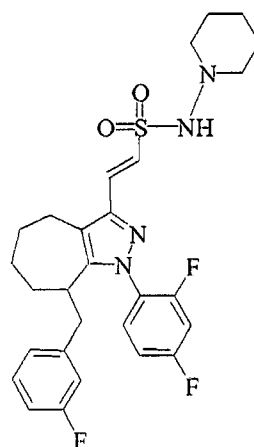
comp 120



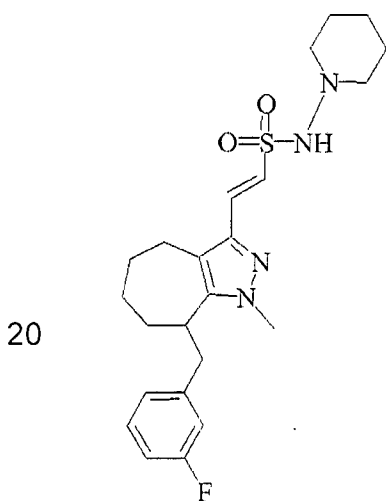
15 comp 121



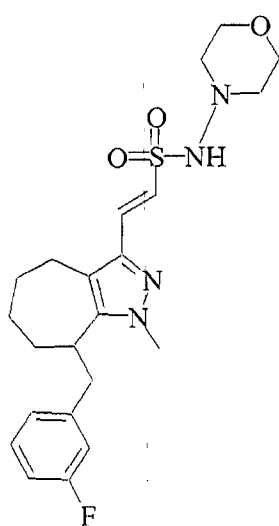
comp 122



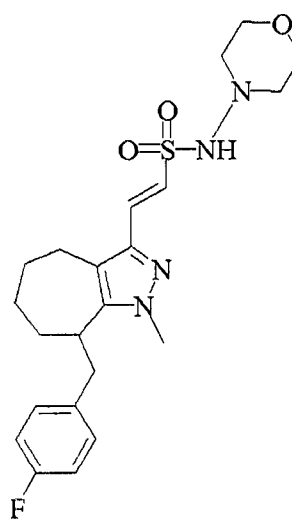
comp 123



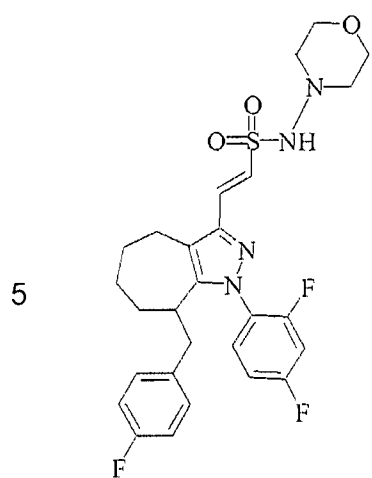
comp 124



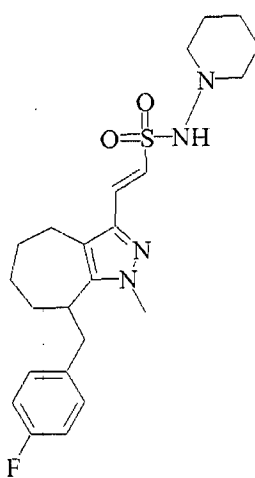
comp 125



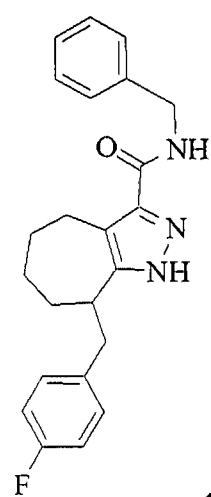
comp 126



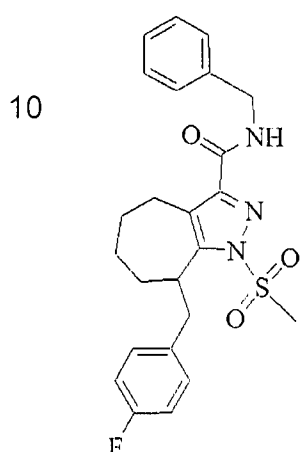
comp 127



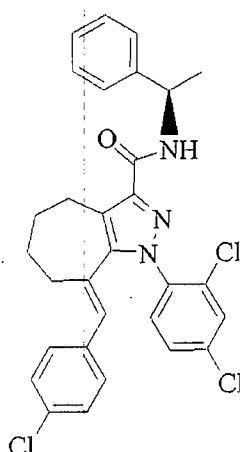
comp 128



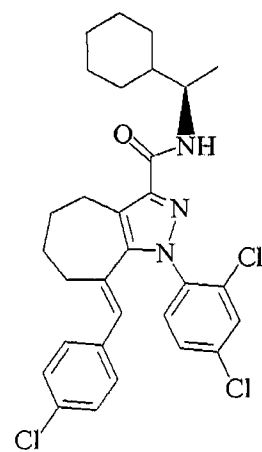
comp 129



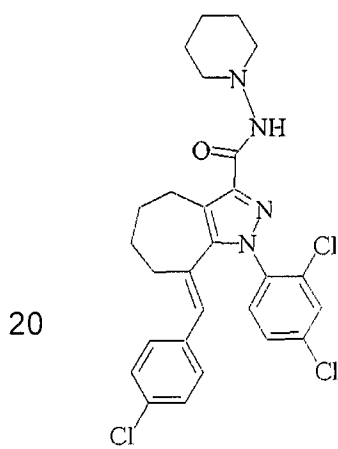
15 comp 130



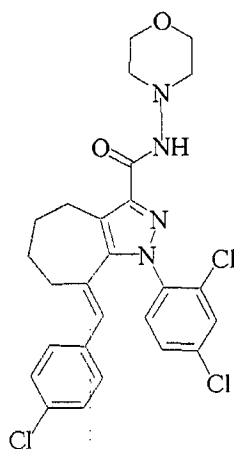
comp 131



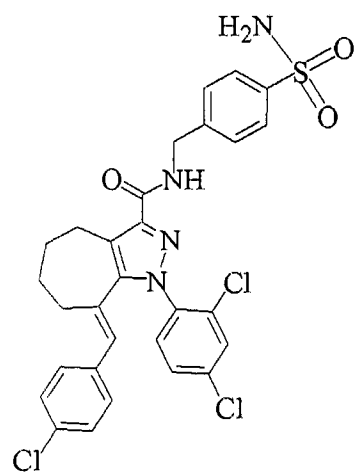
comp 132



comp 133

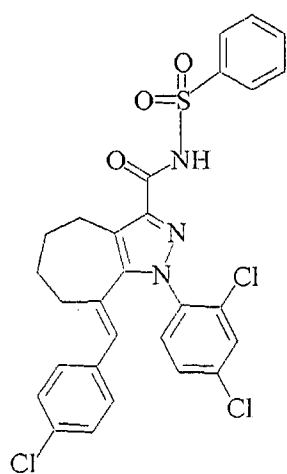


comp 134

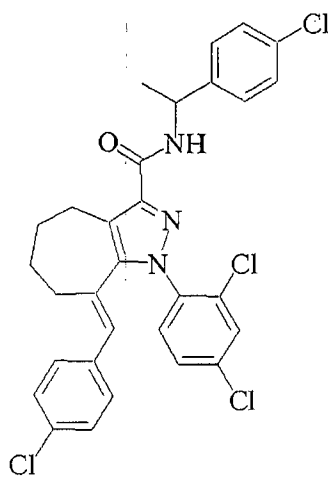


comp 135

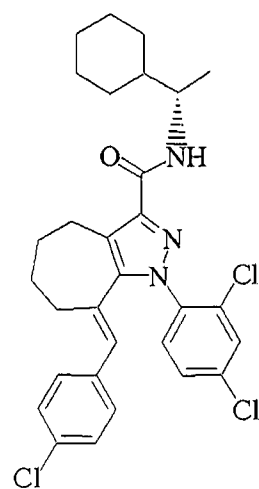
5



comp 136

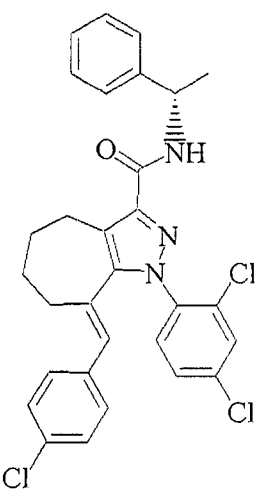


comp 137

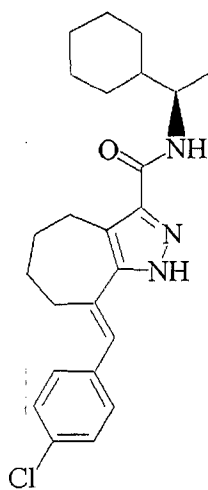


comp 138

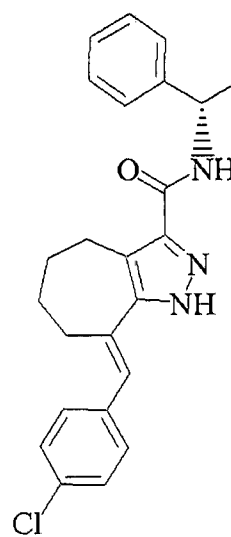
10



comp 139

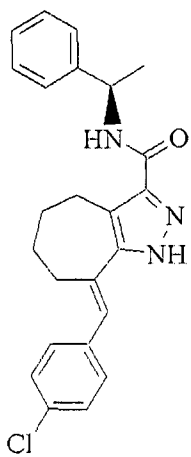


comp 140

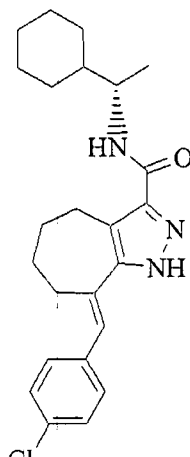


comp 141

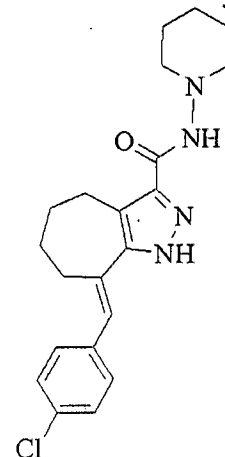
15



comp 142

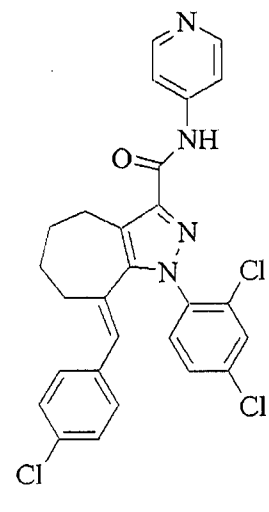
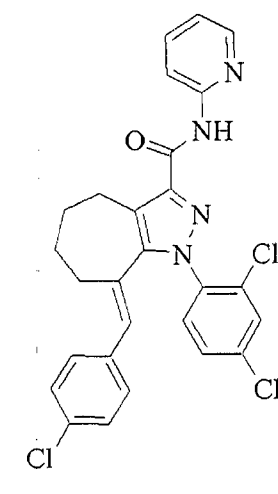
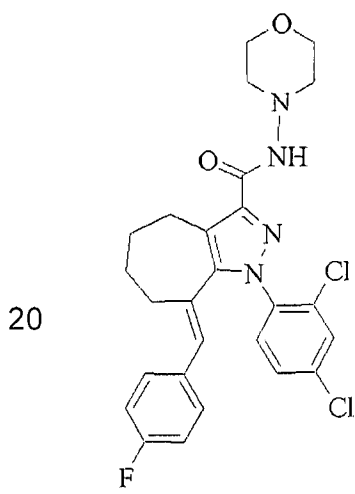
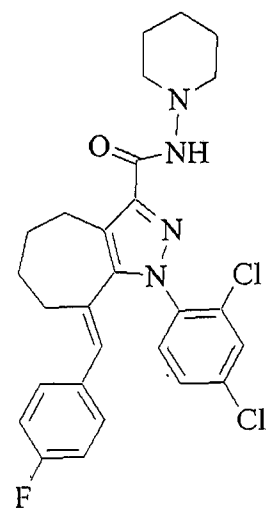
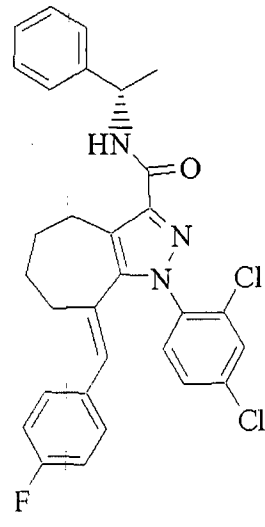
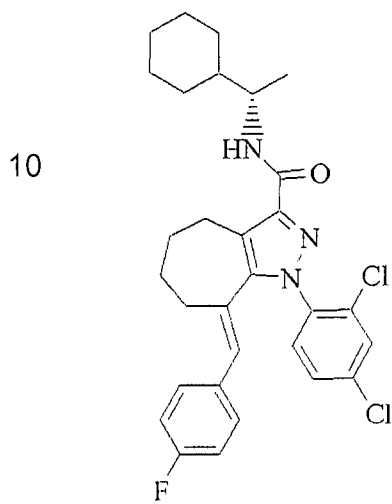
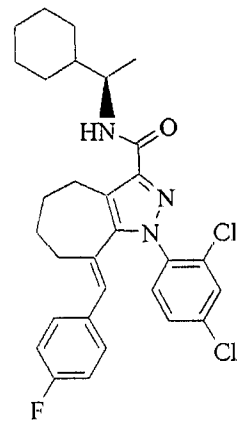
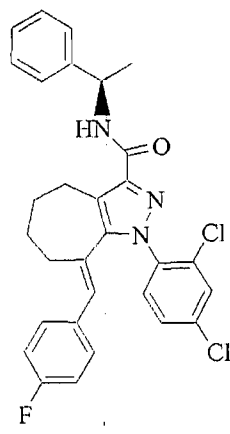
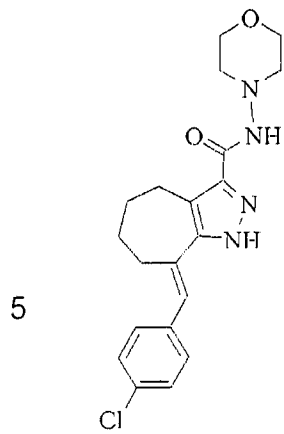


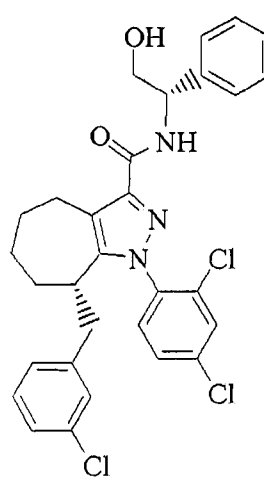
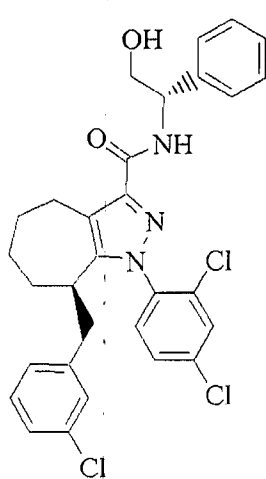
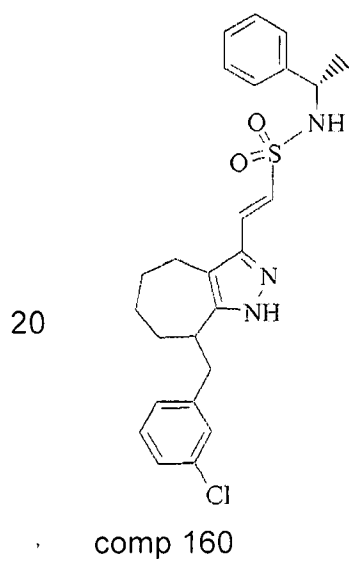
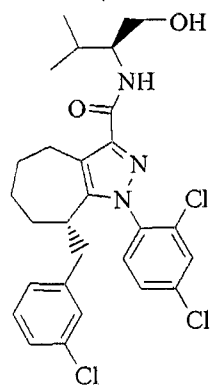
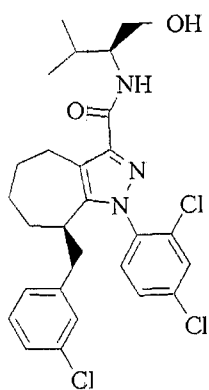
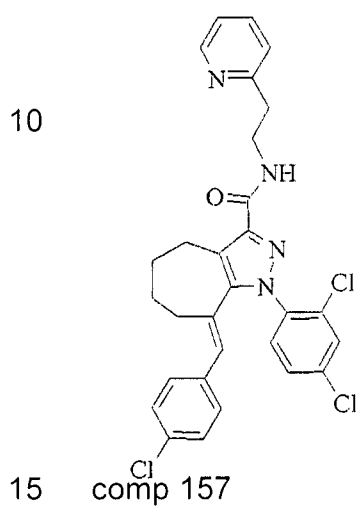
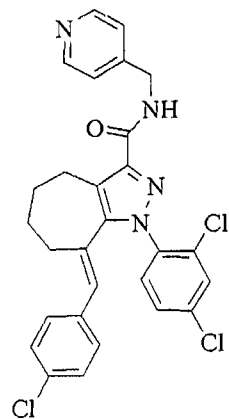
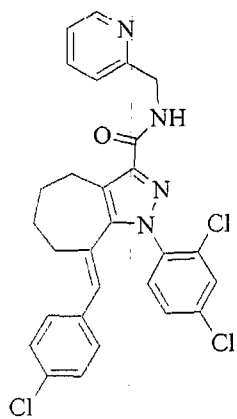
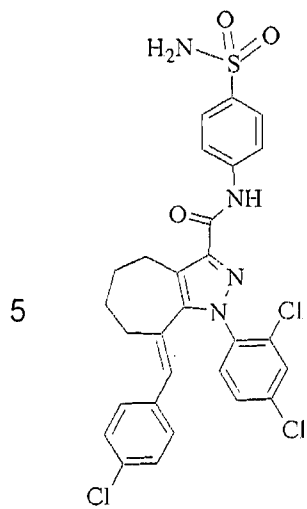
comp 143

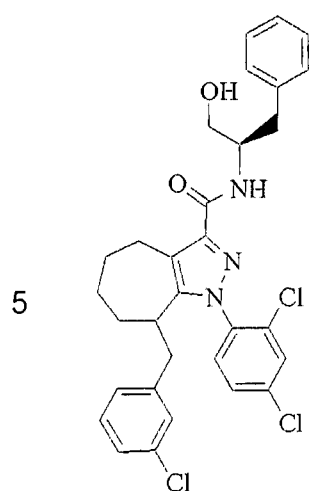


comp 144

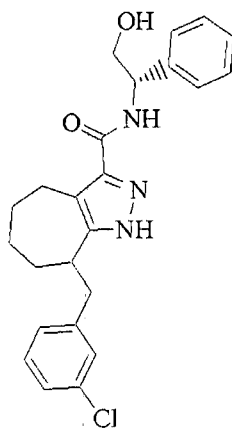
20



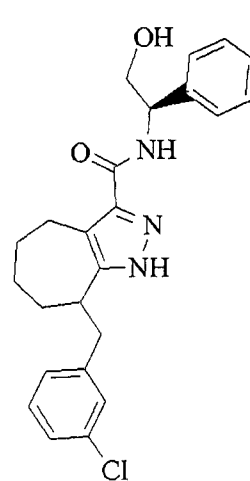




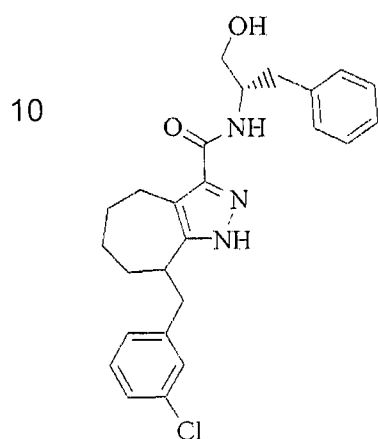
comp 163



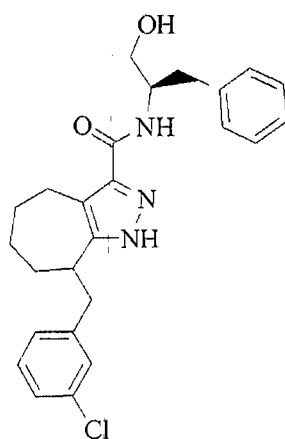
comp 164



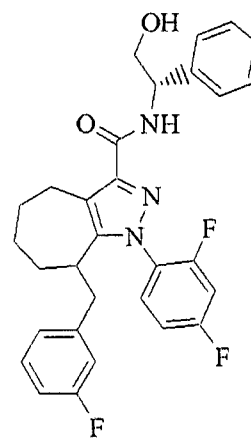
comp 165



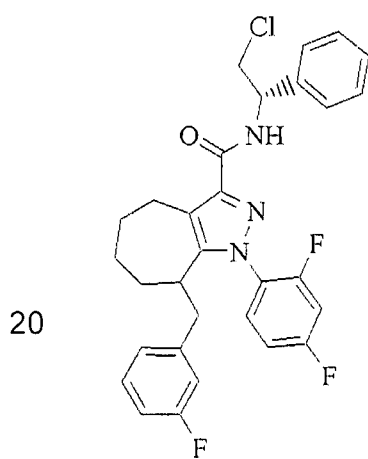
15 comp 166



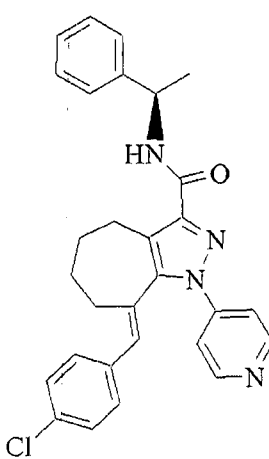
comp 167



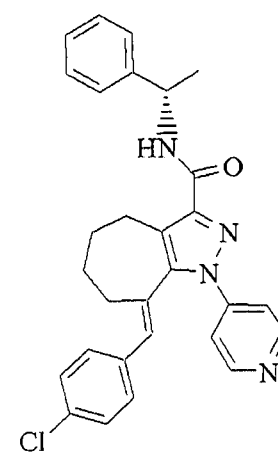
comp 168



comp 169



comp 170

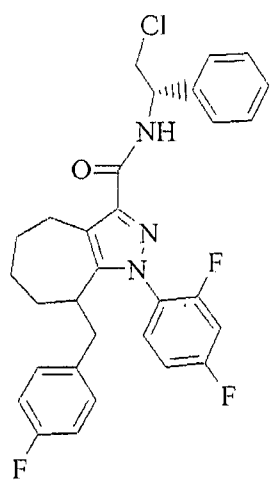


comp 171

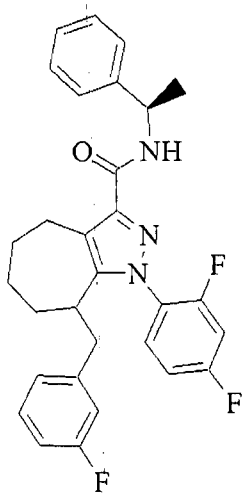
10

15

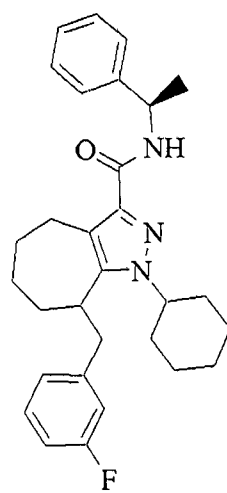
20



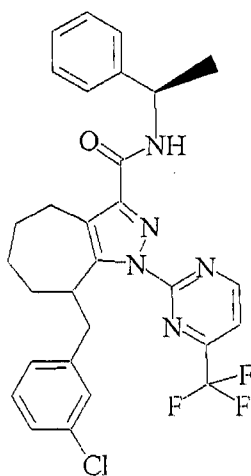
comp 172



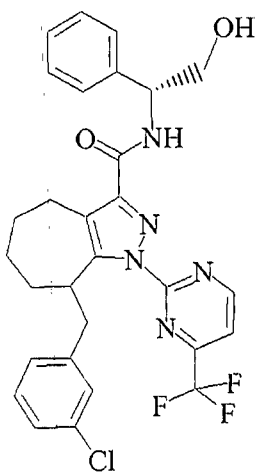
comp 173



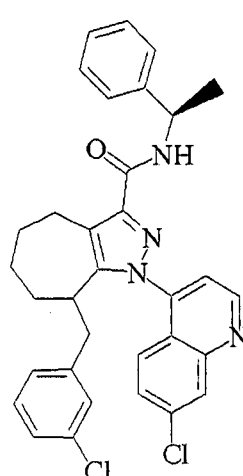
comp 174



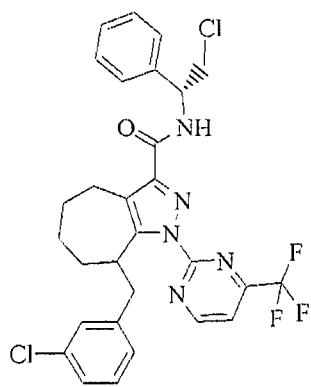
comp 175



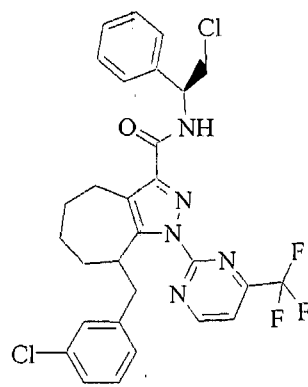
comp 176



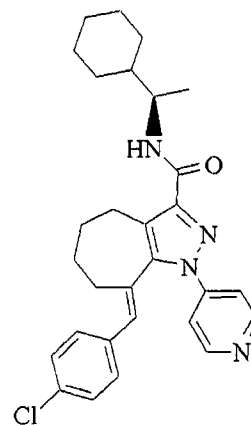
comp 177



comp 178

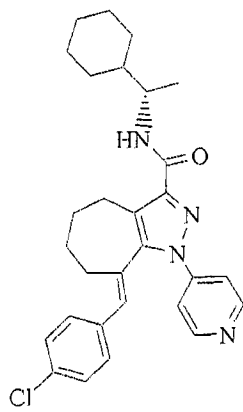


comp.179

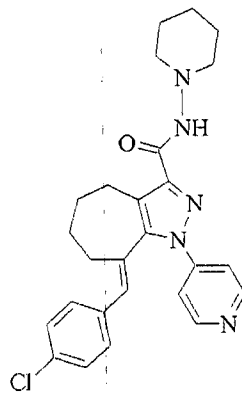


comp 180

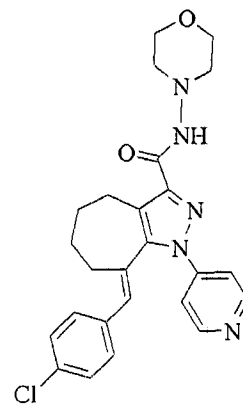
5



comp 181

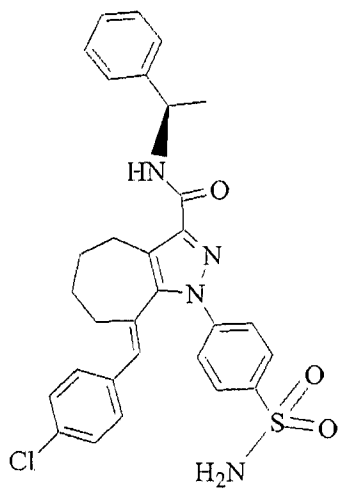


comp 182

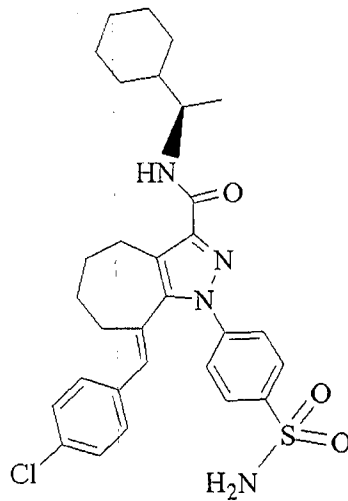


comp 183

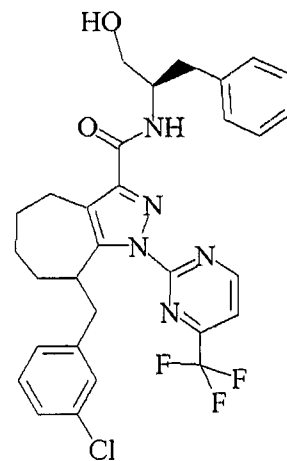
10



15 comp 184

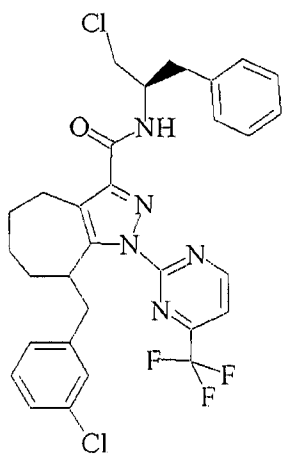


comp 185

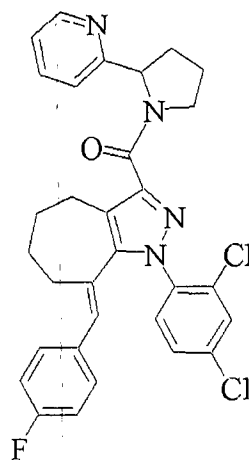


comp 186

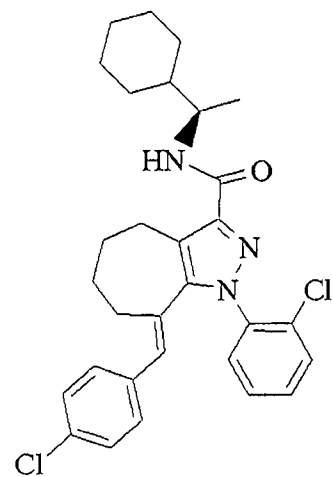
20



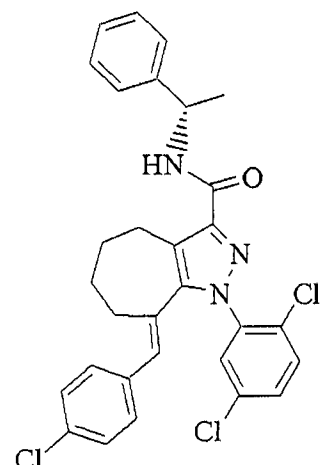
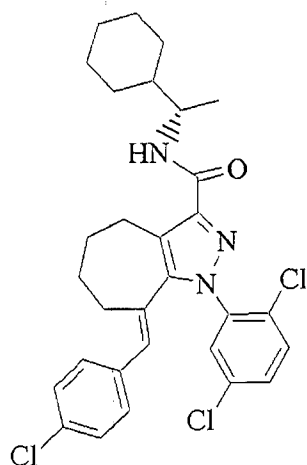
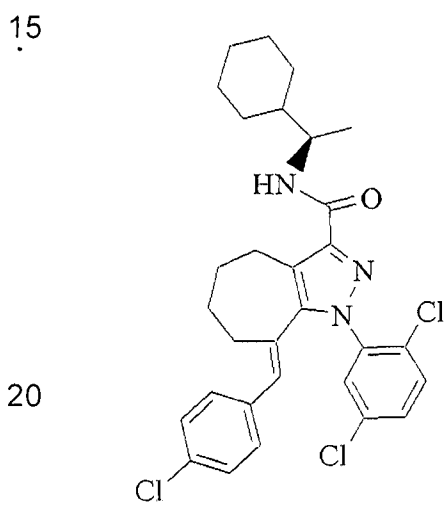
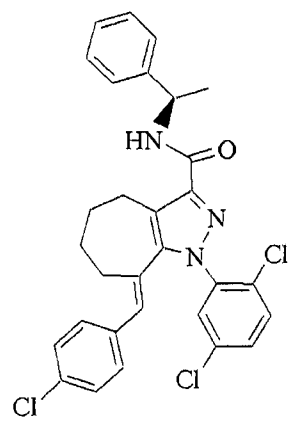
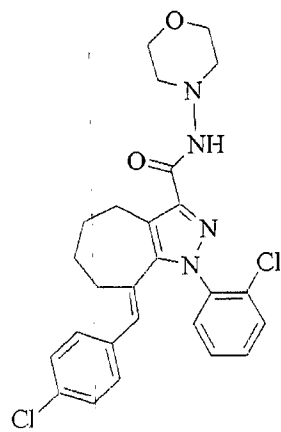
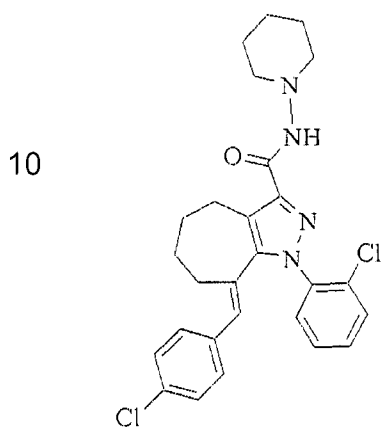
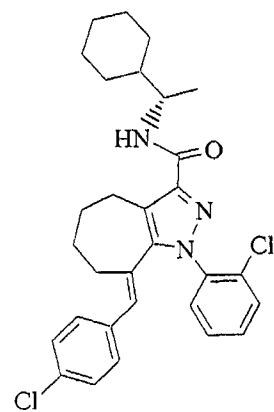
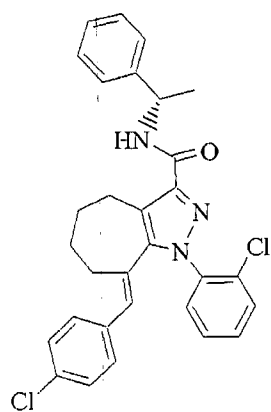
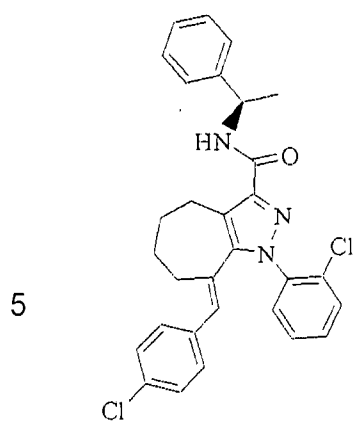
comp 187



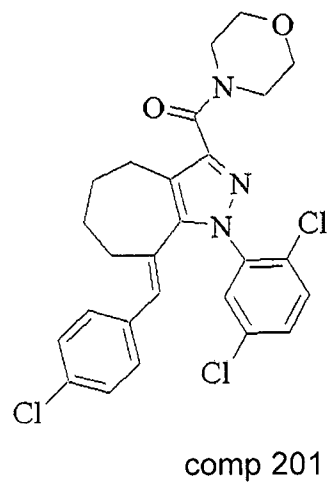
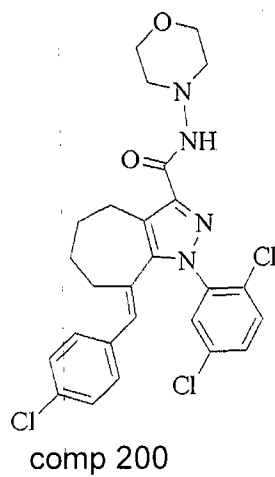
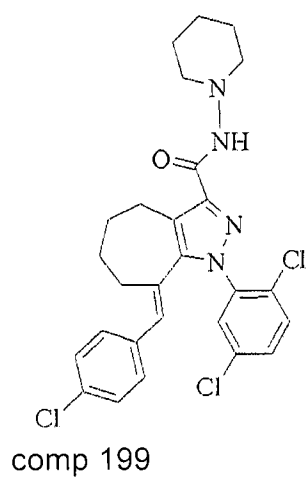
comp 188



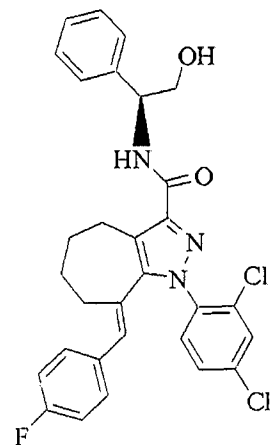
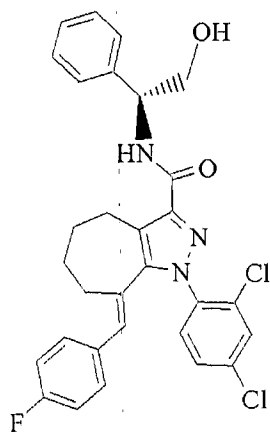
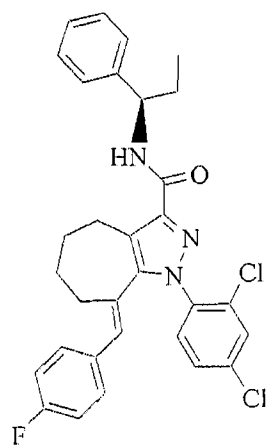
comp 189



5



10



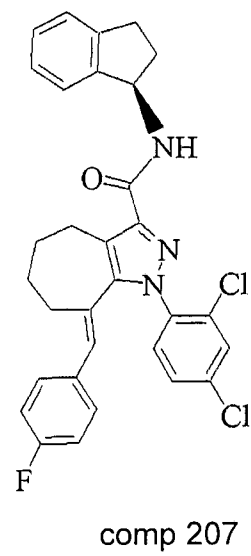
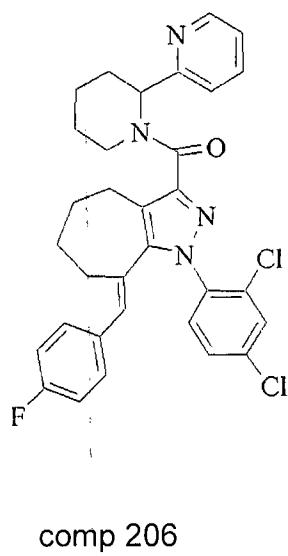
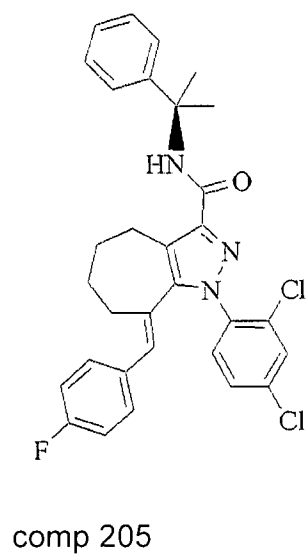
15

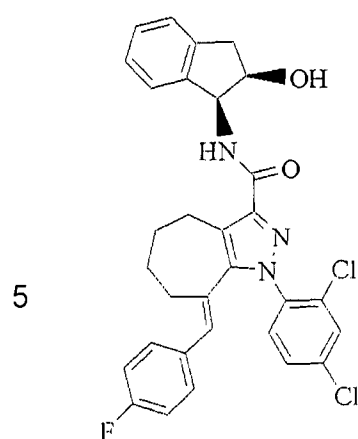
comp 202

comp 203

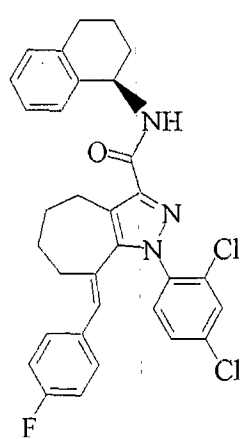
comp 204

20

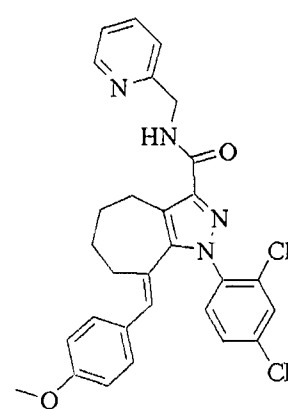




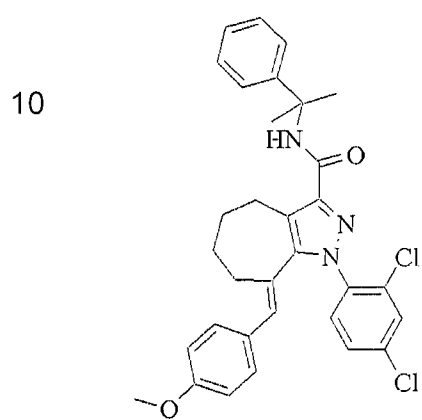
comp 208



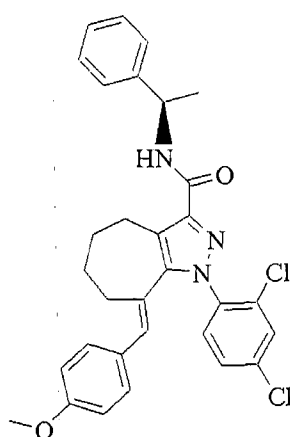
comp 209



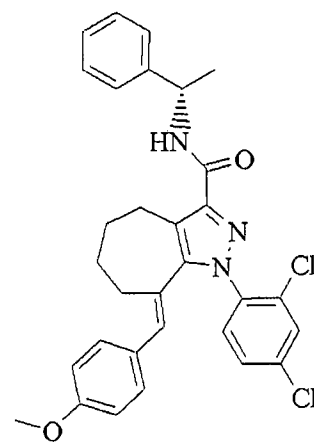
comp 210



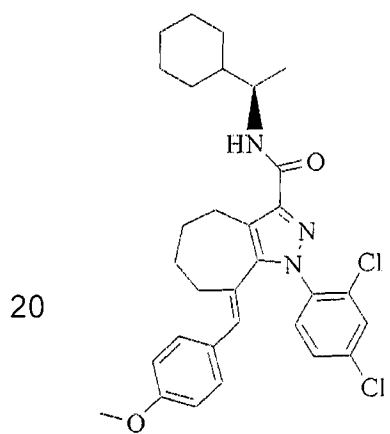
comp 211



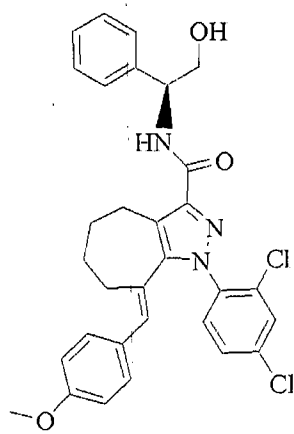
comp 212



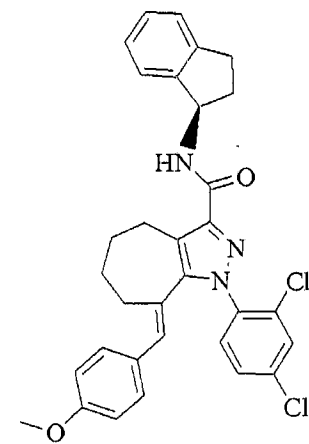
comp 213



comp 214

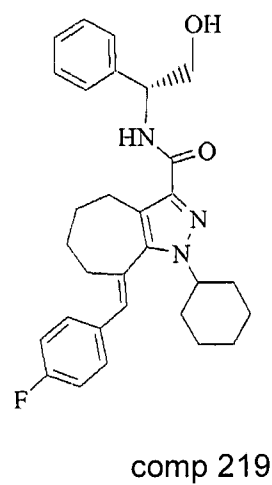
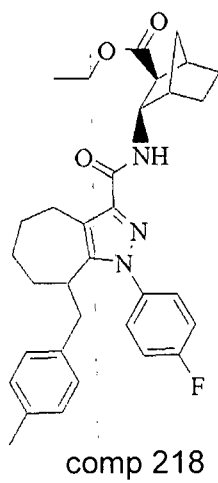
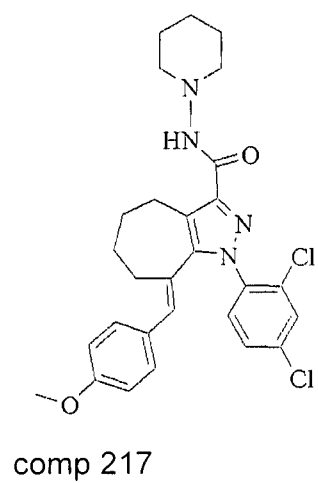


comp 215

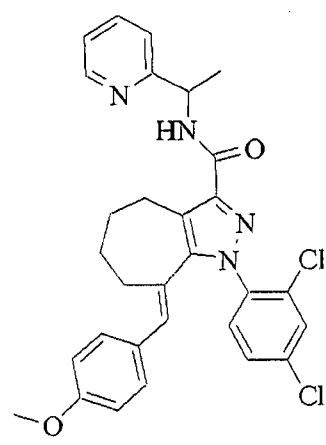
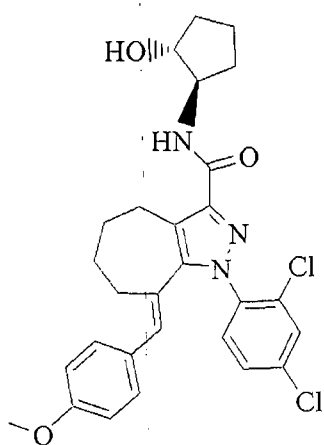
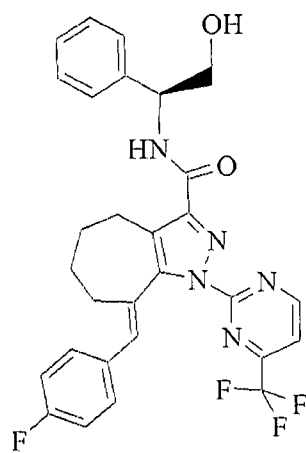


comp 216

5



10



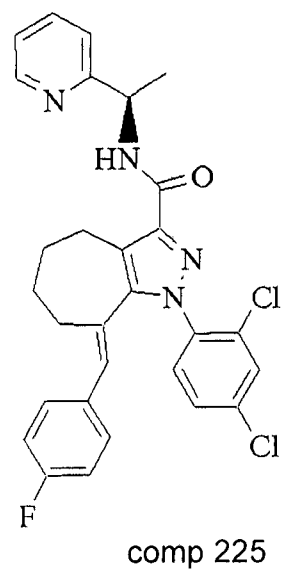
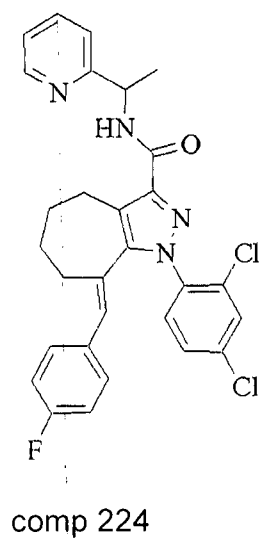
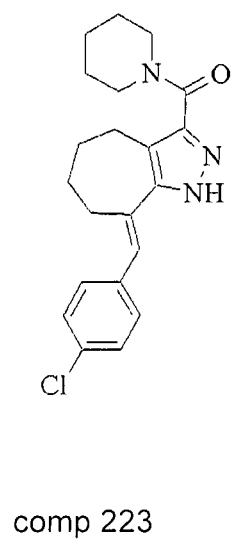
15

comp 220

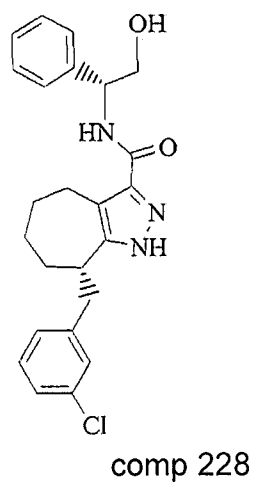
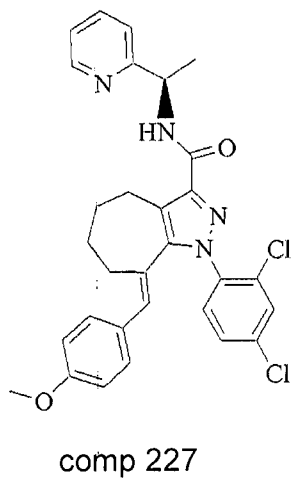
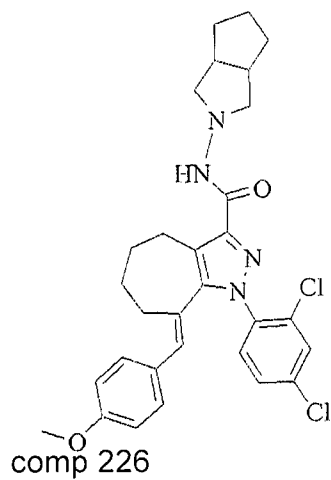
comp 221

comp 222

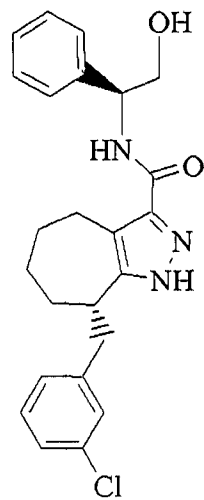
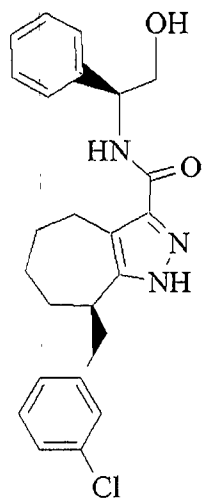
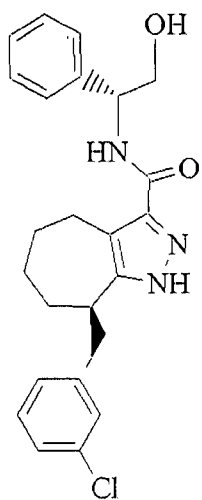
20



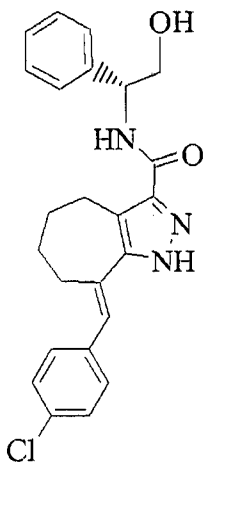
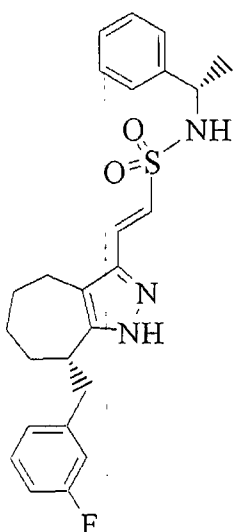
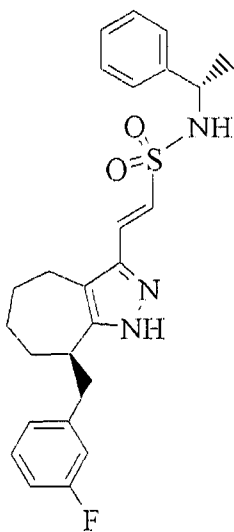
5



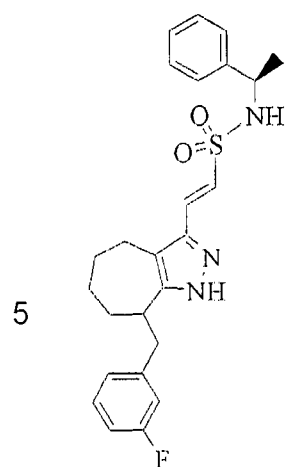
10



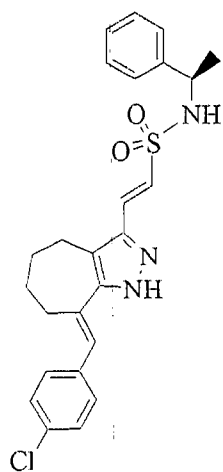
15



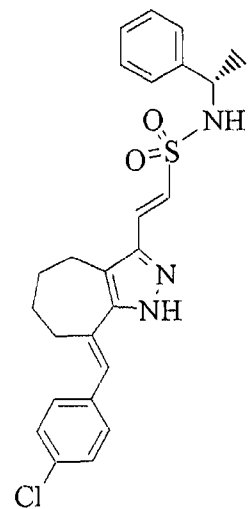
20



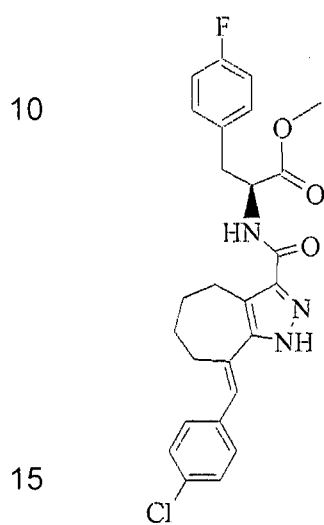
comp 235



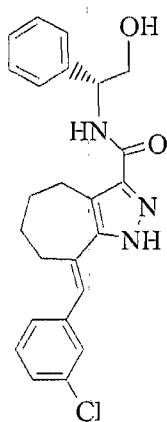
comp 236



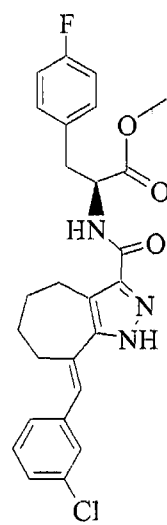
comp 237



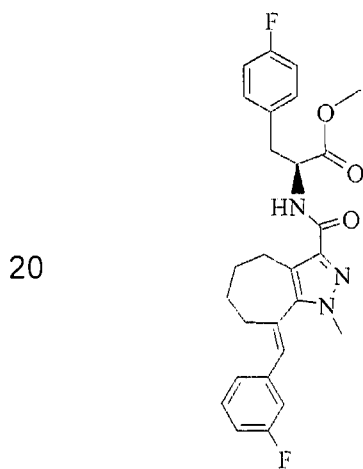
comp 238



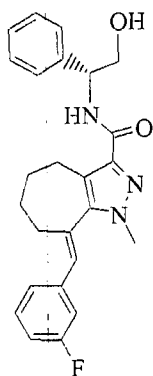
comp 239



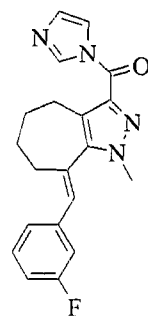
comp 240



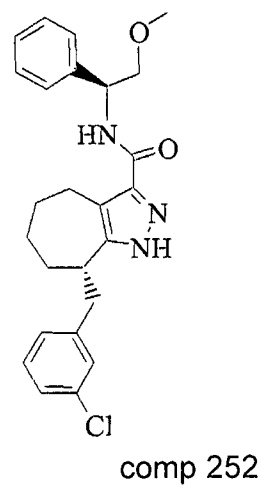
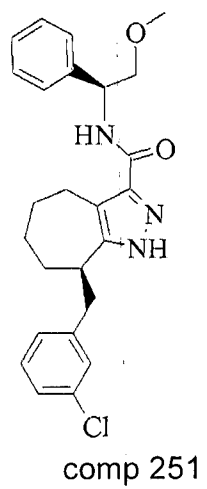
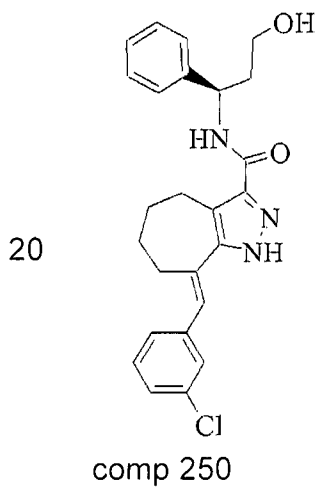
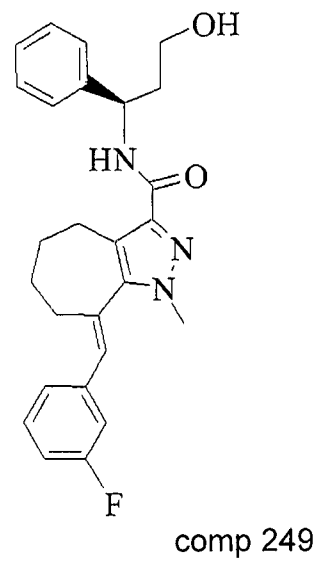
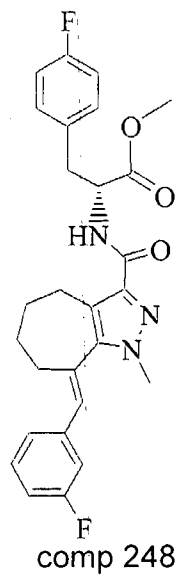
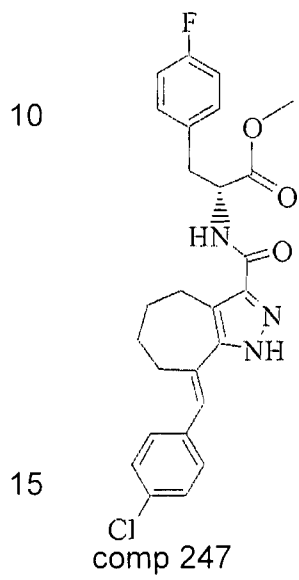
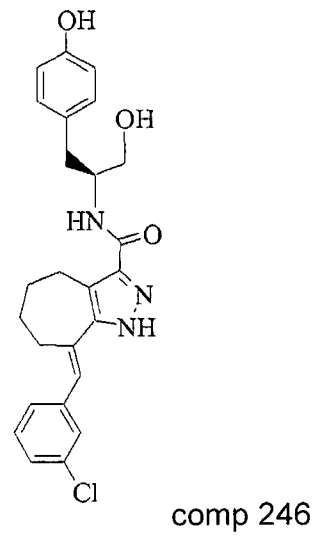
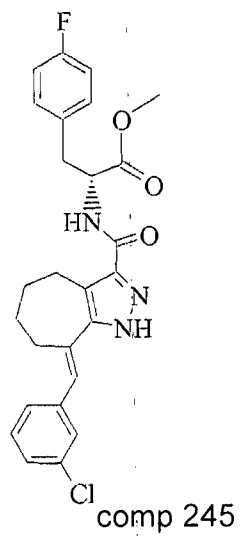
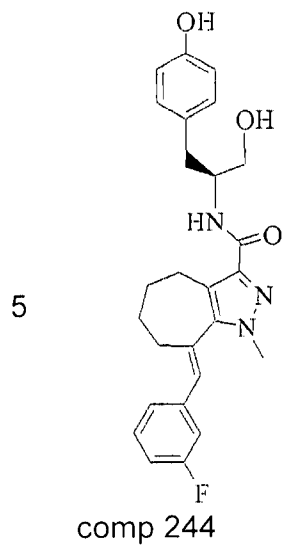
comp 241

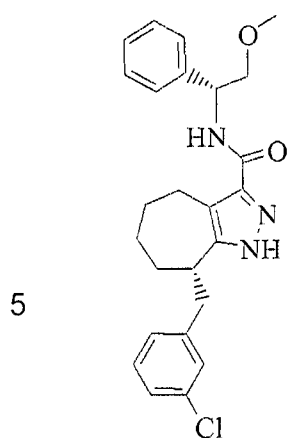


comp 242

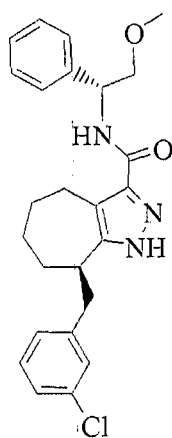


comp 243

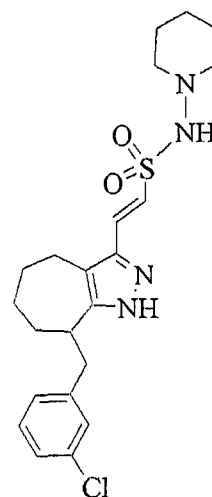




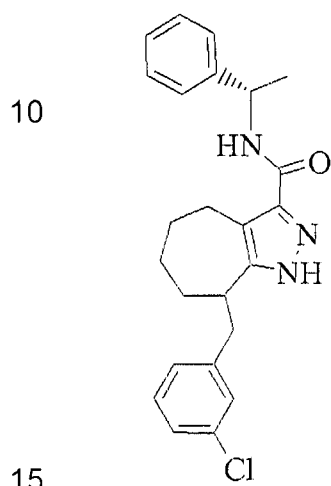
comp 253



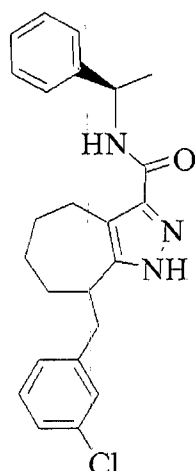
comp 254



comp 255



comp 256



comp 257

Definiciones

Como se usa en la presente, los siguientes términos tienen los
 20 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 “alquileno” 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), prenileño (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, alquileño 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, alquileño 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 C_{3-12} ; un anillo de 3 a 12 átomos de carbono se puede designar como cicloalquilo de C_{3-12} , un anillo de 3 a 8 átomos de carbono se puede designar como cicloalquilo de C_{3-8} 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, 5 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.

- 10 El término “heterociclilo” significa un radical de sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, policíclico o con puente insaturado, insaturado parcialmente, saturado o grupo de enlazamiento, en donde al menos un átomo de carbono del anillo se ha reemplazado con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S. Un sistema de anillo
- 15 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 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
- 20 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 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-
 5 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,
 10 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-
 15 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, hexahidro-ciclopenta[c]pirrolilo, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 7-oxa-biciclo[2.2.1]heptilo y lo similar.

20 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 enlace 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, azuleno, antraceno y lo similar.

5 El término "alquilsulfonilamino" significa un grupo de enlace de la fórmula $-\text{alquilo}-\text{SO}_2\text{NH}-$.

El término "alquilcarbamoilo" significa un grupo de enlace de la fórmula $-\text{alquilo}-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$.

10 El término "amino" se refiere a un radical de la fórmula $-\text{NH}_2$ o un grupo de enlace de la fórmula $-\text{NH}-$.

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

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

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

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

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

20 El término "carbonilalcoxi" significa un radical de la fórmula $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{alquilo}$.

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

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

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

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

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

El término "sustituido" significa uno o más átomos de hidrógeno
10 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
15 resultar en una molécula central estable químicamente.

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).

20 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

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.

Sales farmacéuticamente aceptables 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 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, 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, 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.

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 aceptable de un derivado funcional de un compuesto de la invención (o una sal del mismo), en donde el profármaco puede ser: 1) un precursor relativamente activo que se convierte *in vivo* a un componente de profármaco activo; 2) un precursor relativamente inactivo que se convierte *in vivo* a un componente de profármaco activo; o 3) un componente relativamente menos activo del compuesto que contribuye a 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.

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*.

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.

5 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.

10 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
15 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
20 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 puede 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.

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.

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).

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 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.

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.

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 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 familia del receptor de proteína G-acoplada (GCPR), una super-familia del receptor con un patrón distintivo de siete dominios de transmembrana, que
 5 inhibe canales de calcio tipo N y/o ciclase de adenilato para inhibir canales de calcio tipo Q.

Receptores de CB1 están presentes en CNS, expresados predominantemente en regiones cerebrales asociadas con memoria y movimiento tal como el hipocampo (almacenamiento de memoria), cerebelo
 10 (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
 15 (anti-inflamatorio innato en el tracto y en el esófago, duodeno, yeyuno, íleo y colon, que controla la motilidad esofágica y gastrointestinal), células del músculo liso del pulmón (broncodilatación), cuerpo ciliar del ojo (presión intraocular).

Receptores de CB2 parecen ser expresados primariamente
 20 periféricamente en el tejido linfoides (células mediadas e inmunidad innata), terminales del nervio periférico (sistema nervioso periférico), células inmunes 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 han sido clonados y caracterizados.

- 5 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
- 10 trastornos relacionados con ataque, 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
- 15 inflamación, regulación del crecimiento celular, uso en manejo de dolor, uso como un agente neuroprotector y lo similar.

- De esta manera, moduladores del receptor de cannabinoides, incluyendo los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) de la presente invención, son útiles para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome,
- 20 trastorno o enfermedad mediado por el receptor de cannabinodes, que incluye, pero no se limita a, control de apetito, regulación del metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma, dolor, trastornos sociales y de humor, trastornos relacionados con ataque, 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 aprendizaje, 5 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 10 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 15 necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (Ia) o profármaco, metabolito o composición del mismo.

La presente invención está dirigida a un método para el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o 20 enfermedad mediado por el receptor de cannabinoide 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 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
5 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,
10 y no se limitan a, topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, 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
15 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.

La invención también incluye un método de anticoncepción en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto una composición, en
20 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 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 modulator 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 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 modulator del receptor de CB incluye un compuesto que tiene una constante de inhibición media (IC_{50}) 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
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} 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
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} del antagonista de CB1 para la actividad de unión del antagonista de CB1 de entre aproximadamente 50 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 25 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 15 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 μ M a aproximadamente 0.01 nM, entre aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0.01 nM, entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0.01 nM, entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 0.1 nM.

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 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 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 0.01 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 de CB2 para la actividad de unión de agonista de CB2 de entre aproximadamente 50 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 25 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre 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 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 5 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 10 aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 0.1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para el uso como un 15 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 inverso de CB2 de entre aproximadamente 50 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 25 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 15 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre 20 aproximadamente 10 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 1 μM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 200 nM a

aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 100 nM a
aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 80 nM a
aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 20 nM a
aproximadamente 0.01 nM; entre aproximadamente 10 nM a
5 aproximadamente 0.1 nM; o aproximadamente 0.1 nM.

El término "receptor 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
10 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,
15 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 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,
20 antagonista o agonista inverso del receptor.

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

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 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 anticonceptivos orales, sino también incluyen otros anticonceptivos comúnmente disponibles tal como aquellos que se administran transdérmicamente, mediante la inyección o vía 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 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 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 tiempos durante el curso de una terapia o concurrentemente como un
5 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, tal que el síndrome, trastorno o enfermedad es tratada, mejorada, prevenida o de otra manera retardada en su
10 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
15 por un investigador, veterinario, doctor en medicina, u otro clínico, que incluye 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.

20 Cuando la presente invención está dirigida a la administración de una combinación de un compuesto de fórmula (I) y un agente anti-convulsivo 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 combinación puede ser independientemente optimizada y combinada para
5 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 combinación que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I)
10 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
15 cantidad del compuesto de fórmula (I) y/o la cantidad de anti-convulsivo (por ejemplo, topiramato) individualmente puede ser o no efectiva.

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
20 medios adecuados, simultáneamente, consecutivamente o en una composición farmacéutica sencilla. Cuando el o los compuestos presentes y 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 puede ser el mismo, por ejemplo, cuando un compuesto tiene una duración mayor de actividad, y por lo tanto, será administrado menos frecuentemente.

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.

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.

5 El término “síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor de CB” se refiere a síndromes, trastornos o enfermedades asociados 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.

10 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, 15 contracción de órgano, espasmo muscular, intestino, respiratorio, actividad locomotora, movimiento, inmune, inflamación, crecimiento celular, dolor o neurodegenerativo.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con apetito incluyen obesidad, condición de sobrepeso, anorexia, bulimia, caquexia, 20 apetito no regulado y lo similar.

Síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con 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 compartimiento adiposo anormal y lo similar.

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, 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
5 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
10 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
15 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.

20 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.

5 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.

10 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 15 acompañados por dolor, diarrea o con o sin constipación), síndrome del intestino irritable (y otras formas de dismotilidad intestinal y lo similar), 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 20 enfermedades relacionados con el intestino asociados con la inflamación, con o sin dolor, tal como 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.

Un ejemplo de síndromes, trastornos, o enfermedades 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, 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, 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.

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, 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 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.

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 a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de agonista 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 necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar a un sujeto una
5 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 por el agonista inverso del receptor de cannabinoides en un sujeto en
10 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,
15 mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado 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 uno o
20 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 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.

La presente invención incluye un método para el tratamiento,
5 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 invención en un producto y/o terapia de combinación con un anti-convulsivo o
10 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
15 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 mediada
20 por el agonista del receptor de CB1 en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar al sujeto de 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
5 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
10 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
15 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.

20 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,
5 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 administración al sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de agonista inverso de CB1
10 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
15 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,
20 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
5 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,
10 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
15 elevada, diabetes, sensibilidad o resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemias, hipertrigliceridemias, aterosclerosis, hepatomegalia, esteatosis, niveles de aminotransferasa de alanina anormales, inflamación, aterosclerosis y lo similar.

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 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 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, 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,
5 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.

10 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
15 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 CB2 en un sujeto en necesidad del mismo
20 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.

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.

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 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 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 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 invención y un portador farmacéuticamente aceptable opcional.

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

La presente invención también incluye una composición farmacéutica o medicamento que comprende una mezcla de un compuesto de
10 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
15 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
20 presente invención en combinación con un compuesto de fórmula (I) o (Ia) incluyen, pero no se limitan a, topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoina y lo similar y mezclas o 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 primariamente o secundariamente en los Estados Unidos, Europa y en la mayoría de los otros mercados 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, 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 aproximadamente 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 5 200 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 10 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 15 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.

20 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 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.

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 mg/día.

- 5 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 combinación con un compuesto de la fórmula (I) o (Ia), fenitoína de sodio se
10 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
15 farmacéutica o medicamento que comprende una mezcla de un compuesto de fórmula (I) o (Ia), uno o más anticonceptivos y un portador farmacéuticamente aceptable opcional.

Anticonceptivos adecuados para el uso en un producto y/o terapia de combinación incluyen, por ejemplo, ORTHO CYCLEN®, ORTHO
20 TRI-CYCLEN®, ORTHO TRI-CYCLEN LO® y ORTHO EVRA®, todos disponibles de Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, NJ. También se 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 útiles para la reducción de las ganas de fumar y para ayudar a pacientes con

5 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 anticonceptivo de al menos uno de un compuesto de antagonista del receptor

10 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.

15 Composiciones farmacéuticas

El término "composición" se refiere a un producto que 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

20 cantidades especificadas. La invención además comprende mezclar uno o más de los compuestos de la invención y un portador farmacéuticamente 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), comprender una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de
5 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 el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o
10 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
15 reacción adversa, alérgica u otra reacción perjudicial.

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

20 La presente invención incluye un procedimiento para producir la composición o medicamento que comprende mezclar cualquiera de los compuestos presentes 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 de los compuestos presentes en asociación con un portador farmacéuticamente
5 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, sublingual, nasal (inhalado o insuflado), transdérmico, rectal, vaginal, tópica
10 (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
15 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
20 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.

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 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 técnicas estándar. Las tabletas también se pueden recubrir o de otra manera

5 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 un forro sobre el componente interno. Los dos componentes además se pueden separar por una capa, que resiste la

10 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.

15 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,

20 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 5 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 10 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 15 Ringer o una solución salina acuosa isotónica. De manera alternativa, un aceite no volátil estéril se puede emplear como un agente solvente. Otros 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), 20 preservativos, isotonizantes, solubilizadores, estabilizantes, agentes calmantes de dolor y lo similar. Una formulación parenteral se prepara 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 presente invención se pueden administrar tópicamente usando un vehículo
5 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 administrar vía una composición de disolución rápida o de liberación lenta, en
10 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
15 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
20 puede ajustar óptimamente usando técnicas conocidas por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica.

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
5 aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 1 g y se puede constituir en cualquier forma adecuada para el método y régimen de administración seleccionado para el sujeto.

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

15 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
20 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.

- 5 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-(4-fluoro-fenil)-8-(4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
2	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
5	3 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
4	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
5	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
6	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
10	7 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
8	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
9	(hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-il)-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
10	(1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
11	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15	12 Adamantan-2-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
13	Adamantan-2-ilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
14	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
20	16 Adamantan-2-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
5	17 Adamantan-2-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	18 Adamantan-2-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	19 Adamantan-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	20 Adamantan-1-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	21 Adamantan-1-ilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
10	22 Adamantan-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	23 Ciclobutilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	24 Ciclobutilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	25 Ciclobutilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	26 4-trifluorometil-bencilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15	27 Piperidin-1-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	28 Piperidin-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	29 Ciclobutilamida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	30 Ciclobutilamida del ácido 1,8-bis-(4-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	31 Ciclopropilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
20	32 Ciclopropilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	33 Ciclopropilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	34 Ciclopropilamida del ácido 1,8-bis-(4-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	35 Ciclopropilamida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	36 Ciclobutilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
37	Ciclobutilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
38	Ciclopropilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
39	Ciclobutilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
5 40	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
41	Ciclobutilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
42	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
43	Ciclobutilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
10 44	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
45	[(1S)-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
46	Éster terc-butílico del ácido 4-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-piperidina-1-carboxílico
47	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15 48	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
49	Ciclopropilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
50	Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
51	Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
52	Ciclopentilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
20 53	Bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
54	[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona

Comp.	Nombre
5	55 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	56 Ciclopropilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	57 Ciclobutilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	58 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	59 Ciclopentilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
10	60 [1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona
	61 Bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	62 Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	63 Éster metílico del ácido (2S)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
	64 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15	65 4-trifluorometil-bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	66 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	67 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	68 Piperidin-1-ilamida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	69 3-trifluorometil-bencilamida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
20	70 Ciclobutilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	71 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
72	Éster metílico del ácido (2S)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
73	Éster metílico del ácido (2S)-2-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
5 74	Éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico
75	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
76	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
77	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(8R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
10 78	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(8S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
79	Éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico
80	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico
15 81	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico
82	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico
83	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico
84	Piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
20 85	Piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
86	(2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
87	Éster metílico del ácido (2R)-2-[(1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
88	Éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico
89	Morfolin-4-ilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
90	Morfolin-4-ilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
91	Morfolin-4-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
92	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
93	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
94	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
95	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico
96	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
97	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
98	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico
99	Éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico
100	[(1R,2S)-2-hidroxindan-1-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
101	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
102	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico
103	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
104	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
105	Éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico
106	Éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico
107	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
108	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
109	Éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico
110	Éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico
111	Éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico
112	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R*)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
113	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S*)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
114	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R*)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
115	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S*)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
116	Morfolin-4-ilamida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
117	Morfolin-4-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
118	[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-morfolin-4-il-metanona
5	119 [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
120	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
121	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S*)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
10	122 Piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
123	Piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
124	Piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
125	Morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
15	126 Morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
127	Morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
128	Piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
129	Bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
130	Bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1-metanosulfonil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
20	131 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
132	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
133	Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
5 134	Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
135	4-sulfamoil-bencilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
136	(8E)-N-[8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-bencenosulfonamida
137	[1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
10 138	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
139	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
140	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
141	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15 142	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
143	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
144	Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
145	Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
146	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
20 147	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
148	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
149	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
150	Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
5 151	Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
152	Piridin-2-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
153	Piridin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
154	(4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
10 155	(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
156	(piridin-4-ilmetil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
157	(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15 158	[(1S)-1-hidroximetil-2-metil-propil]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
159	[(1S)-1-hidroximetil-2-metil-propil]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
160	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico
161	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
20 162	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
163	[(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
164	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
165	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
5 166	[(1S)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
167	[(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
168	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
169	[(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
10 170	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
171	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
172	[(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
173	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15 174	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
175	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
176	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
177	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(7-cloro-quinolin-4-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
20 178	[(1R)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
179	[(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
180	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
5 181	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
182	Piperidin-1-ilamina del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
183	Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
184	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
10 185	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
186	[(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
187	[(1R)-1-bencil-2-cloro-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15 188	(8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona
189	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
190	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
191	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
20 192	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
193	Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
194	Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
195	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
5	196 [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	197 [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	198 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
10	199 Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	200 Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	201 (8E)-[8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-morfolin-4-il-metanona
	202 [(1R)-1-fenil-propil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15	203 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	204 [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	205 (1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
20	206 (8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[2,2']bipiridinil-1-il)-metanona
	207 (1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
208	[(1S,2R)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
209	(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
5 210	(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
211	(1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
212	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
10 213	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
214	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
215	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
216	(1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15 217	Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
218	Éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-8-(4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico
219	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
20 220	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
221	[(1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
222	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
5 223	(8E)-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona
224	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
225	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
226	(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
10 227	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
228	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
229	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R*)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
230	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R*)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15 231	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
232	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[(8R*)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
233	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[(8S*)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
234	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
235	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 2-[8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
20 236	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E,8E)-2-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico

Comp.	Nombre
237	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E,8E)-2-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
238	Éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
5 239	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
240	Éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
241	Éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
242	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
10 243	(8E)-[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-imidazol-1-il-metanona
244	[1-hidroximetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-(2S)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
245	Éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
246	[1-hidroximetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-(2S)-8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15 247	Éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
248	Éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
249	[(1R)-3-hidroxi-1-fenil-propil]-amida del ácido (8E)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
20 250	[(1R)-3-hidroxi-1-fenil-propil]-amida del ácido (8E)-8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
251	[(1S)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R*)-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
252	[(1S)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
253	[(1R)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
254	[(1R)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R*)-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
255	Piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-[8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
256	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico o
257	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

10 Compuestos representativos descritos aquí además incluyen
compuestos seleccionados de:

Comp.	Nombre
2	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
3	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
4	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
7	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
16	Adamantan-2-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
19	Adamantan-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
22	Adamantan-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
25	Ciclobutilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
26	4-trifluorometil-bencilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
5	28 Piperidin-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	30 Ciclobutilamida del ácido 1,8-bis-(4-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	40 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	41 Ciclobutilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
10	42 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	44 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	45 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	47 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15	48 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	53 Bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	58 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	59 Ciclopentilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
20	61 Bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	62 Éster metílico del ácido (2S)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico

Comp.	Nombre
64	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
65	4-trifluorometil-bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
67	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
5	75 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
	77 Éster metílico del ácido (2R)-2-[(8R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
	78 Éster metílico del ácido (2R)-2-[(8S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
10	80 Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico
	82 Éster metílico del ácido (2R)-1-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico
	83 Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico
	84 Piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15	91 Morfolin-4-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	92 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	93 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
	96 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
20	97 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]-hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
	98 Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico

Comp.	Nombre
101	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
102	Éster metílico del ácido (2R)-2-{[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico
103	Éster metílico del ácido (2R)-2-{[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
5	104 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
105	Éster etílico del ácido (2R,3S)-3-{[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]-heptano-2-carboxílico
106	Éster etílico del ácido (2R,3S)-3-{[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico
10	107 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
108	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
109	Éster etílico del ácido (2R,2S)-3-{[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico
110	Éster etílico del ácido (2R,3S)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico
15	111 Éster etílico del ácido (2R,3S)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico
112	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R*)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
113	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S*)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
20	114 [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R*)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
115	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S*)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
121	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S*)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
5 122	Piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
126	Morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
129	Bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
130	Bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1-metilsulfonil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
10 131	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
132	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
133	Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
134	Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15 135	4-sulfamoil-bencilamida (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
136	(8E)-N-[8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-bencenosulfonamida
137	[1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
138	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol
20 139	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
140	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
141	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
142	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
5 143	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
144	Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
145	Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
146	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
10 147	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
148	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
149	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
150	Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15 151	Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
152	Piridin-2-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
155	(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
156	(piridin-4-ilmetil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
20 157	(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
160	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
164	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
165	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
5 166	[(1S)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
167	[(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
172	[(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
180	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
10 181	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
184	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
185	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15 186	[(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
188	(8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona
189	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
190	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
20 195	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
196	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
197	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
5 198	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
202	[(1R)-1-fenil-propil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
204	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
10 205	(1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
206	(8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[2,2']bipiridinil-1-il)-metanona
207	(1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
208	[(1S,2R)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15 209	(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
210	(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
211	(1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
20 212	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
213	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
214	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
215	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
5 216	(1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
217	Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
222	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
223	(8E)-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona
10 224	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
225	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
226	(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
15 227	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
228	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
229	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R*)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
230	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R*)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
231	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
20 232	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[(8R*)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico

Comp.	Nombre
234	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
237	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E,8E)-2-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
238	Éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
239	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
240	Éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
241	Éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
242	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
244	[1-hidroximetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-(2S)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
245	Éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
247	Éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
248	Éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
249	[(1R)-3-hidroxi-1-fenil-propil]-amida del ácido (8E)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
250	[(1R)-3-hidroxi-1-fenil-propil]-amida del ácido (8E)-8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
251	[(1S)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R*)-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
252	[(1S)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Comp.	Nombre
253	[(1R)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
254	[(1R)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R*)-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico
255	Piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-[8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico
5 256	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico o
257	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico

Métodos sintéticos

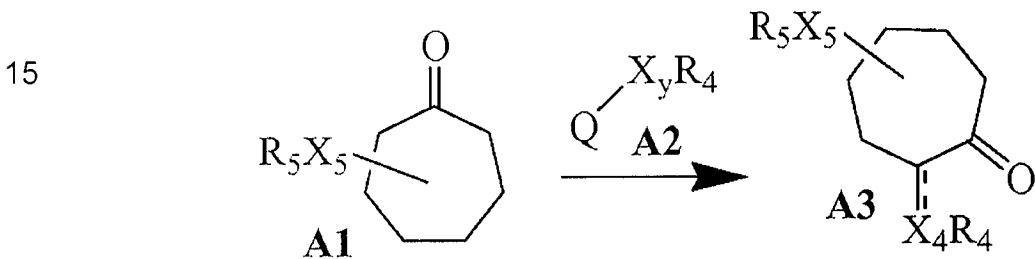
Compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los esquemas sintéticos generales descritos posteriormente y se ilustran más particularmente en los ejemplos sintéticos específicos que siguen. Los esquemas generales y ejemplos específicos se ofrecen a manera de 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 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.

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

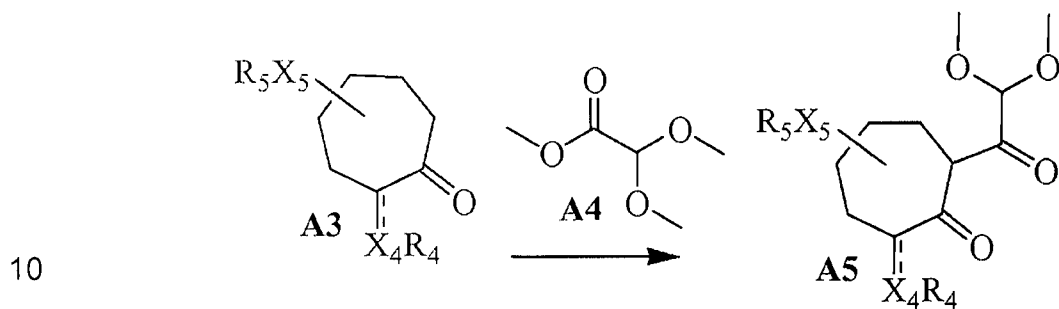
	Abreviaturas	Significado
5	Comp	Compuesto
	EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	EtOAc	acetato de etilo
	Et ₂ O	éter anhidro
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	LDA	diisopropilamina de litio
	LiHMDS o LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	Min(s)(hr(s)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

ESQUEMA A

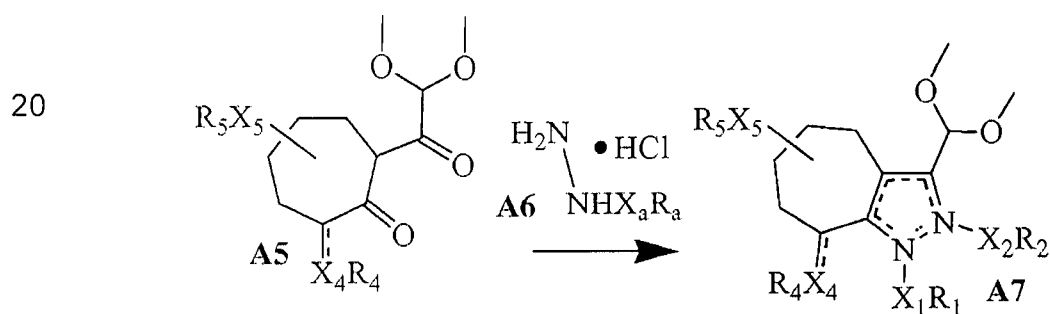


Una solución del compuesto A1 cicloheptanona (en un solvente tal como THF y lo similar) se añade gota a gota a una solución de reactivo (tal como LDA en un solvente tal como THF anhidro y lo similar) a -78°C bajo una atmósfera de inerte (usando un gas tal como nitrógeno y lo similar) y se hace reaccionar, con agitación a -78°C durante aproximadamente 1 hora. Una

solución del 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) se añade gota a gota y la mezcla se agita por aproximadamente 5 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente provee el compuesto A3 después del tratamiento.



Una solución de compuesto A3 cicloheptanona (en un solvente tal como THF y lo similar) se añade gota a gota a la solución de reactivo (tal como LHMDs en un solvente tal como THF anhidro y lo similar) a -78°C bajo una atmósfera inerte y se hace reaccionar, con agitación, a -78°C por aproximadamente 1 hora. Una solución del compuesto A4 (en un solvente tal como THF anhidro y lo similar) se añade gota a gota y la mezcla se agita por aproximadamente 15 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente, para proveer el compuesto A5 después del tratamiento.



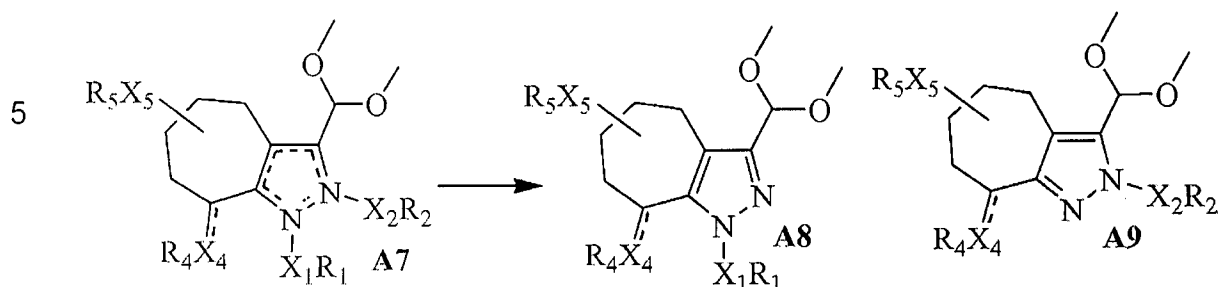
Un reactivo (tal como K_2CO_3 y lo similar) y un compuesto A6 mono o diclorhidrato de hidrazina sustituido se añade a una solución del compuesto A5 (en un solvente tal como uno o más de MeOH, EtOH, CH_2Cl_2 y lo similar) a una temperatura de aproximadamente $0^\circ C$ bajo una atmósfera
5 inerte. La 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
10 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
15 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 .

Como se ilustra en este esquema, el compuesto A6 también se puede sustituir adicionalmente con una variedad de sustituyentes X_aR_a (como
20 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 métodos conocidos por aquellos de experiencia en la técnica.

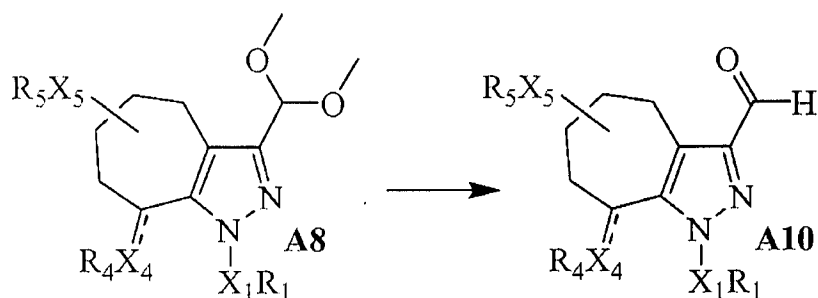
Más específicamente, un radical sustituyente X_aR_a halogenado se hace reaccionar con una solución de hidrato de hidrazina a reflujo y se usa sin purificación adicional en lugar del compuesto A6.



La mezcla isomérica de compuesto A7 se separa vía cromatografía instantánea (eluida con una mezcla de solvente adecuado tal como aproximadamente 10% 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).

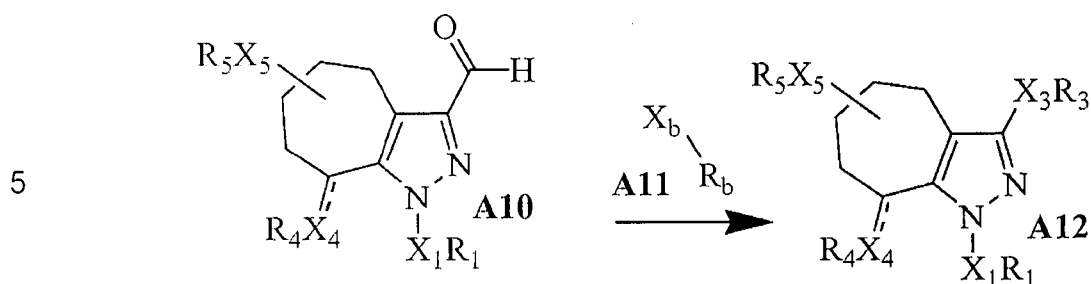
10

15



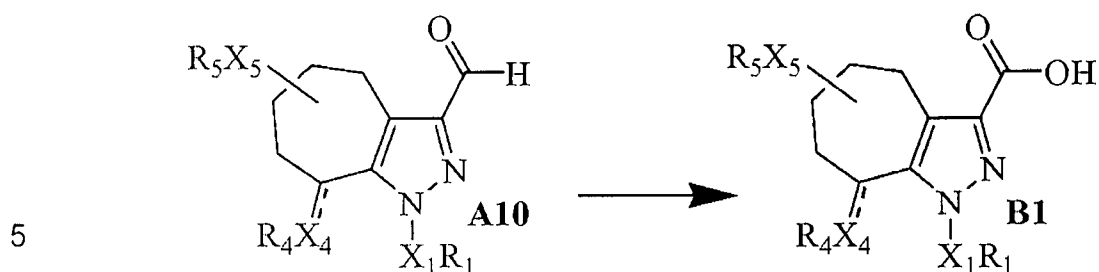
Un ácido (tal como HCl 3N y lo similar) se añade a una solución del compuesto A8 (en un solvente tal como acetona y lo similar) a aproximadamente 0°C bajo una atmósfera inerte. La mezcla se agita durante

aproximadamente 4 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente, para proveer el compuesto A10 después del tratamiento.



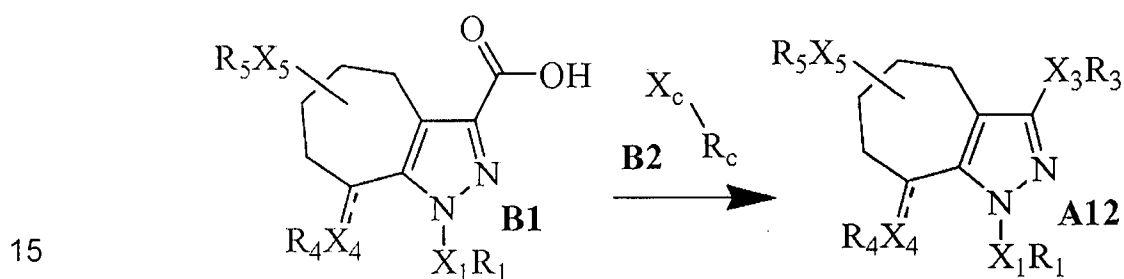
Una solución de reactivo (tal como terc-butóxido de potasio 1M en un solvente tal como THF y lo similar) se añade gota a gota a una solución del compuesto A11 (en un solvente tal como THF anhidro y lo similar; en
 10 donde X_b representa un grupo de reacción adecuado y en donde ciertas porciones de X_bR_b se incorporan en X_3R_3 como un producto de la reacción). Después de aproximadamente 45 minutos, una solución del compuesto A10 (en un solvente tal como THF y lo similar) se añade gota a gota. La mezcla se hace reaccionar por aproximadamente 15 horas, mientras se calienta a
 15 temperatura ambiente, para proveer el compuesto A12 después del tratamiento.

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

ESQUEMA B

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

10 temperatura ambiente, para proveer el compuesto B1 después del tratamiento.



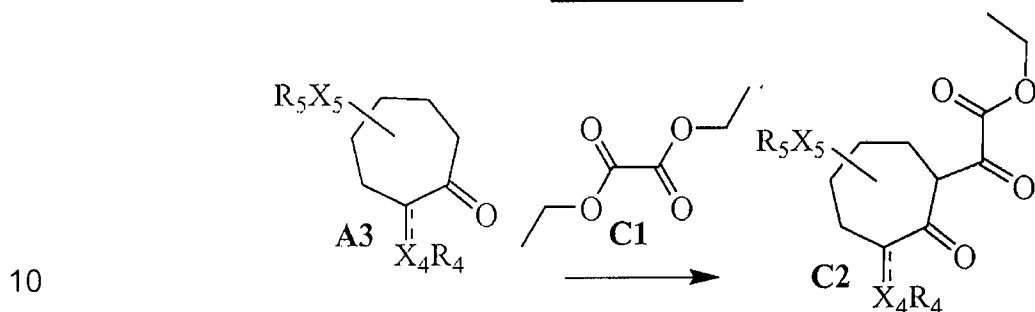
Una solución de reactivo (tal como uno o más de EDCI, DMAP y lo similar) y el compuesto B2 (en donde X_c representa un grupo de reacción adecuado y en donde ciertas porciones de X_cR_c se incorporan en X_3R_3 como un producto de la reacción) se añade a una solución de compuesto B1 (en un

20 solvente tal como CH_2Cl_2 y lo similar) a aproximadamente 0°C bajo una atmósfera de inerte. La mezcla se agita durante aproximadamente 6 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente, para proveer el compuesto A12 después del tratamiento.

Para propósitos de este esquema, X_c es un radical amino opcionalmente sustituido, con lo cual el radical sustituyente del compuesto A12 X_3R_3 incorpora la porción C(O) del sustituyente C^3 a partir del compuesto B1 y la porción amina de X_cR_c .

5

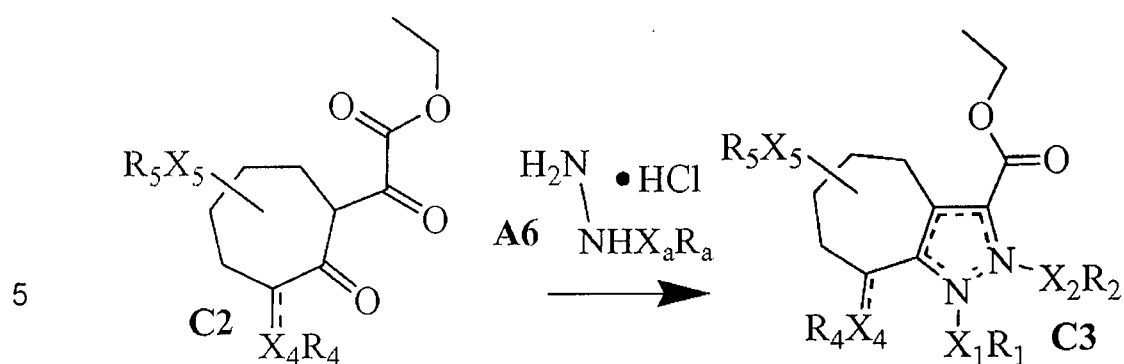
ESQUEMA C



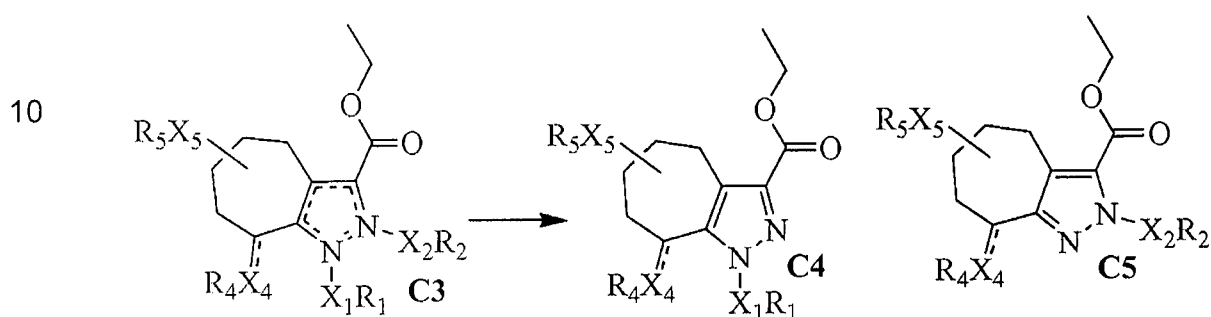
Una solución de compuesto A3 (en un solvente tal como Et_2O , THF y lo similar o su mezcla) se añade gota a gota a una solución de reactivo (tal como LHMDs y lo similar en un solvente tal como Et_2O o THF y lo similar o una mezcla de los mismos) a $-78^\circ C$ bajo una atmósfera inerte y se agita a aproximadamente $-78^\circ C$ por aproximadamente 40 minutos. Una solución de compuesto C1 (en un solvente tal como Et_2O y lo similar) se añade gota a gota y la mezcla se agita a aproximadamente $-78^\circ C$ por aproximadamente 1 hora, después se deja calentar a temperatura ambiente sobre un periodo de aproximadamente 2 horas para producir el compuesto C2 después del tratamiento, como un producto crudo usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15

20

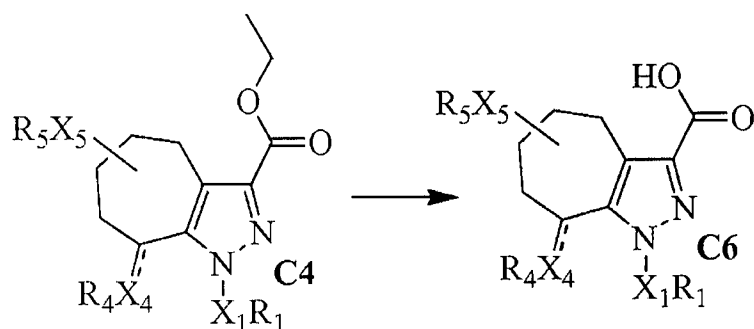


Usando el procedimiento del esquema A y el compuesto C2 en lugar del compuesto A5 se provee el compuesto C3 después del tratamiento.



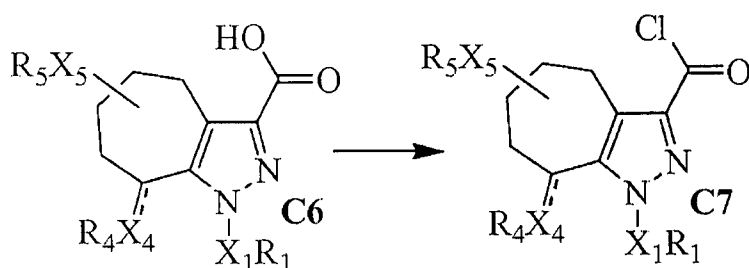
Usando el procedimiento del esquema A y el compuesto C3 en lugar del compuesto A7, la mezcla isomérica de compuesto C3 se separa vía cromatografía instantánea (eluida con una mezcla de solventes adecuados tal como 20% o 30% de EtOAc:hexano y lo similar) para proveer un compuesto C4 de isómero principal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

5



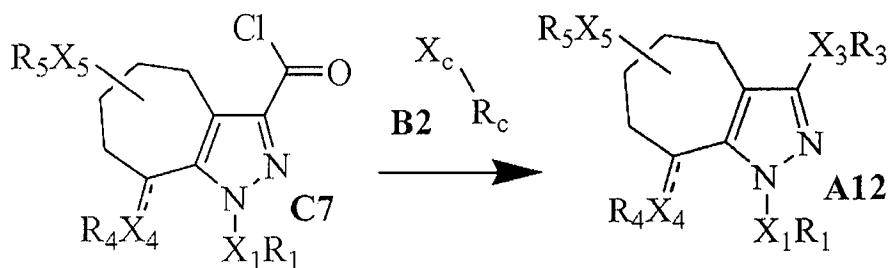
El compuesto C4 de isómero principal separado se trata con una solución de reactivo (tal como una mezcla de NaOH o LiOH en un solvente tal como agua, MeOH, THF y lo similar o una mezcla de los mismos) y se agita toda la noche para proveer el compuesto C6 después del tratamiento.

10



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

20



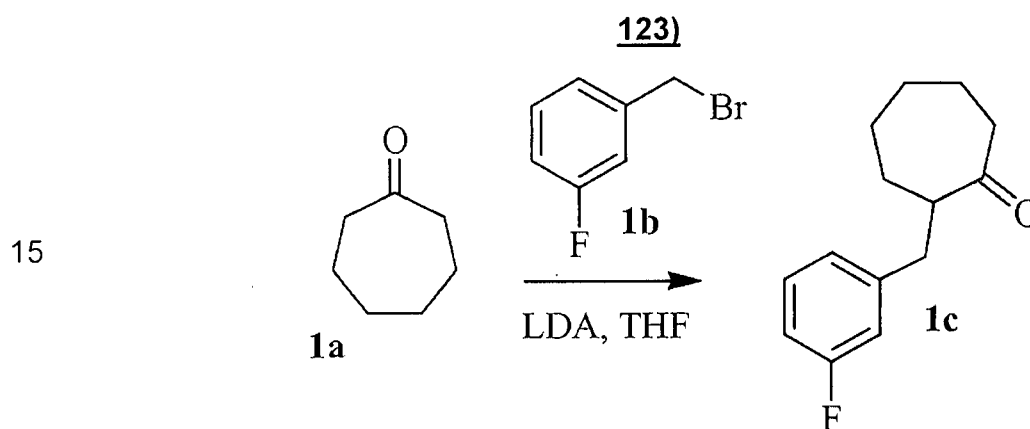
Una solución de compuesto C7 (opcionalmente mezclado con

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

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

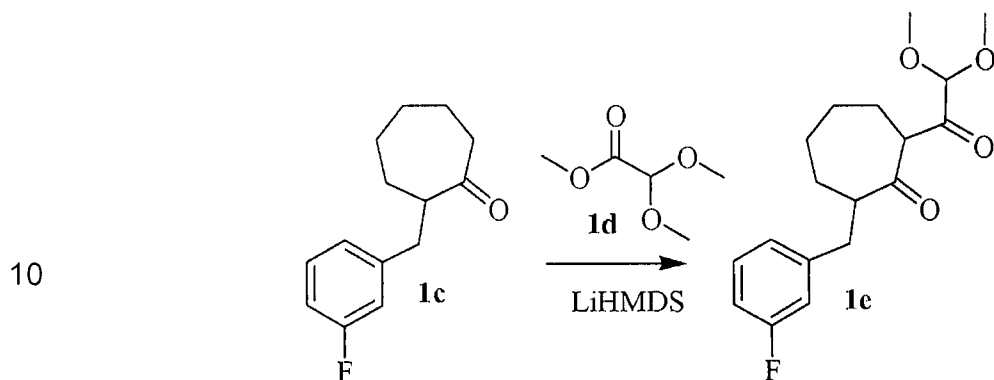
EJEMPLO 1

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



20 Se añade gota a gota compuesto 1a cicloheptanona (3.0 g, 26.8 mmol) en THF (5 ml) a una solución de LDA (17.6 ml, 31.7 mmol) en THF anhidro (50 ml) a -78°C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agita a -78°C durante 60 minutos, después el compuesto 1b 1-bromometil-3-fluoro-benceno (5.0 g, 26.5 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añade gota a gota. 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 el compuesto 1c 2-(3-fluoro-bencil)-cicloheptanona (4.72 g, 80%).

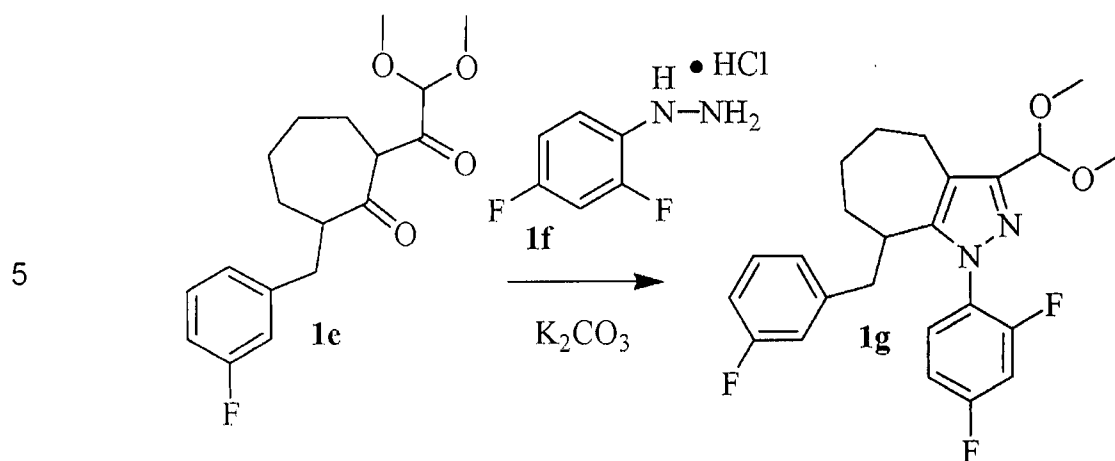


Una solución del compuesto 1c (2.94 g, 13.9 mmol) en THF (5 ml) se añade gota a gota a una solución 1M de LiHMDS (22.2 ml, 22.2 mmol) en THF anhidro (25 ml) a -78°C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agita a -78°C durante 60 minutos, después una solución de compuesto 1d éster metílico del ácido dimetoxi-acético (1.8 g, 13.4 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añade gota a gota. La mezcla se agita durante 15 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente. La reacción se temple con agua (5 ml) y se diluye con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separa, se lava con agua y salmuera y se seca con sulfato de sodio anhidro, después se filtra y se concentra *in vacuo* para producir un aceite crudo que se purifica mediante cromatografía instantánea usando 10% de EtOAc en hexano para producir el compuesto 1e 2-(2-(2-(3-fluoro-bencil)-cicloheptanona (2.80

15

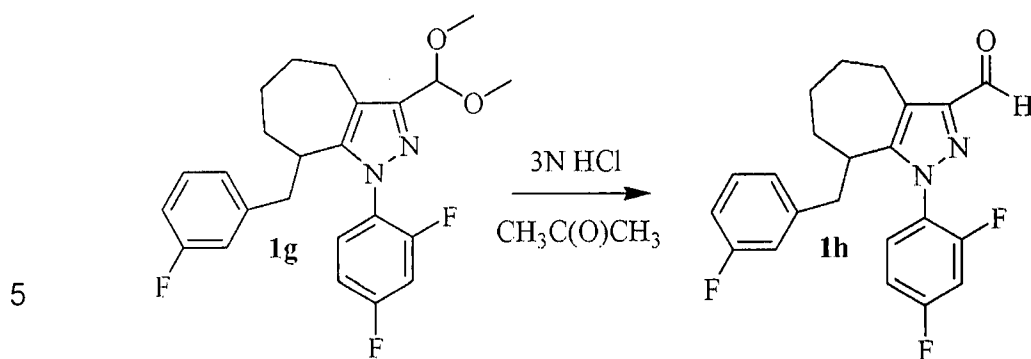
20

g, 65%).



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

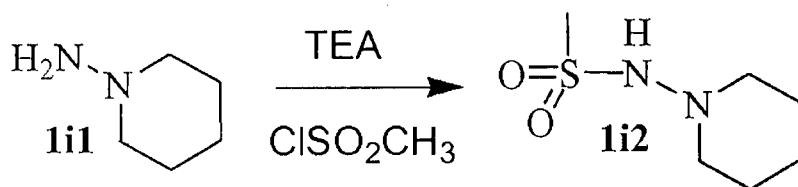
20



Se añade HCl 3N (8 ml) a una solución del compuesto 1g (1.66 g, 4.9 mmol) en acetona (50 ml) a 0°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agita durante 4 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente. La 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 1h 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbaldehído (1.79 g, 95%) como un aceite incoloro.

10

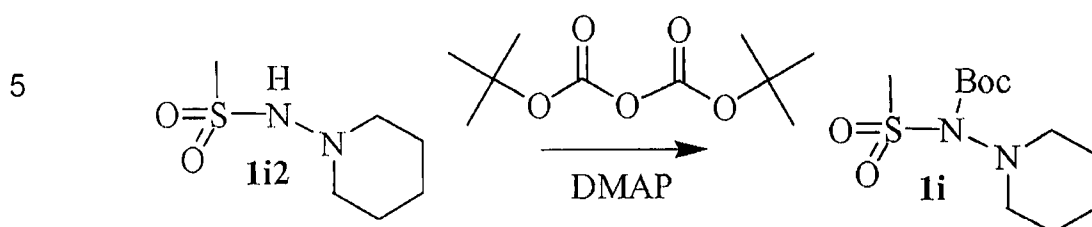
15



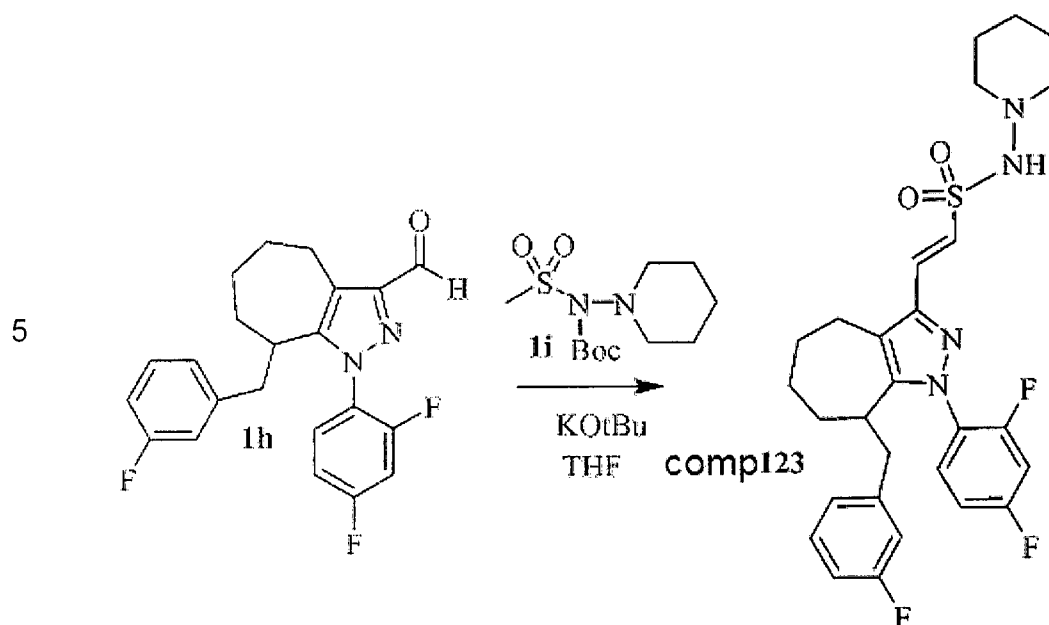
Se añade TEA (2.43 ml, 17.46 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2.0 g, 17.46 mmol) a una solución de compuesto 1i1 piperidin-1-ilamina (1.75 g, 17.46 mmol) a 0°C, bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agita durante 3 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente. La reacción se templea con agua (20 ml) y la capa orgánica se diluye con

20

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 1i2 N-piperidin-1-il-metanosulfonamida como un aceite.



Se añade éster di-terc-butílico del ácido carbónico (4.57 g, 20.95 mmol) y DMAP (8 mg) a una solución del compuesto 1i2 en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agita toda la noche, mientras se calienta a temperatura ambiente. La reacción se templea 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 el compuesto 1i éster t-butílico del ácido (metilsulfonil)-1-piperidinil-carbámico (3.89 g, 80%) como un aceite incoloro.



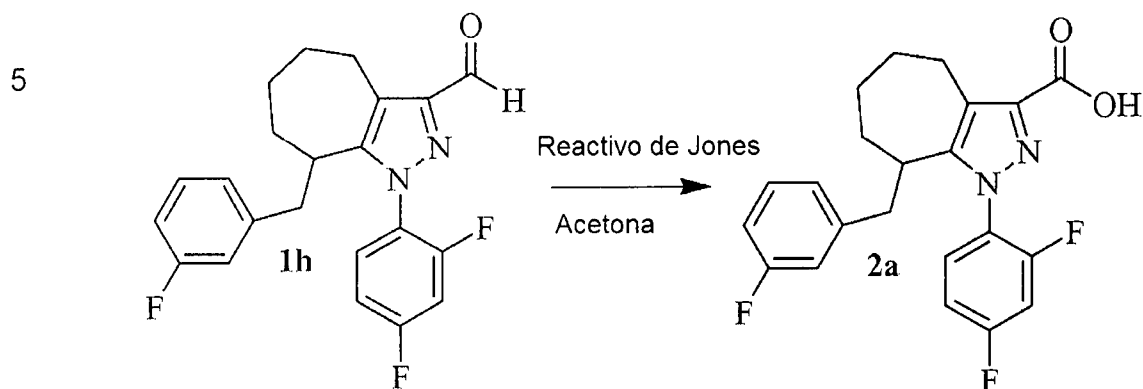
Se añade gota a gota una solución 1M de terc-butoxido de potasio en THF (0.75 ml, 0.75 mmol) a una solución del compuesto 1i (0.070 g, 0.250 mmol) en THF anhidro (5 ml) a -78°C bajo una atmósfera de N_2 . Después de 45 minutos, una solución de compuesto 1h (0.096 g, 0.250 mmol) en THF (3 ml) se añade gota a gota. La mezcla se hace reaccionar durante 15 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente. La 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 20% de EtOAc en hexano para producir el compuesto 123 (0.10 g, 75%) como un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.53 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 6.92-6.62 (m, 7H), 5.26 (s, 1H), 3.01-2.59 (m, 9H), 2.10-1.25 (m, 12H).

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

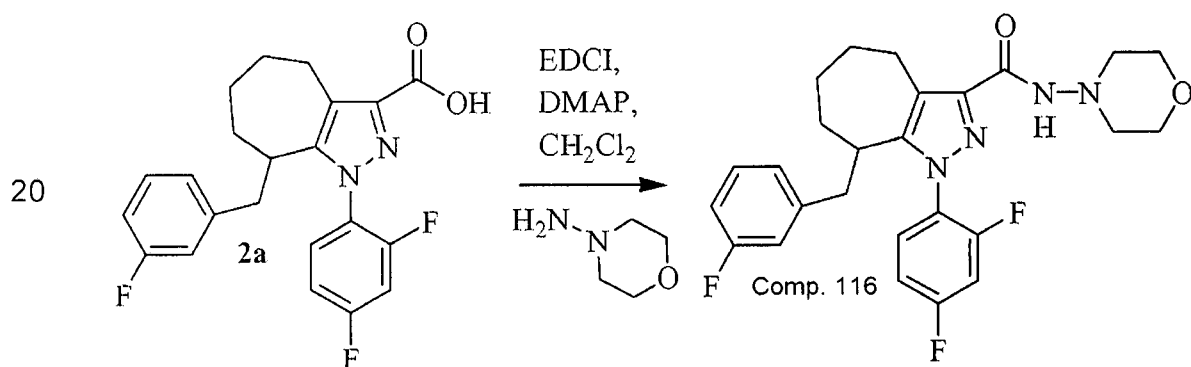
5		Comp.	Nombre	EM
		3	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	616.2
		75	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	534.2
		93	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	566.2
10		94	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	572.3
		96	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	454.2
		101	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	468.1
15		104	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	468
		107	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	566
		108	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	454
		122	Piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	545
20		124	Piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidrociclo.heptapirazol-3-il]-etenosulfónico	447

Comp.	Nombre	EM
125	Morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	449
126	Morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	449
5	127 Morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	547
	128 Piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	447
	160 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	470.1
10	232 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[(8R*)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico ¹ H RMN (CD ₂ Cl ₂ , 400 MHz) δ 7.12-7.29 (m, 7H), 6.79-6.91 (m, 3H), 6.49 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.73 (m, 4H), 1.51 (d, 3H)	454
	233 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[(8S*)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	454
15	235 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	454
	236 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E,8E)-2-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	468
	237 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E,8E)-2-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico ¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7.20-7.35 (m, 10H), 6.72 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.60 (d, 3H).	468
20	255 Piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-[8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico	449

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

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

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



Se añade EDCI (0.19 g, 0.99 mmol), DMAP (8 mg) y morfolin-4-ilamida (0.035 g, 0.33 mmol) a una solución del compuesto 2a (0.13 g, 0.33 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agita durante 6 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente. La capa orgánica se concentra *in vacuo* y se purifica mediante cromatografía instantánea usando 15% de EtOAc en hexano para producir el compuesto 116 (0.10 g, 65%) como un sólido blanco.

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

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

Comp.	Nombre	EM
1	(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-8-(4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	514
2	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	522.3
4	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	522.3
5	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	490
6	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	492.3

Comp.	Nombre	EM
7	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	490.2
8	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	490.2
5	9 (hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-il)-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	506.2
	10 (1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	548.3
	11 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	522.3
10	12 Adamantan-2-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	520.4
	13 Adamantan-2-ilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	520.3
	14 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	586.2
	15 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	586.2
15	16 Adamantan-2-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta-pirazol-3-carboxílico	522.3
	17 Adamantan-2-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta-pirazol-3-carboxílico	582.2
	18 Adamantan-2-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta-pirazol-3-carboxílico	582
20	19 Adamantan-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	520.3
	20 Adamantan-1-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	520.2

Comp.	Nombre	EM
5	21 Adamantan-1-ilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	520.2
	22 Adamantan-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	584.1
	23 Ciclobutilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	440.2
	24 Ciclobutilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	502
	25 Ciclobutilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	502
10	26 4-trifluorometil-bencilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	609
	27 Piperidin-1-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556.2 (M+Na)
	28 Piperidin-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	533
	29 Ciclobutilamida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	484.2
15	30 Ciclobutilamida del ácido 1,8-bis-(4-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	483.1
	31 Ciclopropilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	426.1
	32 Ciclopropilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	426.1
20	33 Ciclopropilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	426.1
	34 Ciclopropilamida del ácido 1,8-bis-(4-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	492.1 (M+Na)
	35 Ciclopropilamida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	470.1

Comp.	Nombre	EM
5	36 Ciclobutilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	440.2
	37 Ciclobutilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	440.2
	38 Ciclopropilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	488.1
	39 Ciclobutilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	372.1
	40 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	454.2
10	41 Ciclobutilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	486.1
	42 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	568.2
	43 Ciclobutilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	424.2
	44 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	506.2
	45 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	474.3
15	46 Éster terc-butílico del ácido 4-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-piperidina-1-carboxílico	553.3
	47 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	482
	48 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	450
20	49 Ciclopropilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	410.2
	50 Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	453.3

Comp.	Nombre	EM
5	51 Ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	452.2
	52 Ciclopentilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	438.3
	53 Bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	460.2
	54 [1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(4-fenil-piperazin-1-il)metanona	515.2
	55 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	490.2
10	56 Ciclopropilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	410.2
	57 Ciclobutilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	424.2
	58 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	506.2
	59 Ciclopentilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	438.3
15	60 [1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona	515.2
	61 Bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	460.2
	62 Piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	453.1
20	63 Éster metílico del ácido (2S)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	550.3
	64 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	474.2
	65 4-trifluorometil-bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	528.2

Comp.	Nombre	EM
5	66 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	490.4
	67 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	490.2
	68 Piperidin-1-ilamida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	429
	69 3-trifluorometil-bencilamida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	504
	70 Ciclobutilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	486.1
10	71 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	568.2
	72 Éster metílico del ácido (2S)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	612.2
	73 Éster metílico del ácido (2S)-1-[[1-ciclohexil-8-(3-fluorobencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	550.2
	74 Éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico	534.3
15	76 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	554
	77 Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(8R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	613.2
	78 Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(8S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	613.2
20	79 Éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico	596.2

Comp.	Nombre	EM
5	80 Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico	611.2
	81 Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico	632.1 (M+Na)
	82 Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico	548.3
	83 Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico	548.3
	84 Piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	516.3
10	85 Piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	516.2
	86 (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	428
	87 Éster metílico del ácido (2R)-2-[(1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	526
15	88 Éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico	534.1
	89 Morfolin-4-ilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	455
	90 Morfolin-4-ilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	455.1
20	91 Morfolin-4-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	517.9
	92 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	536.2
	95 Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico	578.3

Comp.	Nombre	EM
97	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	536.2
98	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico	578.2
5	99 Éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico	564
100	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	532.5
102	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico	626
103	Éster metílico del ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	628
105	Éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico	536
106	Éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico	536
109	Éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico	614
110	Éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico	566
111	Éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico	566
112	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	580

Comp.	Nombre	EM
5	113 [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	580
	114 [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	502
	115 [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	502
	117 Morfolin-4-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	533
	118 [1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-morfolin-4-il-metanona	470
10	119 [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	532
	120 [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	502
	121 [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	502
	129 Bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	378
15	130 Bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1-metanosulfonil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	456
	158 [(1S)-1-hidroximetil-2-metil-propil]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556 (M+Na)
	159 [(1S)-1-hidroximetil-2-metil-propil]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556 (M+Na)
20	161 [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	570
	162 [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	570
	163 [(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	582

Comp.	Nombre	EM
5	164 [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	424
	165 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	424
	166 [(1S)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	438.1
	167 [(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	438.1
10	168 [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	520.2
	169 [(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	538
	172 [(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	538
	173 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	504.1
15	174 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	474.1
	175 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	554.1
	176 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	570
	177 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(7-cloro-quinolin-4-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	569
20	178 [(1R)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	588.2

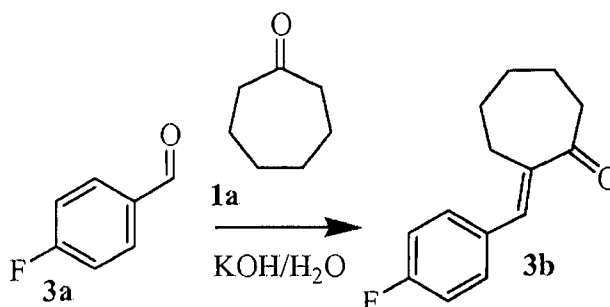
Comp.	Nombre	EM
179	[(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	590.1
186	[(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	584.1
187	[(1R)-1-bencil-2-cloro-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	602
218	Éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-8-(4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico	544
228	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	424
229	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	424
230	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico ¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 7.12-7.38 (m, 8H), 6.93 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.39 (m, 1H)	424
231	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	424
251	[(1S)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R*)-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico ¹ H RMN (CD ₂ Cl ₂ , 400 MHz) δ 7.65 (m, 1H), 7.19-7.39 (m, 7H), 7.12 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.69-2.86 (m, 2H), 1.72 (m, 5H), 1.49 (m, 1H).	438
252	[(1S)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	438
253	[(1R)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	438

Comp.	Nombre	EM
254	[(1R)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R*)-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico ¹ H RMN (CD ₂ Cl ₂ , 400 MHz) δ 7.63 (m, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.17 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 1.80 (m, 5H), 1.48 (m, 1H)	438
256	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico ¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7.32 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 1.85 (m, 5H), 1.55 (m, 4H)	408
257	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico ¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7.32 (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 1.84 (m, 5H), 1.56 (m, 4H)	408

EJEMPLO 3

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

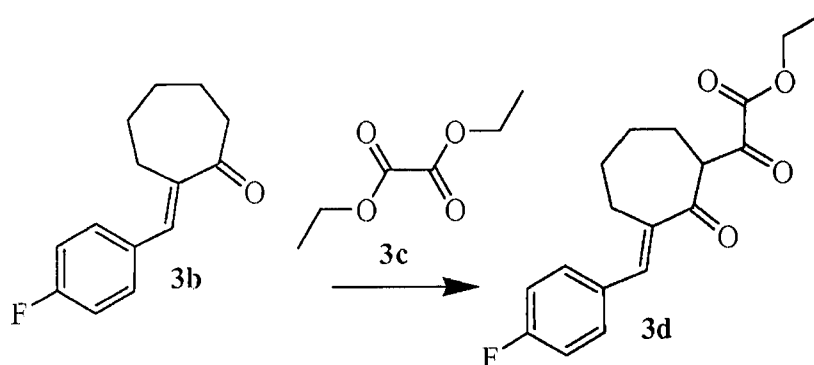
(comp146)



Se añade una solución de KOH (0.25 g, 4.46 mmol) en agua (4.4 ml) al Compuesto 3a 4-fluoro-benzaldehído (1.07 ml, 10 mmol) y la

suspensión de caliente a 65°C. Se añade gota a gota compuesto 1a cicloheptanona (1.18 ml, 10 mmol) alrededor de un periodo de 15 minutos. La mezcla se calienta reflujo durante 5 horas, después se agita toda 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 y se seca sobre Na₂SO₄, después se filtra y se concentra. El residuo amarillo resultante se purifica en una columna del gel de sílice (usando con 6% de EtOAc/Hexano) para proporcionar Compuesto 3b 2-(4-fluoro-bencilideno)-cicloheptanona (1.1 g, 50.4%).

10

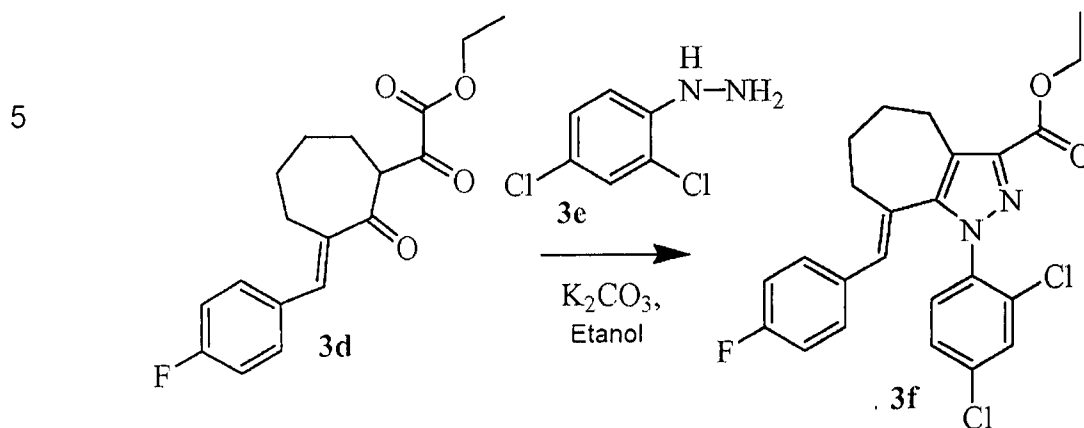


15

Una solución de compuesto 3b (1.1 g, 5.04 mmol) en THF (5 ml) se añade gota a gota a una solución de LHMDS (5.04 ml, solución 1M en THF) a -78°C y la mezcla se agita a -78°C durante 1 hora. Se añade gota a gota el compuesto 3c éster dietílico del ácido oxálico (0.68 ml, 5.04 mmol) y la mezcla se agita a -78°C durante 1 hora. La mezcla se deja calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se acidifica con HCl 1N y se extrae con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lava con HCl 1N (1x) y agua (2x), se seca sobre sulfato de sodio, después se filtra y se concentra para

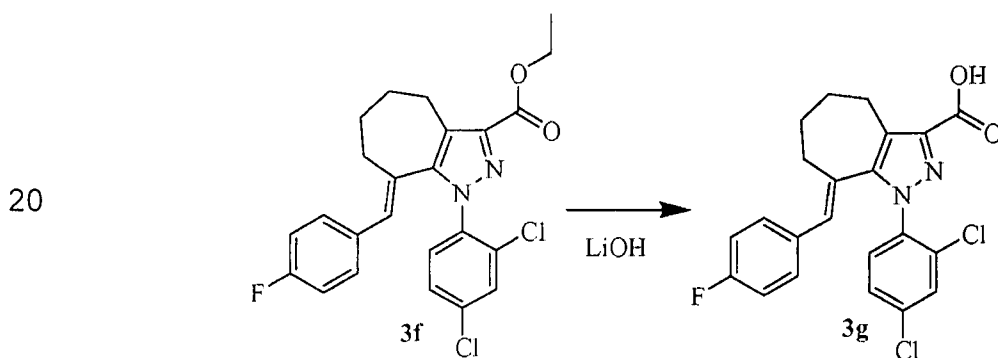
20

proporcionar el compuesto 3d éster etílico del ácido [3-(4-fluoro-bencilideno)-2-oxo-cicloheptil]-oxo-acético como un aceite amarillo que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.



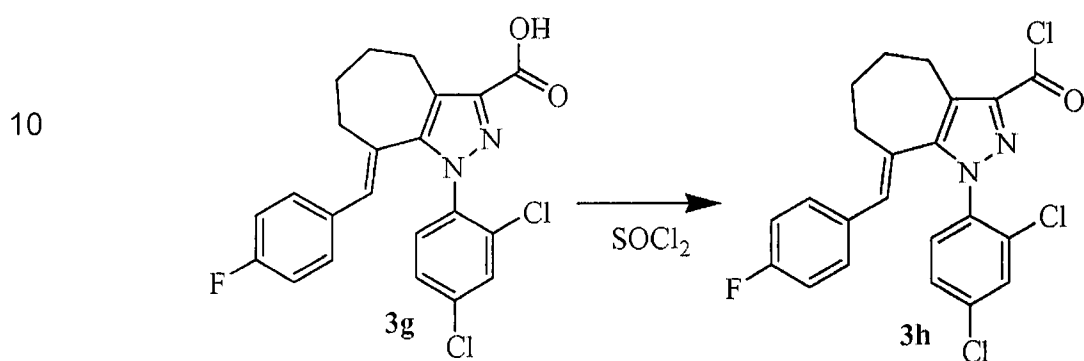
10 Se añade K_2CO_3 (1.39 g, 10.08 mmol) y compuesto 3e (2,4-dicloro-fenil)-hidrazina (0.89 g, 5.04 mmol) a una suspensión del compuesto 3d (5.04 mmol) en etanol (30 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente toda la noche, después se filtra y se lava con etanol (20 ml). El filtrado se concentra y se purifica en columna de gel de sílice (usando 20% de

15 EtOAc/Hexano) para proporcionar éster etílico del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico (0.8 g, 34.5%, para las últimas 2 etapas).



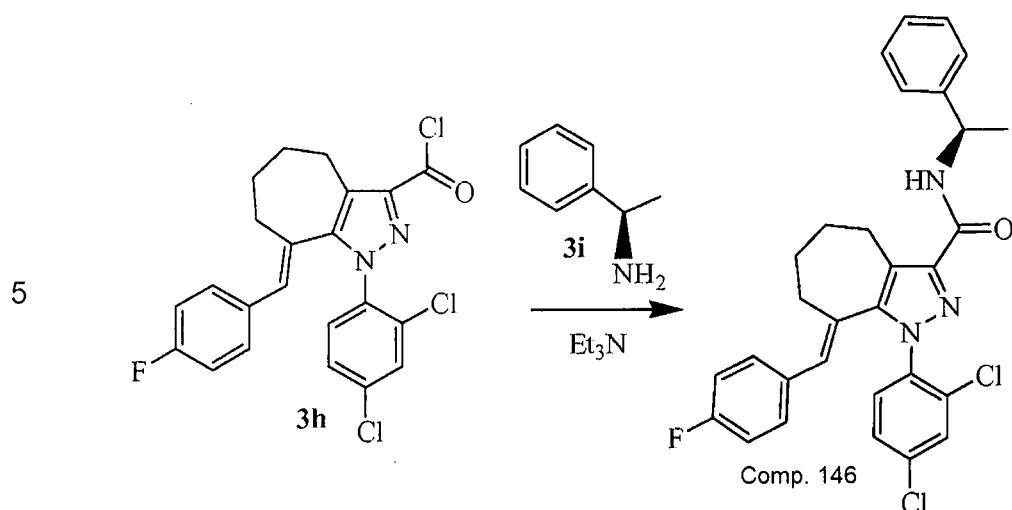
Se disuelve el compuesto 3f (0.8 g, 1.74 mmol) en una mezcla

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



Se añade SOCl_2 (0.99 ml, 13.5 mmol) a una solución del compuesto 3g (0.73 g, 1.69 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, después se concentra bajo alto vacío para proporcionar el compuesto 3h cloruro de 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluorobencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonilo (0.70 g, 92%) como un sólido amarillo.

20



Se añade una mezcla de Compuesto 3i (R)-(+)- α -metil
 10 bencilamina (0.065 g, 0.54 mmol) y Et₃N (0.15 ml, 1.08 mmol) a una solución
 de compuesto 3h (0.12 g, 0.27 mmol) se toma en DCM (5 ml). La mezcla se
 agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluye con DCM y
 se lava con HCl 1N. La capa orgánica se lava con agua y se seca sobre
 sulfato de sodio, después se filtra y se concentra. El residuo amarillo
 15 resultante se purifica en columna de gel de sílice (usando 20% de
 EtOAc/Hexano) para proporcionar el compuesto 146 (0.12 g, 84%) como un
 polvo amarillo pálido.

EM m/z 534 (M+H⁺).

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

	Comp.	Nombre	EM
5	131	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	550
	132	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556
	133	Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	529
10	134	Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	531
	135	4-sulfamoi-bencilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	615
	136	(8E)-N-[8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-bencenosulfonamida	586
	137	[1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	584
15	138	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556
	139	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	550
	140	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	412
20	141	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	406
	142	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	406

Comp.	Nombre	EM
143	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	412
144	Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	385
5	145 Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	387
147	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	540
148	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	540
149	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	534
10	150 Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	513
151	Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	515
152	Piridin-2-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	523
15	153 Piridin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	523
154	(4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	601
155	(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	537
156	(piridin-4-ilmetil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	537
20	157 (2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	551

Comp.	Nombre	EM
5	170 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	483
	171 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	483
	180 [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	489
	181 [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	489
	182 Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	462
10	183 Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	462
	184 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	561
	185 [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	567
15	188 (8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona	561
	189 [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	522
	190 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	516
20	191 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	516
	192 [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	522

Comp.	Nombre	EM
193	Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	495
194	Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	497
5	195 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	550
	196 [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556
	197 [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556
10	198 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	550
	199 Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	529
	200 Morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	531
	201 (8E)-[8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-morfolin-4-metanona	516
15	202 [(1R)-1-fenil-propil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	548
	203 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	550
	204 [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	550
20	205 (1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	548
	206 (8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[2,2']bipiridin-1-il)-metanona	575

Comp.	Nombre	EM
207	(1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	546
208	[(1S,2R)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	562
209	(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	560
210	(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	533
211	(1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	560
212	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	546
213	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	546
214	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	552
215	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	562
216	(1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	558
217	Piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	525
219	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	488
220	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	552

Comp.	Nombre	EM
5	221 [(1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	526
	222 (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	547
	223 (8E)-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona	370
	224 (1-piperidin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	535
	225 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	535
10	226 (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	551
	227 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	547
	234 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	422
15	238 Éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	482
	239 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	422
	240 Éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	482
	241 Éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	480
20	242 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	420
	243 (8E)-[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-imidazol-1-il-metanona	351

Comp.	Nombre	EM
244	[1-hidroximetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-(2S)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	450
245	Éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	482
246	[1-hidroximetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-(2S)-8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	452
247	Éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	482
248	Éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	480
249	[(1R)-3-hidroxi-1-fenil-propil]-amida del ácido (8E)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	434
250	[(1R)-3-hidroxi-1-fenil-propil]-amida del ácido (8E)-8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	436

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.

EJEMPLO 1

5

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

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 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 -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 μM). La placa se cubre y se 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 que representan la unión se cuantifica en un contador de centelleo TopCount.

10

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 concentraciones de prueba se usan. El valor de unión se calcula por medio de regresión lineal.

15

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

20

CUADRO 1**Unión del receptor de cannabinoide CB1 IC₅₀ (μM)**

	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀
5	1 0.2	35 ⁽¹⁾ 22%	69 ⁽⁸⁾ 23%
	2 ⁽¹⁾ 21%	36 ⁽¹⁾ 25%	70 ⁽⁸⁾ 37%
	3 1.3, ⁽¹⁾ 60%	37 ⁽¹⁾ 15%	71 ⁽⁸⁾ 43%
	4 ⁽¹⁾ 51%	38 ⁽¹⁾ 39%	72 ⁽⁸⁾ 38%
	5 ⁽¹⁾ 22%	39 ⁽¹⁾ 0%	73 ⁽⁸⁾ 24%
	6 ⁽¹⁾ 26%	40 0.07, ⁽¹⁾ 84%	74 ⁽⁸⁾ 1%
	7 1.1, ⁽¹⁾ 68%	41 0.5, ⁽¹⁾ 68%	75 0.2, ⁽⁵⁾ 77%
	8 ⁽¹⁾ 30%	42 0.3, ⁽¹⁾ 65%	76 ⁽⁵⁾ 44%
	9 ⁽¹⁾ 18%	43 ⁽¹⁾ 14%	77 51%, ⁽⁵⁾ 57%, ⁽¹⁾ 44%
10	10 ⁽¹⁾ 0%	44 0.2, ⁽¹⁾ 82%	78 0.4, ⁽⁵⁾ 59%
	11 ⁽¹⁾ 17%	45 0.7, ⁽¹⁾ 54%	79 ⁽⁵⁾ 37%
	12 ⁽¹⁾ 36%	46 ⁽¹⁾ 45%	80 0.7, ⁽⁵⁾ 51%
	13 ⁽¹⁾ 0%	47 0.1, ⁽¹⁾ 91%	81 ⁽⁵⁾ 42%
	14 ⁽¹⁾ 29%	48 0.3, ⁽¹⁾ 63%	82 1, ⁽⁵⁾ 46%
	15 ⁽¹⁾ 58%	49 ⁽¹⁾ 33%	83 0.1, ⁽⁵⁾ 90%
	16 ⁽¹⁾ 21%	50 ⁽¹⁾ 32%	84 0.7, ⁽⁵⁾ 67%
	17 ⁽¹⁾ 37%	51 ⁽¹⁾ 36%	85 ⁽⁵⁾ 39%
	18 ⁽¹⁾ 3%	52 ⁽¹⁾ 26%	86 ⁽⁸⁾ 0%
15	19 ⁽¹⁾ 18%	53 ⁽¹⁾ 33%	87 ⁽⁸⁾ 4%
	20 ⁽¹⁾ 4%	54 ⁽¹⁾ 18%	88 ⁽¹⁾ 2%
	21 ⁽¹⁾ 32%	55 ⁽¹⁾ 50%	89 ⁽¹⁾ 11%
	22 ⁽¹⁾ 58%	56 ⁽¹⁾ 0%	90 ⁽¹⁾ 1%
	23 ⁽¹⁾ 0%	57 ⁽¹⁾ 35%	91 0.3, ⁽¹⁾ 68%
	24 ⁽¹⁾ 28%	58 0.2, ⁽¹⁾ 75%	92 0.1, ⁽¹⁾ 86%
	25 51%, ⁽¹⁾ 71%, ⁽¹⁰⁾ 30%	59 ⁽¹⁾ 27%	93 0.4, ⁽¹⁾ 70%
	26 63%, ⁽¹⁾ 70%, ⁽⁶⁾ 55%	60 ⁽¹⁾ 38%	94 ⁽¹⁾ 38%
	27 ⁽¹⁾ 0%	61 ⁽¹⁾ 36%	95 ⁽¹⁾ 36%
20	28 0.1, ⁽¹⁾ 65%	62 ⁽¹⁾ 5%	96 ⁽¹⁾ 0%
	29 ⁽¹⁾ 13%	63 ⁽¹⁾ 29%	97 ⁽¹⁾ 38%
	30 ⁽¹⁾ 28%	64 ⁽¹⁾ 51%	98 ⁽¹⁾ 51%
	31 ⁽¹⁾ 0%	65 ⁽¹⁾ 29%	99 ⁽¹⁾ 17%
	32 ⁽¹⁾ 0%	66 ⁽¹⁾ 16%	100 ⁽¹⁾ 31%
	33 ⁽¹⁾ 0%	67 ⁽¹⁾ 44%	101 ⁽¹⁾ 28%
	34 ⁽¹⁾ 0%	68 ⁽⁸⁾ 0%	102 0.6, ⁽¹⁾ 77%, ⁽¹⁰⁾ 55%

	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀
	103 0.3, ⁽¹⁾ 76%, ⁽¹⁰⁾ 56%	131 0.006, ⁽⁸⁾ 93%, ⁽⁷⁾ 53%	159 ⁽²⁾ 40%
	104 ⁽¹⁾ 19%	132 0.005, ⁽⁸⁾ 94%, ⁽⁷⁾ 64%	160 ⁽²⁾ 2%
	105 ⁽¹⁾ 2%	133 0.1, ⁽⁸⁾ 66%	161 ⁽²⁾ 35%
	106 ⁽¹⁾ 45%	134 ⁽⁸⁾ 58%	162 ⁽²⁾ 16%
5	107 0.3, ⁽¹⁾ 72%, ⁽¹⁰⁾ 59%	135 0.05, ⁽⁸⁾ 65%	163 ⁽²⁾ 44%
	108 44%, ⁽¹⁾ 55%, ⁽¹⁰⁾ 33%	136 ⁽⁸⁾ 39%	164 ⁽²⁾ 26%
	109 0.3, ⁽¹⁾ 72%, ⁽¹⁰⁾ 60%	137 0.01, ⁽⁸⁾ 77%, ⁽⁷⁾ 57%	165 ⁽²⁾ 79%
	110 56%, ⁽¹⁾ 63%, ⁽¹⁰⁾ 48%	138 0.03, ⁽²⁾ 71%	166 ⁽²⁾ 24%
	111 54%, ⁽¹⁾ 62%, ⁽¹⁰⁾ 45%	139 0.05, ⁽²⁾ 72%	167 ⁽²⁾ 57%
10	112 ⁽¹⁾ 49%	140 0.006, ⁽²⁾ 97%	168 ⁽²⁾ 18%
	113 53%, ⁽¹⁾ 62%, ⁽¹⁰⁾ 44%	141 0.006, ⁽²⁾ 95%	169 ⁽²⁾ 24%
	114 ⁽¹⁾ 17%	142 0.01, ⁽²⁾ 83%	170 ⁽²⁾ 29%
	115 0.5, ⁽¹⁾ 79%, ⁽¹⁰⁾ 67%	143 0.002, 77%, ⁽²⁾ 99%, ⁽¹¹⁾ 55%	171 ⁽²⁾ 2%
	116 ⁽¹⁾ 14%	144 0.03, ⁽²⁾ 69%	172 ⁽²⁾ 64%
	117 ⁽¹⁾ 44%	145 ⁽²⁾ 54%	173 ⁽²⁾ 32%
	118 ⁽¹⁾ 4%	146 0.008, 0.01, ⁽²⁾ 93%, ⁽²⁾ 94%	174 ⁽²⁾ 0%
15	119 ⁽¹⁾ 39%	147 0.007, ⁽²⁾ 94%	175 ⁽²⁾ 30%
	120 ⁽¹⁾ 9%	148 0.08, ⁽²⁾ 69%	176 ⁽²⁾ 4%
	121 0.4, ⁽¹⁾ 80%, ⁽¹⁰⁾ 70%	149 0.1, ⁽²⁾ 66%	177 ⁽²⁾ 4%
	122 ⁽¹⁾ 0%	150 0.1, ⁽²⁾ 65%	178 ⁽²⁾ 29%
	123 ⁽¹⁾ 47%	151 ⁽²⁾ 51%	179 ⁽²⁾ 0%
	124 ⁽¹⁾ 14%	152 47%, ⁽²⁾ 66%, ⁽¹³⁾ 28%	180 ⁽²⁾ 40%
	125 ⁽¹⁾ 0%	153 ⁽²⁾ 44%	181 ⁽²⁾ 32%
	126 ⁽¹⁾ 0%	154 ⁽²⁾ 33%	182 ⁽²⁾ 21%
20	127 ⁽¹⁾ 36%	155 0.07, ⁽²⁾ 72%	183 ⁽²⁾ 0%
	128 ⁽¹⁾ 0%	156 ⁽²⁾ 50%	184 0.05, ⁽²⁾ 78%
	129 94%, ⁽⁸⁾ 100%, ⁽¹²⁾ 90%, ⁽¹¹⁾ 92%	157 0.1, ⁽²⁾ 68%	185 0.03, ⁽²⁾ 75%
	130 0.06, ⁽⁸⁾ 84%	158 ⁽²⁾ 14%	186 ⁽²⁾ 12%

	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀
	187 ⁽²⁾ 12%	207 0.02, ⁽²⁾ 90%	231 0.3
	188 0.1, ⁽²⁾ 64%	208 0.07, ⁽²⁾ 76%	232 0.3, ⁽²⁾ 0%
	189 0.05, ⁽²⁾ 78%	209 0.03, ⁽²⁾ 88%	233 ⁽²⁾ 0%
	190 0.08, ⁽²⁾ 76%	210 0.04, ⁽²⁾ 76%	234 0.02, ⁽²⁾ 87%
	191 ⁽²⁾ 47%	211 0.007, ⁽²⁾ 92%	235 ⁽²⁾ 0%
	192 ⁽²⁾ 45%	212 0.006, ⁽²⁾ 94%	236 ⁽²⁾ 0%
5	193 ⁽²⁾ 43%	213 0.06, ⁽²⁾ 71%	237 0.3, ⁽²⁾ 0%
	194 ⁽²⁾ 19%	214 0.007, ⁽²⁾ 95%	238 0.03, ⁽²⁾ 85%
	195 ⁽²⁾ 63%	215 0.01, ⁽²⁾ 88%	239 0.03, ⁽²⁾ 80%
	196 ⁽²⁾ 67%	216 0.009, ⁽²⁾ 91%	240 0.2, ⁽²⁾ 35%
	197 0.03, ⁽²⁾ 83%	217 0.06, ⁽²⁾ 75%	241 0.2, ⁽²⁾ 33%
	198 0.02, ⁽²⁾ 87%	222 0.03, ⁽²⁾ 48%	242 0.02, ⁽²⁾ 80%
	199 ⁽²⁾ 30%	223 ⁽²⁾ 40%	243 ⁽²⁾ 0%
	200 ⁽²⁾ 15%	224 0.008, ⁽²⁾ 87%	244 0.1, ⁽²⁾ 68%
	201 ⁽²⁾ 11%	225 0.005, 0.006, 0.007, ⁽²⁾ 90% ⁽²⁾ 89%, ⁽⁵⁾ 96%	245 0.006, ⁽²⁾ 68%
10	202 0.01, ⁽²⁾ 91%	226 0.04, ⁽²⁾ 72%	246 ⁽²⁾ 0%
	203 ⁽²⁾ 37%	227 0.009, ⁽²⁾ 90%	247 0.002, ⁽²⁾ 91%
	204 0.03, ⁽²⁾ 88%	228 ⁽²⁾ 0%	248 0.007, ⁽²⁾ 89%
	205 0.02, ⁽²⁾ 93%	229 0.06, ⁽²⁾ 73%	
	206 0.08, ⁽²⁾ 73%	230 0.3	

15

20

CUADRO 2

Unión del receptor de cannabinoide CB1 IC₅₀ (μM)

	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀
5	1 0.3	35 36%	69 ⁽⁸⁾ 12%
	2 53%	36 0%	70 3%
	3 26%	37 10%	71 32%
	4 36%	38 0%	72 10%
	5 34%	39 30%	73 8%
10	6 4%	40 75%, ⁽¹⁾ 84% ⁽⁷⁾ 65%,	74 10%
	7 12%	41 46%	75 27%
	8 5%	42 0.3, ⁽¹⁾ 52%	76 38%
	9 4%	43 42%	77 28%
	10 8%	44 0.6, ⁽¹⁾ 75%	78 23%
	11 21%	45 42%	79 29%
	12 31%	46 0%	80 23%
	13 14%	47 0.03, ⁽¹⁾ 94%	81 28%
	14 7%	48 42%	82 0.06, ⁽⁵⁾ 88%
	15 54%	49 9%	83 0.01, ⁽⁵⁾ 98%
15	16 68%	50 31%	84 11%
	17 11%	51 30%	85 5%
	18 23%	52 21%	86 ⁽⁸⁾ 22%
	19 51%	53 52%	87 ⁽⁸⁾ 0%
	20 28%	54 41%	88 32%
	21 26%	55 18%	89 0%
	22 25%	56 42%	90 2%
	23 24%	57 29%	91 0%
	24 0%	58 74%, ⁽¹⁾ 98% ⁽⁷⁾ 65%,	92 0.2, ⁽¹⁾ 82%
	25 19%	59 60%	93 58%
20	26 29%, ⁽¹⁾ 35% ⁽⁶⁾ 22%	60 38%	94 1%
	27 0%	61 71%	95 35%
	28 11%	62 5%	96 72%, ⁽¹⁾ 94%, ⁽⁷⁾ 50%
	29 18%	63 69%	97 0.3, ⁽¹⁾ 71%
	30 0.6, ⁽¹⁾ 65%	64 0.6, ⁽¹⁾ 70%	98 43%
	31 35%	65 52%	99 24%
	32 0%	66 33%	100 9%
	33 0%	67 55%	101 0.04, ⁽¹⁾ 97%
	34 0%	68 ⁽⁸⁾ 27%	102 59%

	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀
	103 57%	140 ⁽²⁾ 100%	177 ⁽²⁾ 27%
	104 93%	141 ⁽²⁾ 97%	178 ⁽²⁾ 29%
	105 82%	142 ⁽²⁾ 98%	179 ⁽²⁾ 29%
	106 95%	143 ⁽²⁾ 100%	180 ⁽²⁾ 86%
	107 64%	144 ⁽²⁾ 90%	181 ⁽²⁾ 57%
	108 100%	145 ⁽²⁾ 68%	182 ⁽²⁾ 31%
5	109 48%	146 2.3, 3%, ⁽²⁾ 10%	183 ⁽²⁾ 14%
	110 59%	147 ⁽²⁾ 23%	184 ⁽²⁾ 27%
	111 65%	148 ⁽²⁾ 39%	185 ⁽²⁾ 56%
	112 16%	149 ⁽²⁾ 4%	186 ⁽²⁾ 58%
	113 28%	150 ⁽²⁾ 3%	187 ⁽²⁾ 23%
	114 47%	151 ⁽²⁾ 15%	188 ⁽²⁾ 36%
	115 99%	152 ⁽²⁾ 21%	189 ⁽²⁾ 17%
	116 24%	153 ⁽²⁾ 0%	190 ⁽²⁾ 12%
	117 22%	154 ⁽²⁾ 7%	191 ⁽²⁾ 7%
	118 31%	155 ⁽²⁾ 8%	192 ⁽²⁾ 7%
10	119 38%	156 ⁽²⁾ 36%	193 ⁽²⁾ 16%
	120 16%	157 ⁽²⁾ 5%	194 ⁽²⁾ 10%
	121 95%	158 ⁽²⁾ 0%	195 ⁽²⁾ 37%
	122 0%	159 ⁽²⁾ 3%	196 ⁽²⁾ 49%
	123 14%	160 ⁽²⁾ 75%	197 ⁽²⁾ 67%
	124 47%	161 ⁽²⁾ 3%	198 ⁽²⁾ 68%
	125 30%	162 ⁽²⁾ 5%	199 ⁽²⁾ 30%
	126 65%	163 ⁽²⁾ 7%	200 ⁽²⁾ 6%
	127 0%	164 ⁽²⁾ 94%	201 ⁽²⁾ 0%
	128 0%	165 ⁽²⁾ 98%	202 ⁽²⁾ 9%
15	129 ⁽⁸⁾ 86%	166 ⁽²⁾ 75%	203 ⁽²⁾ 30%
	130 ⁽⁸⁾ 98%	167 ⁽²⁾ 97%	204 ⁽²⁾ 34%
	131 ⁽⁸⁾ 34%	168 ⁽²⁾ 11%	205 ⁽²⁾ 27%
	132 ⁽⁸⁾ 42%	169 ⁽²⁾ 14%	206 ⁽²⁾ 22%
	133 ⁽⁸⁾ 29%	170 ⁽²⁾ 27%	207 ⁽²⁾ 1%
	134 ⁽⁸⁾ 28%	171 ⁽²⁾ 38%	208 ⁽²⁾ 31%
	135 ⁽⁸⁾ 25%	172 ⁽²⁾ 41%	209 ⁽²⁾ 8%
	136 ⁽⁸⁾ 18%	173 ⁽²⁾ 19%	210 ⁽²⁾ 49%
	137 ⁽⁸⁾ 0%	174 ⁽²⁾ 33%	211 ⁽²⁾ 37%
	138 ⁽²⁾ 22%	175 ⁽²⁾ 36%	212 ⁽²⁾ 42%
20	139 ⁽²⁾ 30%	176 ⁽²⁾ 43%	213 ⁽²⁾ 19%

	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀	Comp IC ₅₀
	214 ⁽²⁾ 43%	228 ⁽²⁾ 45%	239 0.02, ⁽²⁾ 91%
	215 ⁽²⁾ 24%	229 0.02, ⁽²⁾ 95%	240 0.04, ⁽²⁾ 78%
	216 ⁽²⁾ 33%	230 0.04	241 0.1, ⁽²⁾ 62%
	217 ⁽²⁾ 52%	231 0.2	242 0.1, ⁽²⁾ 50%
	221 ⁽²⁾ 24%	232 0.06 ⁽²⁾ 81%	243 ⁽²⁾ 0%
	222 ⁽²⁾ 41%	233 ⁽²⁾ 20%	244 0.02, ⁽²⁾ 78%
5	223 ⁽²⁾ 58%	234 0.06, ⁽²⁾ 93%	245 0.002, ⁽²⁾ 93%
	224 ⁽²⁾ 4%	235 ⁽²⁾ 41%	246 ⁽²⁾ 15%
	225 ⁽¹⁾ 16%, ⁽²⁾ 6%, ⁽²⁾ 9%	236 ⁽²⁾ 41%	247 0.001, ⁽²⁾ 96%
	226 ⁽²⁾ 48%	237 0.1, ⁽²⁾ 64%	248 0.003, ⁽²⁾ 96%
	227 ⁽²⁾ 19%	238 0.01, ⁽²⁾ 93%	

10 Ensayo de unión modificada para los agonistas de CB1 o CB2 o agonistas inversos

Estudios de unión al receptor adicional se realizan con modificaciones menores como se detalla posteriormente.

Los receptores de CB1 y CB2 humanos se expresan
15 establemente en células CHO como se describe en Rinaldi-Carmona, M., Calandra, B., Shire, D., Bouaboula, M., Oustric, D., Barth, F., Casellas, P., Ferrara, P. y Le Fur, G. (1996) J. Pharmacol. Exp. Ther., 278: 871-878 y Munro, S., Thomas, K.L. y Abu-Shaar, M. (1993) Nature, 365: 61-65, respectivamente. [³H]CP 55940 (0.5 nM) se usa como el radioligando para el
20 ensayo de unión al receptor de CB1. [³H]WIN 55212 (0.8 nM) se usa como el radioligando para el ensayo de unión al receptor de CB2. La incubación se realiza durante 120 minutos a 37°C.

La unión de ligando específica a los receptores se define como la

diferencia entre la unión total y la unión no específica determinada en presencia de un exceso de ligando no marcado. Los resultados se expresan como un porcentaje de unión específica control ((unión específica medida/unión específica control) x 100) obtenido en presencia de los
5 compuestos de prueba.

Los valores de IC_{50} (concentración que causa una inhibición media-máxima de unión específica control) se determinan por medio de análisis de regresión no lineal de las curvas de competición generadas con los valores replicados medios usando el ajuste de la curva de la ecuación Hill
10 (donde Y = unión específica, D = unión específica mínima, A = unión específica máxima, C = concentración del compuesto, $C_{50} = IC_{50}$ y nH = factor de inclinación):

$$Y = D + [(A - D)/(1 + (C/C_{50})^{nH})]$$

15 Resultados de unión del receptor de CB1 y CB2

Para los compuestos analizados, un valor de IC_{50} se obtiene de los estudios de porcentaje de inhibición en donde varias concentraciones de prueba se usan. Se muestran resultados en el cuadro 3.

20

CUADRO 3

Unión del receptor de CB1/CB2 IC₅₀ (μM)

5

Comp	IC ₅₀ CB1	IC ₅₀ CB2
164	0.87	0.23
230	0.37	0.092
231	>3	1.8
237	>3	0.69

EJEMPLO 2

10

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

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

5 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
10 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

15 Las células se desarrollan en placas de 96 pozos bajo condiciones de cultivo celular estándar a 37°C en una atmósfera de CO₂ 5% y medio de cultivo (en donde el medio es complementado con L-glutamina 2 mM, piruvato de sodio 1M, FBS 10% (suero bovino fetal) y antibióticos).
20 Después de 3 días, el medio de cultivo se retira y un compuesto de prueba en el medio de ensayo (MEM con 0.1% de BSA ácido graso inferior (albúmina de suero bovino) se añade a la célula. Las placas se incuban durante 30 minutos

a 37°C y las células de la placa entonces se tratan con forskolin 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 5 (Molecular Devices, Inc).

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, 10 agonistas de CB1 reducen la actividad de β -galactosidasa de una manera dependiente de dosis y agonistas inversos de CB1 incrementan la actividad de β -galactosidasa de una manera dependiente de la dosis.

El cambio en la actividad de β -galactosidasa inducida por forskolin se determina al establecer un valor de actividad de la célula tratada 15 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.

Resultados del receptor de CB1

20 El valor de EC_{50} 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.

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

5

CUADRO 4

Agonista inverso funcional del receptor de CB1 EC₅₀ (μM)

	Comp EC ₅₀	Comp EC ₅₀	Comp EC ₅₀
10	3 0.07	113 0.1	184 0.003
	8 0.4	114 0.04	185 <0.003
	25 1.2	117 0.3	188 0.01
	26 0.6	118 0.1	189 0.01
	28 0.05	120 0.1	190 0.009
	41 0.1	122 0.06	197 0.003
	42 0.3	123 2.9	202 0.009
	45 1.1	124 3.4	204 0.003
	48 0.3	128 2.7	205 0.009
	55 0.4	131 <0.03	206 0.01
15	75 0.07	132 0.01	207 0.007
	77 0.1	133 0.03	208 0.01
	78 0.2	134 0.01	209 0.01
	79 0.5	135 <0.03	210 0.02
	80 0.06	136 0.03	211 0.02
	81 0.3	137 0.03	212 0.02
	84 0.1	138 0.1	213 0.01
	85 0.3	146 0.02	214 0.03
	91 0.07	147 0.03	215 0.01
	92 0.09	148 0.2	216 0.05
20	93 0.05	149 0.06	217 0.02
	94 0.2	150 0.02	222 0.03
	99 0.2	151 0.06	224 0.004
	102 0.07	152 0.2	225 0.001
	104 0.1	155 0.03	226 0.003
	110 0.1	156 0.09	227 0.002
	111 0.09	157 0.04	
	112 0.06	172 0.1	

CUADRO 5

Agonista funcional del receptor de CB1 EC₅₀ (μM)

5	Comp EC ₅₀	Comp EC ₅₀	Comp EC ₅₀
	40 0.1	230 1.0	244 0.6
	58 1.4	231 >5	245 0.08
	83 1.7	232 >5	247 0.008
	107 19.8	234 0.008	249 >5
	116 0.3	237 1.7	250 >5
	130 <0.03	238 0.15	251 0.41
	165 0.03	239 0.02	252 >5
	167 0.05	240 1.6	253 >5
	198 0.02	241 2.8	254 0.08
	229 0.06	242 0.03	

10

CUADRO 6

Actividad funcional del receptor de CB1

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

20 CRE

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

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

CUADRO 7

Agonista funcional del receptor de CB2 EC₅₀ (μM)

Comp EC ₅₀	Comp EC ₅₀	Comp EC ₅₀
229 0.002	239 0.0006	249 0.047
230 0.002	240 0.013	250 0.13
231 0.012	241 0.018	251 0.003
232 0.009	242 0.011	252 0.019
234 0.005	244 0.005	253 0.20
237 0.009	245 0.001	254 0.002
238 0.001	247 0.004	

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.

10

Resultados de receptor de CB1/CB2

El valor de EC₅₀ de la actividad funcional para compuestos analizados (mostrado en el cuadro 8) se obtiene de estudios en donde se usan concentraciones variables del compuesto. Con la excepción del compuesto 237 (n=3), un ejemplo para cada compuesto se analiza.

15

CUADRO 8

Actividad funcional del receptor de CB1/CB2 EC₅₀ (μM)

Compuesto	CB1 EC ₅₀	CB2 EC ₅₀
164	>1.0	0.025
230	>1.0	0.011
231	>1.0	0.082
232	~3.2	0.15
233	~4.4	~1.3
237	3.6	3.2

20

EJEMPLO 3

Tratamiento agudo (ratones Ob/Ob)

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

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

EJEMPLO 4

15

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
20 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

5 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
10 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).

Un compuesto de prueba se administra oralmente un día antes de la inducción de colitis para valorar un régimen profiláctico o un día después
15 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.

Tres días después de la administración OM, los animales se sacrifican. Los colones se resecan, examinan para signos de inflamación, se
20 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 al 4 se remueve y se coloca en formalina amortiguada neutral 10% para el

análisis histológico.

Observaciones macroscópicas y criterios

Las observaciones macroscópicas de la inflamación de colon
5 (una medida de daño de colon), peso de colon y su longitud y consistencia y
apariciencia 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
10 y un puntaje combinado de 15 representa un colon afectado máximamente.
Análisis estadísticos se realizan en Graphpad Prism 4.0 usando ANOVA.

			Puntaje de peso		
	0	1	2	3	4
	Peso ganado	<5%	5-14%	15-24%	25-35% >35%
			Puntaje de longitud		
15	0	1	2	3	4
	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		
20	0	1	2	3	4
	Inflamación	No observada	Media, eritema localizado	Moderada, eritema más ampliamente distribuido	Severa, eritema extensivamente distribuido Úlceras penetrante, lesiones sangrantes

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
5 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
10 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
15 en Graphpad Prism 4.0 usando ANOVA.

Criterios y observaciones

		Puntaje de daño epitelial			
		0	1	2	3
5	Pérdida de epitelio	de intacto	≤1/3 perdido	>1/3 a 2/3 perdido	>2/3 perdido
			Puntaje de infiltración celular		
			0	1	2
	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			
		0	1	2	3
10	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

15 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 9

Régimen profiláctico

5

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

CUADRO 10

Régimen terapéutico

10

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

15

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 LJ. and Strober

20

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

15 Ratones hembra Balb/c se proveen con una solución de DSS 5% (peso molecular 45 kD) 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.

Se administran oralmente a los ratones 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.

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
5 al 4 se remueve y se coloca en formalina amortiguada neutral 10% para el análisis histológico.

Observaciones macroscópicas y criterios

Las observaciones macroscópicas de la inflamación de colon
10 (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
15 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	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 severa
			Puntaje de daño		
10	0	1	2	3	4
	Inflamación	No observada	Media, enrojecido localizado	Moderada, enrojecido más ampliamente distribuido	Severa, enrojecido extensivamente distribuido Úlceras penetrantes lesiones sangrantes

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.

5 Criterios y observaciones

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

Resultados de régimen de tratamiento de colitis

20 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).

EJEMPLO 6Íleo inflamatorio post-operativo

La inflamación gastrointestinal aguda puede surgir del disturbio
5 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.
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
10 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,
15 fracturas de la espina, lesiones torácicas, isquemia, hecatombe
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.

20 Una de las causas más comunes de inflamación gastrointestinal
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, 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 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 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 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: 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

5 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 respuesta inflamatoria molecular local. Las citocinas y quimiocinas pro-inflamatorias de liberación de macrófagos activados que suprimen el aparato

10 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."

15 *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):

20 316-27; 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).

15 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

20 gastrointestinal deteriorada.

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
5 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.

10 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
15 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
20 previo.

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 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 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.

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:

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

- 5 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

- 10 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
- 15 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
- 20 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 como se muestra en el cuadro 11.

CUADRO 11

	Tratamiento	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Células MPO-positivo (por campo óptico 200X)
	Línea base	Ninguno	-	0.23±0.08
	Manipulación quirúrgica	Vehículo	0	254.3±8.9
5		Dexametasona	1	29.8±3.9*
		Comp 237	1	57.8±17.0*
		Comp 237	3	41.3±9.4*
		Comp 237	10	77.7±25.7*
		Comp 237	30	60.3±20.9*
		Comp 232	10	127.6±25.7*
		Comp 232	30	60.2±20.8*

10 Los datos son media ± SE. El significado estadístico se determina por ANOVA, seguido por la prueba post-hoc Bonferroni. * Compara los animales tratados con fármaco con los tratados con vehículo, p<0.001.

15 Motilidad gastrointestinal asociada con íleo inflamatorio post-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 resultados mostrados en el cuadro 12 para los compuestos de prueba de la presente invención muestran un incremento dependiente de la dosis en el tránsito, a un nivel comparable a aquel logrado por dexametasona.

En consecuencia, los compuestos de la presente invención

atenúan el deterioro de la motilidad gastrointestinal asociado con íleo inflamatorio post-operativo.

CUADRO 12

5

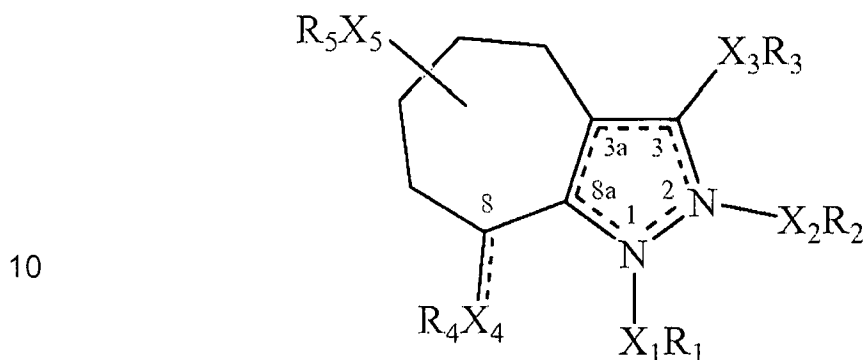
Tratamiento	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Centro geométrico
Línea base	Ninguno	-	8.4±0.25
Manipulación quirúrgica	Vehículo	0	3.3±0.15
	Dexametasona	1	6.0±0.14*
	Comp 237	1	3.8±0.40
	Comp 237	3	3.6±0.53
	Comp 237	10	4.7±0.40
10	Comp 237	30	5.6±0.76*
	Comp 232	10	4.0±0.59
	Comp 232	30	5.6±0.16*

Los datos son media ± SE. El significado estadístico se determina por ANOVA, seguido por la prueba post-hoc Bonferroni. * Compara los animales tratados con fármaco con los tratados con vehículo, p<0.001.

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 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 una estructura de acuerdo a la fórmula (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-8a 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 8a-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 8 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 8 y X_4R_4 está ausente, o es alquileo inferior; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente, X_4 está

20

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

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

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

15 posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxilo); R_3 es $-C(O)-Z_1(R_6)$, $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ o $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente o es alquileo inferior y R_4 es hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o

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

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

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

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

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

20 heterociclilo cada uno es opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí),

carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo; R_9 es hidrógeno o alquilo inferior; R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo cada uno es opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, 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 y R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquil-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, aminosulfonilo o alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno).

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

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

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

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 $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$; 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, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo.

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

20 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 o es alquilideno inferior; R_9 es hidrógeno o es alquilo inferior; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo

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

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

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 o es alquilideno inferior; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o carbonilalcoxi); y, R_{10} es arilo opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno),

alcoxi o aminosulfonilo.

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 o es alquilideno inferior; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o carbonilalcoxi); y, R_{10} es hidrógeno o cicloalquilo de C_3-C_{12} , en donde cicloalquilo de C_3-C_{12} es opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi o carbamoilalquilo.

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

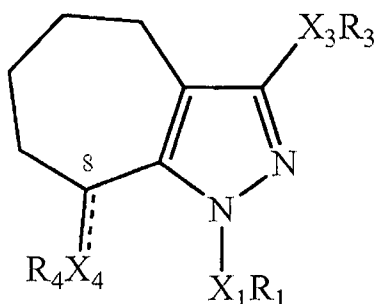
12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, X_4 20 está ausente o es alquileo inferior y R_4 es arilo opcionalmente sustituido en una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

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

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

5 14.- 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 es hidrógeno.

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



15

(Ia)

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

una o más posiciones por halógeno); R_3 es $-\text{C}(\text{O})-(R_6)$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-Z_2(R_8)$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-Z_3(R_{10})$; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, R_4 es arilo, en donde arilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alquilo inferior o halógeno; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente, R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alcoxi inferior o halógeno; R_6 es heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más de arilo o heterociclilo; Z_2 está ausente o es alquilo; R_8 es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo; Z_3 está ausente, $-\text{SO}_2-$ o alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o carbonilalcoxi); y, R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo cada uno es opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilalquilo o aminosulfonilo.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 15 o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque X_1 está ausente o es alquilenio inferior; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; X_4 está ausente o es alquilenio inferior cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente; X_4 está ausente cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente; R_1 se selecciona de hidrógeno o alquilo; R_3 es $-\text{SO}_2-\text{NH}-Z_2(R_8)$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-Z_3(R_{10})$; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, R_4 es arilo, en donde

arilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alquilo inferior o halógeno; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente, R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo es cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por alcoxi inferior o halógeno; Z_2 está ausente o alquilo; R_8 es arilo o heterociclilo; Z_3 está ausente o es alquilo (en donde alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o carbonilalcoxi); y, R_{10} es arilo o heterociclilo, en donde arilo o heterociclilo cada uno es opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno), alcoxi o carbonilalcoxi.

17.- 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-(4-fluoro-fenil)-8-(4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-

carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-
 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida
 del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
 cicloheptapirazol-3-carboxílico, (hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-il)-amida
 5 del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
 cicloheptapirazol-3-carboxílico, (1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 8-(3-
 cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-
 ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, adamantan-2-
 10 ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
 cicloheptapirazol-3-carboxílico, adamantan-2-ilamida del ácido 8-(2-cloro-
 bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-
 1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-
 dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-1,3,3-
 15 trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-
 fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, adamantan-2-
 ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
 cicloheptapirazol-3-carboxílico, adamantan-2-ilamida del ácido 8-(3-cloro-
 bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
 20 carboxílico, adamantan-2-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-
 fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, adamantan-1-
 ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
 cicloheptapirazol-3-carboxílico, adamantan-1-ilamida del ácido 8-(4-cloro-

- bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
adamantan-1-ilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-
hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, adamantan-1-ilamida del ácido 8-(3-
cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
5 carboxílico, ciclobutilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-
hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclobutilamida del ácido 8-(3-cloro-
bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
carboxílico, ciclobutilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, 4-trifluorometil-
10 bencilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-
hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido 8-(4-
cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclobutilamida del ácido
15 1-(4-cloro-bencil)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
carboxílico, ciclobutilamida del ácido 1,8-bis-(4-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-
hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclopropilamida del ácido 8-(2-
cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
ciclopropilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
20 cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclopropilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-
ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
ciclopropilamida del ácido 1,8-bis-(4-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclopropilamida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-8-

- (3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 ciclobutilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
 cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclobutilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-
 ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 5 ciclopropilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-
 hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclobutilamida del ácido 8-(2-cloro-
 bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-
 1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-metil-
 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, Ciclobutilamida del ácido
- 10 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-
 3-carboxílico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-
 dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
 carboxílico, ciclobutilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-
 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-1,3,3-trimetil-
- 15 biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida . del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-
 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-fenil-etil]-amida del
 ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
 carboxílico, éster terc-butílico del ácido 4-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-
 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-piperidina-1-
- 20 carboxílico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-bencil-
 8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-
 amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
 carboxílico, ciclopropilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-

- 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclopentilamida del
- 5 ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona, [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-
- 10 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclopropilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclobutilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-
- 15 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, Ciclopentilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona, Bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
- 20 carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, éster metílico del ácido (2S)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del

ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, 4-trifluorometil-bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, Piperidin-1-ilamida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, 3-trifluorometil-bencilamida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, ciclobutilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, éster metílico del ácido (2S)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, éster metílico del ácido (2S)-2-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, éster metílico del ácido (2R)-2-[(8R)-1-(2,4-

- dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, éster metílico del ácido (2R)-2-
 {[(8S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, éster etílico
 5 del ácido (2S,3R)-3-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico, éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxifenil)-propiónico, éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-
 10 fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxifenil)-propiónico, éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino-3-(4-hidroxifenil)-propiónico, éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-
 15 hidroxifenil)-propiónico, piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, éster metílico del
 20 ácido (2R)-2-[(1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico, morfolin-4-ilamida del

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

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

- carboxílico, [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S*)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
- carboxílico, [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R*)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 5 [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S*)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, morfolin-4-ilamida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, morfolin-4-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [1-
- 10 (2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-morfolin-4-il-metanona, [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 15 [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S*)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
- 20 cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, morfolin-4-ilamida

del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1-metanosulfonil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, 4-sulfamoil-bencilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (8E)-N-[8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-bencenosulfonamida, [1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-

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

ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-
 hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido
 (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
 cicloheptapirazol-3-carboxílico, (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (8E)-8-(4-
 5 cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-
 3-carboxílico, (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-
 (2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (2-
 piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-
 fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-
 10 hidroximetil-2-metil-propil]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-
 dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-
 hidroximetil-2-metil-propil]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-
 dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-
 fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
 15 cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del
 ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
 cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido
 (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
 cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-
 20 (3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-
 carboxílico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-
 1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-
 etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-

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

etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del

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

10 del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-

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

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

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

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

- 3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-8-(4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-
- 5 biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil]-amida
- 10 del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (8E)-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona, (1-piridin-2-il-etil)-
- 15 amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
- 20 cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

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

(8E)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, (8E)-[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-imidazol-1-il-metanona, [1-hidroximetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-(2S)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, [1-hidroximetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-(2S)-8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, [(1R)-3-hidroxi-1-fenil-propil]-amida del ácido (8E)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-3-hidroxi-1-fenil-propil]-amida del ácido (8E)-8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R*)-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-2-metoxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R*)-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-[8-

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

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

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

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

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

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

10 2-[[8(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico, éster metílico del ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-

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

20 1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, éster etílico del ácido (2R,2S)-3-[[8-(3-

- cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R*)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S*)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R*)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S*)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S*)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenosulfónico, bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1-metilsulfonil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-

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

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

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

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

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

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

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

20 19.- 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

conformidad con la reivindicación 1.

20.- El método de conformidad con la reivindicación 19, 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
5 agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

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

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

23.- El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque el síndrome, trastorno o enfermedad se relaciona con el apetito, metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada
15 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.

20 24.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados 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.

5 25.- El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque las enfermedades inflamatorias del intestino se seleccionan de colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn o enfermedad celiaca.

 26.- El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque la cirugía se selecciona de cirugía abdominal,
10 cirugía de trasplante, rechazo de intestino, cirugía ortopédica, cirugía cardiovascular o cirugía ginecológica.

 27.- El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque la lesión traumática se selecciona de caídas, accidente automovilístico o agresiones personales.

15 28.- El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque las secuelas que resultan de la lesión traumática se seleccionan de fracturas de los miembros, fracturas de costilla, fracturas de la espina, lesiones torácicas, isquemia o hecatombe retroperitoneal.

20 29.- El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque la inflamación intraperitoneal se selecciona de sepsis intra-abdominal, apendicitis aguda, colecistitis, pancreatitis o cólico uretérico.

30.- El método de conformidad con la reivindicación 19, 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.

5 31.- El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque el síndrome, trastorno o enfermedad es un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con metabolismo o relacionada con obesidad, relacionada con el apetito, mediada con agonista inverso del receptor de CB1.

10 32.- El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque 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
15 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.

20 33.- El método de conformidad con la reivindicación 19, 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.

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

5 35.- El método de conformidad con la reivindicación 34, 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.

10 36.- El método de conformidad con la reivindicación 34, 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.

15 37.- 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 composición reduce las ganas de fumar en el sujeto y/o ayudar al sujeto en la pérdida de peso.

20 38.- 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 de cannabinoides.

39.- El uso que se reclama en la reivindicación 38, en donde el síndrome, trastorno o enfermedad es un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con metabolismo o relacionada con obesidad, relacionada con el apetito, mediada con agonista inverso del receptor de CB1.

- 5 40.- El uso que se reclama en la reivindicación 38, 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, seleccionado de enfermedad inflamatoria del intestino, motilidad del intestino trastornada asociada con
- 10 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.

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	PRD2163CIP1
I	Title of Invention	HEXAHYDRO-CYCLOHEPTAPYRAZOLE CANNABINOID MODULATORS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 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)	WACHTER, Michael P.
III-5-5	Address	52 North Street Bloomsbury, New Jersey 08804 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)	MACIELAG, Mark J.
III-6-5	Address	8 Seneca Trail Branchburg, New Jersey 08876 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
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	60/720,253
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	18 September 2006 (18.09.2006)
VI-2-2	Number	11/522,771
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	139	-
IX-3	Claims	30	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	176	
	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
25 September 2008 (25.09.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/115705 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/416 (2006.01) C07D 231/54 (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/US2008/056011

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11/688,552 20 March 2007 (20.03.2007) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): XIA, Mingde [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). WACHTER, Michael P. [US/US]; 52 North Street, Bloomsbury, New Jersey 08804 (US). MACIELAG, Mark J. [US/US]; 8 Seneca Trail, Branchburg, New Jersey 08876 (US).

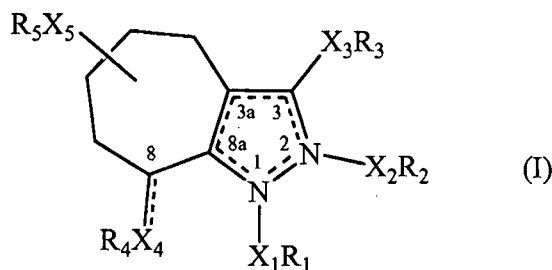
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, 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:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report
- with information concerning one or more priority claims considered void

(54) Title: HEXAHYDRO-CYCLOHEPTAPYRAZOLE CANNABINOID MODULATORS



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

WO 2008/115705 A2

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 September 2008 (25.09.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/115705 A3

(51) International Patent Classification:
A01N 43/56 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/056011

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11/688,552 20 March 2007 (20.03.2007) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **XIA, Mingde** [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). **WACHTER, Michael P.** [US/US]; 52 North Street, Bloomsbury, New Jersey 08804 (US). **MACIELAG, Mark J.** [US/US]; 8 Seneca Trail, Branchburg, New Jersey 08876 (US).

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

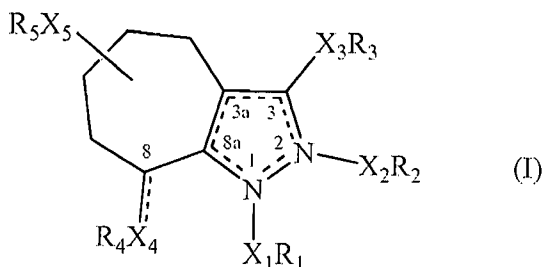
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, 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
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- with information concerning one or more priority claims considered void

(88) Date of publication of the international search report:
15 January 2009

(54) Title: HEXAHYDRO-CYCLOHEPTAPYRAZOLE CANNABINOID MODULATORS



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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 08/56011

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 43/56 (2008.04)

USPC - 514/406

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)

IPC(8) - A01N 43/56 (2008.04)

USPC - 514/406

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

IPC(8) - A61K 31/415; C07D 231/54, 231/56, 487/00, 487/02 (2008.04)

USPC - 548/360.1

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

PubWest (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB); Google

Search Terms Used: carboxyphenyl, hexahydrocycloheptapyrazole, carbamazepine, valproic acid, 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 6,083,969 A (FERRO et al.) 04 July 2000 (04.07.2000) especially col 2, 22	1-40
Y	US 5,164,381 A (WACHTER et al.) 17 November 1992 (17.11.1992) especially col 1, 5	1-40
Y	US 2005/0137197 A1 (LANGE et al.) 23 June 2005 (23.06.2005), para [0005-0047]	3, 4, 19-40
Y	US 2005/0131000 A1 (NEWCOMBE et al.) 16 June 2005 (16.06.2005), para [0009-0012]	5 and 6, 29
Y	US 2005/0101592 A1 (CARPINO et al.) 12 May 2005 (12.05.2005), para [0126]	33-37
Y	US 2004/0138315 A1 (TRAVIS) 15 July 2004 (15.07.2004), para [0200]	36 and 37

☐ 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

04 November 2008 (04.11.2008)

Date of mailing of the international search report

10 NOV 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

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

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

RECEIVED
NOV 18 2008
I & J PAT. DKT. SECTION

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) **10 NOV 2008**

Applicant's or agent's file reference
PRD2163CIP1

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US 08/56011

International filing date (day/month/year)

06 March 2008 (06.03.2008)

Priority date (day/month/year)

06 March 2008 (06.03.2008)

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

IPC(8) - A01N 43/56 (2008.04)

USPC - 514/406

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

04 November 2008 (04.11.2008)

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 08/56011

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 08/56011

Box No. II Priority

1. ☐ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☒ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

The following priority claims have been found invalid: 60/720,253, September 23, 2005, US; 11/522,771, September 18, 2006, US.

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	1-40	YES
	Claims	none	NO
Inventive step (IS)	Claims	none	YES
	Claims	1-40	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-40	YES
	Claims	none	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1, 2 and 7-18 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over US 6,083,969 A to Ferro et al. (hereinafter 'Ferro') in view of US 5,164,381 A to Wachter et al. (hereinafter 'Wachter').

Regarding Claim 1, Ferro discloses a compound having a structure according to formula (1); or a salt, isomer, prodrug, metabolite or polymorph thereof wherein the dashed lines between positions 2-3 and positions 3a-8a in formula (1) represent locations for each of two double bonds present when X1R1 is present (col 2, Formula 2); the dashed lines between positions 3-3a and positions 8a-l in formula (1) represent locations for each of two double bonds present when X2R2 is present; the dashed line between position 8 and X4R4 in formula (1) represents the location for a double bond (col 2, Formula 1); X1 is absent or lower alkylene; X2 is absent or lower alkylene; wherein only one of X1R1 and X2R2 are present; R1 is selected from aryl, wherein aryl are each optionally substituted at one or more positions by halogen; R2 is selected from aryl, wherein aryl are each optionally substituted at one or more positions by halogen (col 2, In 27-28 . 'R1 and R2 are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen'); X5 is absent or lower alkylene; R5 is hydrogen (col 2, In 47 . 'R3 is selected from the group consisting of hydrogen'); when the dashed line between position 8 and X4R4 is absent, X4 is absent, or is lower alkylene; when the dashed line between position 8 and X4R4 is absent (col 2, In 61-64), X4 is absent or lower alkylene and R4 is hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, halogen (col 2, In 61-62 . 'R6 is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, carbonyl, amino, (C1-C6) alkyl') and when the dashed line between position 8 and X4R4 is present (col 2, In 52-56) R4 is CH-aryl or CH-heterocyclyl, wherein aryl or heterocyclyl are each optionally substituted at one or more positions by hydroxy, oxo, lower alkyl (optionally substituted at one or more positions by halogen, hydroxy or lower alkoxy), lower alkoxy (optionally substituted at one or more positions by halogen or hydroxy) or halogen; a substituent similar to R4 when the dashed line between position 8 and X4R4 is present, X4 is absent (col 2, In 61-64) but does not expressly disclose X3R3.

Wachter discloses wherein X3 is absent, lower alkylene, lower alkylidene or -NH-; R3 is -C(O)-NR9-Z3(R10); R9 is hydrogen or lower alkyl; R10 is hydrogen; and, Z3 is absent, -NH-, -SO2- or alkyl (wherein alkyl is optionally substituted at one or more positions by halogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, carboxy or carbonylalkoxy) (col 5, In 5-41 'R is a straight, saturated or unsaturated hydrocarbon that contains 2-16 carbon atoms...and X is selected from the group consisting of...C(O)-R5...wherein R5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, lower alkoxy, NR6R7...or R6 or R7 are selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy'). It would have been obvious to one skilled in the art to combine the compound of Ferro and the substituent of Wachter in order to decrease inflammation.

Regarding Claim 2, Ferro discloses the further element wherein X1 is absent and R1 is selected from aryl wherein aryl or heterocyclyl are each optionally substituted (col 2, Formula 2).

Regarding Claim 7, Wachter discloses the further element wherein R3 is -C(O)-NR9-Z3(R10); X3 is absent or lower alkylidene; R9 is hydrogen or lower alkyl; Z3 is absent; and, R10 is hydrogen, aryl, C3-C12 cycloalkyl or heterocyclyl (col 5, In 5-41 'R is a straight, saturated or unsaturated hydrocarbon that contains 2-16 carbon atoms...and X is selected from the group consisting of...C(O)-R5...wherein R5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, lower alkoxy, NR6R7...or R6 or R7 are selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy').

Regarding Claim 8, Wachter discloses the further element wherein R3 is -C(O)-NH-Z3(R10); X3 is absent or lower alkylidene; Z3 is absent; and, R10 is hydrogen (col 5, In 5-41 'R is a straight, saturated or unsaturated hydrocarbon that contains 2-16 carbon atoms...and X is selected from the group consisting of...C(O)-R5...wherein R5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, lower alkoxy, NR6R7...or R6 or R7 are selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy').

Regarding Claim 9, Wachter discloses the further element wherein R3 is -C(O)-NH-Z3(R10); X3 is absent or lower alkylidene; Z3 is absent; and, R10 is aryl (col 5, In 5-41 'R is a straight, saturated or unsaturated hydrocarbon that contains 2-16 carbon atoms...and X is selected from the group consisting of...C(O)-R5...wherein R5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, lower alkoxy, NR6R7...or R6 or R7 are selected from the group consisting of...phenyl').

Regarding Claim 10, Wachter discloses the further element wherein R3 is -C(O)-NH-Z3(R10); X3 is absent or lower alkylidene; Z3 is absent; and, R10 is hydrogen (col 5, In 5-41 'R is a straight, saturated or unsaturated hydrocarbon that contains 2-16 carbon atoms...and X is selected from the group consisting of...C(O)-R5...wherein R5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, lower alkoxy, NR6R7...or R6 or R7 are selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy').

-----Please See Continuation Sheet-----

Supplemental Box

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

Continuation of:
Box V.2.

Regarding Claim 11, Wachter discloses the further element wherein R3 is -C(O)-NH-Z3(R10); X3 is absent or lower alkylidene; Z3 is absent; and, R10 is hydrogen (col 5, In 5-41 'R is a straight, saturated or unsaturated hydrocarbon that contains 2-16 carbon atoms...and X is selected from the group consisting of...C(O)-R5...wherein R5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, lower alkoxy, NR6R7...or R6 or R7 are selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy').

Regarding Claim 12, Ferro discloses the further element wherein the dashed line between position 8 and X4R4 is absent, X4 is absent or lower alkylene and R4 is aryl optionally substituted at one or more positions by lower alkyl or halogen (col 2, In 61 . 'R6 is selected from...optionally substituted carboxyphenyl').

Regarding Claim 13, Ferro discloses the further element wherein the dashed line between position 8 and X4R4 is present, X4 is absent (col 2, In 52-56 . 'R4 and R5 are independently selected from the group consisting of...=CHCO2CH2CH2'), and R4 is CH-aryl or CH-heterocyclyl, wherein aryl or heterocyclyl are each optionally substituted at one or more positions by lower alkoxy or halogen (col 2, In 61-64 . 'R6 is selected from the group consisting of...carboxyphenyl').

Regarding Claim 14, Ferro discloses the further element wherein X5 is absent and R5 is hydrogen (col 2, In 47 . 'R3 is selected from the group consisting of hydrogen').

Regarding Claim 15, Ferro discloses the element further comprising a compound of formula (Ia): wherein X1 is absent or lower alkylene; X3 is absent or lower alkylidene; X4 is absent or is lower alkylene when the dashed line between position 8 and X4R4 is absent; X4 is absent when the dashed line between position 8 and X4R4 is present; R1 is selected from aryl (col 2, Formula 2); when the dashed line between position 8 and X4R4 is absent, R4 is aryl (col 2, In 61-64); R4 is heterocyclyl optionally substituted by one or more aryl or heterocyclyl (col 2, In 52-56) but does not expressly disclose R3.

Wachter discloses wherein R3 is -C(O)-NH-Z3(R10) and, R10 is hydrogen, aryl, C3-C12 cycloalkyl or heterocyclyl; Z3 is absent or alkyl (wherein alkyl is optionally substituted at one or more positions by halogen, hydroxy or carbonylalkoxy) (col 5, In 5-41 'R is a straight, saturated or unsaturated hydrocarbon that contains 2-16 carbon atoms...and X is selected from the group consisting of...C(O)-R5...wherein R5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, lower alkoxy, NR6R7...or R6 or R7 are selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy').

Regarding Claim 16, Ferro discloses the further element wherein X1 is absent or lower alkylene; X3 is absent or lower alkylidene (col 2, Formula 2); X4 is absent or is lower alkylene when the dashed line between position 8 and X4R4 is absent; X4 is absent when the dashed line between position 8 and X4R4 is present (col 2, In 61-64); R1 is selected from hydrogen or alkyl (col 2, Formula 2); when the dashed line between position 8 and X4R4 is absent, R4 is aryl, wherein aryl is optionally substituted (col 2, In 61-64); when the dashed line between position 8 and X4R4 is present, R4 is CH-aryl or CH-heterocyclyl, wherein aryl or heterocyclyl are each optionally substituted (col 2, In 61-64); Z3 is absent or alkyl (wherein alkyl is optionally substituted at one or more positions by halogen, hydroxy or carbonylalkoxy); Wachter discloses wherein R3 is -C(O)-NH-Z3(R10)and, R10 is aryl or heterocyclyl, wherein aryl or heterocyclyl are each optionally substituted (col 5, In 5-41 'R is a straight, saturated or unsaturated hydrocarbon that contains 2-16 carbon atoms...and X is selected from the group consisting of...C(O)-R5...wherein R5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, lower alkoxy, NR6R7...or R6 or R7 are selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy').

Regarding Claim 17, Ferro discloses a similar halogen and methyl substituted cycloheptapyrazole (col 2, Formula 1, 2).

Regarding Claim 18, Ferro discloses a similar hydroxy substituted cycloheptapyrazole (col 2, Formula 1, 2).

Claims 3, 4, 19-28, 30-32 and 38-40 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Ferro in view of Wachter in further view of US 2005/0137197 A1 to Lange et al. (hereinafter 'Lange').

Regarding Claim 3, Ferro and Wachter combine to disclose claim 1 but does not expressly disclose wherein R3 is -C(O)-Z1(R6). Lange discloses the further element wherein R3 is -C(O)-Z1(R6); X3 is absent or lower alkylidene; Z1 is absent; and, R6 is heterocyclyl optionally substituted by one or more hydroxy, halogen, amino, lower alkyl-amino, alkyl (optionally substituted at one or more positions by halogen, hydroxy or lower alkoxy) (para [0012-0014] . 'X represents one of the subgroups (i), wherein R5 represents... C5-7-heterocycloalkyl-C1-C2-alkyl group which groups may be substituted with a hydroxy'). It would have been obvious to one skilled in the art to combine the compound of Ferro and the substituent of Wachter with the compound of Lange in order to increase modulation of CB1 receptors.

Regarding Claim 4, Lange discloses the further element wherein R3 is -C(O)-R6; X3 is absent; and, R6 is heterocyclyl (para [0012-0014] . 'X represents one of the subgroups (i), wherein R5 represents...C5-7-heterocycloalkyl-C1-C2-alkyl group').

Regarding Claim 19, Ferro and Wachter combine to disclose claim 1 but do not expressly disclose regulating cannabinoid receptor syndrome. Lange discloses the further element comprising a method for treating, ameliorating or preventing a cannabinoid receptor mediated syndrome, disorder or disease in a subject in need thereof (abstract - 'The invention relates to a group of 1H-imidazole derivatives which are modulators of cannabinoid receptors') comprising the step of administering to the subject an effective amount of a compound (abstract - 'as well as to the use of these pharmaceutical compositions for the treatment of psychiatric and neurological disorders in which cannabinoid receptors are involved').

-----Please See Next Continuation Sheet-----

Supplemental Box

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

Continuation of:

---Please See Previous Continuation Sheet---

Regarding Claim 20, Lange discloses the further element wherein the cannabinoid receptor is a CB1 or CB2 receptor; and, the compound of claim 1 is an agonist, antagonist or inverse agonist of the receptor (para [0056] - 'In vitro CB1 receptor antagonism can be assessed with the human CB1 receptor').

Regarding Claim 21, Lange discloses the further element wherein the compound is a CB1 receptor inverse-agonist (para [0005] - 'Moreover, the derivatives containing said 5-aminomethyl moiety retain their cannabinoid receptor modulating activity, such as receptor antagonism, receptor inverse agonism or receptor (partial) agonism').

Regarding Claim 22, Lange discloses the further element wherein the compound is a CB2 receptor agonist (para [0005] - 'Moreover, the derivatives containing said 5-aminomethyl moiety retain their cannabinoid receptor modulating activity, such as receptor antagonism, receptor inverse agonism or receptor (partial) agonism').

Regarding Claim 23, Lange discloses the further element 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, organ contraction or muscle spasm, bowel disorders, respiratory disorders, locomotor activity or movement disorders, immune and inflammation disorders, unregulated cell growth, pain management or neuroprotection (para [0047] - 'Due to their cannabinoid receptor modulating activity the compounds according to the invention are suitable for use in the treatment of psychiatric disorders such as psychosis, anxiety, depression, attention deficits, memory disorders').

Regarding Claim 24, Lange discloses the further element wherein bowel related syndromes, disorders, or diseases associated with inflammation, with or without pain, are selected from inflammatory bowel disease, disordered bowel motility associated with inflammation arising from surgery, traumatic injury or any sequelae resulting from traumatic injury, intraperitoneal inflammation, basal pneumonia, myocardial infarction, metabolic disturbances or any combination thereof (para [0047] - 'Due to their cannabinoid receptor modulating activity the compounds according to the invention are suitable for use in the treatment of...neuroinflammatory disorders').

Regarding Claim 25, Wachter discloses the further element wherein inflammatory bowel diseases are selected from ulcerative colitis, Crohn's disease or celiac disease (col 1, ln 15-21 - 'The present invention relates to substituted pyrazole derivatives, and particularly to 1,5-diaryl 3-substituted-pyrazoles that are pharmacologically active in...dermatitis and gastrointestinal inflammatory conditions such as inflammatory bowel syndromes').

Regarding Claim 26, Ferro discloses the further element wherein surgery is selected from abdominal surgery, transplantation surgery, bowel resection, orthopedic surgery, cardiovascular surgery or gynecological surgery (col 22, ln 64 to col 23, ln 8 - 'In another embodiment, the condition of inflammation includes, but is not limited to, a condition caused by...bursitis, burns or bruising associated with injury and post-surgery').

Regarding Claim 27, Lange discloses the further element wherein traumatic injury is selected from falls, car accident or personal assault (para [0047] - 'Due to their cannabinoid receptor modulating activity the compounds according to the invention are suitable for use in the treatment of...traumatic brain injury').

Regarding Claim 28, Wachter discloses the further element wherein sequelae resulting from traumatic injury are selected from limb fractures, rib fractures, fractures of the spine, thoracic lesions, ischemia or retroperitoneal hecatomb (col 1, ln 17-19 - 'that are pharmacologically active in alleviating inflammation, asthma, hypersensitivity, myocardial ischemia').

Regarding Claim 30, Ferro discloses the further element wherein the effective amount of the compound is from about 0.001 mg/kg/day to about 300 mg/kg/day (col 24, ln 15-18 - 'satisfactory results are obtained when the compounds of the invention are administered at a daily dosage from about 0.01 mg/kg to about 500 mg/kg of animal body weight').

Regarding Claim 31, Lange discloses the further element 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 [0047] - 'Due to their cannabinoid receptor modulating activity the compounds according to the invention are suitable for use in the treatment of psychiatric disorders such as psychosis, anxiety, depression, attention deficits, memory disorders, cognitive disorders, appetite disorders, obesity').

Regarding Claim 32, Lange discloses the further element wherein the syndrome, disorder or disease is a CB2 receptor agonist mediated bowel related syndrome, disorder, or disease associated with inflammation, with or without pain, selected from inflammatory bowel disease, disordered bowel motility associated with inflammation arising from surgery, traumatic injury or any sequelae resulting from traumatic injury, intraperitoneal inflammation, basal pneumonia, myocardial infarction, metabolic disturbances or any combination thereof (para [0047] - 'Due to their cannabinoid receptor modulating activity the compounds according to the invention are suitable for use in the treatment of...neuroinflammatory disorders').

Regarding Claim 38, Lange discloses the further element comprising the manufacture of a medicament (para [0003] - 'The invention also relates to the use of a compound disclosed herein for the manufacture of a medicament') for treating, ameliorating or preventing a cannabinoid receptor mediated syndrome, disorder or disease (abstract - 'The invention relates to a group of 1H-imidazole derivatives which are modulators of cannabinoid receptors').

Regarding Claim 39, Lange discloses the further element 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 [0047] - 'Due to their cannabinoid receptor modulating activity the compounds according to the invention are suitable for use in the treatment of psychiatric disorders such as psychosis, anxiety, depression, attention deficits, memory disorders, cognitive disorders, appetite disorders, obesity').

---Please See Next Continuation Sheet---

Supplemental Box

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

Continuation of:

-----Please See Previous Continuation Sheet-----

Regarding Claim 40, Lange discloses the further element wherein the syndrome, disorder or disease is a CB2 receptor agonist mediated bowel related syndrome, disorder, or disease associated with inflammation, with or without pain, selected from inflammatory bowel disease, disordered bowel motility associated with inflammation arising from surgery, traumatic injury or any sequelae resulting from traumatic injury, intraperitoneal inflammation, basal pneumonia, myocardial infarction, metabolic disturbances or any combination thereof (para [0047] - 'Due to their cannabinoid receptor modulating activity the compounds according to the invention are suitable for use in the treatment of...neuroinflammatory disorders').

Claims 5 and 6 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Ferro in view of Wachter in further view of US 2005/0131000 A1 to Newcombe et al. (hereinafter 'Newcombe').

Regarding Claim 5, Ferro and Wachter combine to disclose claim 1 but do not expressly disclose wherein R3 is -SO₂-NR₇Z₂(R₈). Newcombe discloses the further element wherein R3 is -SO₂-NR₇Z₂(R₈); X3 is absent or lower alkylidene; R7 is hydrogen or lower alkyl; Z2 is absent or alkyl; and, R8 is aryl, C3-C12 cycloalkyl or heterocyclyl (para [0009-0012]). It would have been obvious to one skilled in the art to combine the compound of Ferro and the substituent of Wachter in order to increase anti-cancer effect of composition.

Regarding Claim 6, Newcombe discloses the further element wherein R3 is -SO₂-NH-Z₂(R₈); X3 is absent or lower alkylidene; Z2 is absent or alkyl; and, R8 is aryl, C3-C12 cycloalkyl or heterocyclyl (para [0009-0012]).

Claims 29 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Ferro in view of Wachter in further view of Lange and in further view of Newcombe.

Regarding Claim 29, Newcombe discloses the further element wherein intraperitoneal inflammation is selected from intraabdominal sepsis, acute appendicitis, cholecystitis, pancreatitis or ureteric colic (para [0249] - 'It is in addition expected that a compound of the present invention will possess activity against a range of leukaemias, lymphoid malignancies and solid tumours such as carcinomas and sarcomas in tissues such as the liver, kidney, prostate and pancreas'). It would have been obvious to one skilled in the art to combine the compound of Ferro, the substituent of Wachter and the disease of Lange with the inflammation of Newcombe in order to decrease patient discomfort.

Claims 33-35 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Ferro in view of Wachter in further view of Lange and US 2005/0101592 A1 to Carpino et al. (hereinafter 'Carpino').

Regarding Claim 33, Ferro, Wachter and Lange combine to disclose claim 19. Carpino discloses the further element comprising the step of administering to the subject a combination product and/or therapy comprising an effective amount of a compound and a therapeutic agent (para [0126] - 'In addition, agents for reducing alcohol withdrawal symptoms may also be co-administered, such as benzodiazepines, beta-blockers, clonidine, carbamazepine, pregabalin, and gabapentin (Neurontin.TM.)). It would have been obvious to one skilled in the art to combine the compound of Ferro, the substituent of Wachter and the disease of Lange with the administration of Carpino in order to decrease patient discomfort.

Regarding Claim 34, Carpino discloses the further element wherein the therapeutic agent is an anticonvulsant or a contraceptive agent (para [0126] - 'In addition, agents for reducing alcohol withdrawal symptoms may also be co-administered, such as benzodiazepines, beta-blockers, clonidine, carbamazepine, pregabalin, and gabapentin (Neurontin.TM.)).

Regarding Claim 35, Carpino discloses the further element 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 [0126] - 'In addition, agents for reducing alcohol withdrawal symptoms may also be co-administered, such as benzodiazepines, beta-blockers, clonidine, carbamazepine, pregabalin, and gabapentin (Neurontin.TM.)).

Claims 36 and 37 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Ferro in view of Wachter in further view of Lange and in further view of Carpino in even further view of US 2004/0138315 A1 (Travis).

Regarding Claim 36, Ferro, Wachter, Lange and Carpino combine to disclose claim 34. Travis discloses the further element 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 [0200] - 'Examples of agents for treatment of pre menstrual syndrome (PMS) are progesterone, progestin, gonadotrophic releasing hormone, oral contraceptives'). It would have been obvious to one skilled in the art to combine the compound of Ferro, the substituent of Wachter and the disease of Lange with the administration of Carpino and the agent of Travis in order to decrease patient discomfort.

-----Please See Next Continuation Sheet-----

Supplemental Box

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

Continuation of:

-----Please See Previous Continuation Sheet-----

Regarding Claim 37, Ferro and Wachter combine to disclose claim 1. Travis discloses a method of contraception in a subject comprising the step of administering to the subject a composition, wherein the composition comprises a contraceptive (para [0200] - 'Examples of agents for treatment of pre menstrual syndrome (PMS) are progesterone, progestin, gonadotrophic releasing hormone, oral contraceptives') and Lange discloses a CB1 receptor inverse-agonist or antagonist compound of claim 1 (para [0005] - 'Moreover, the derivatives containing said 5-aminomethyl moiety retain their cannabinoid receptor modulating activity, such as receptor antagonism, receptor inverse agonism or receptor (partial) agonism'), wherein the composition reduces the urge to smoke in the subject and/or assists the subject in losing weight (para [0047] - 'Due to their cannabinoid receptor modulating activity the compounds according to the invention are suitable for use in the treatment of psychiatric disorders such as psychosis, anxiety, depression, attention deficits, memory disorders, cognitive disorders, appetite disorders, obesity').

Claims 1-40 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 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1 bis(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion 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 (Rule 43 bis.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-109472- -00000-0000

Fecha: 2009-10-05 15:32:09 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 288

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	9 109472
	Solicitud internacional	PCT/US2008/056011
	Fecha inicio fase nacional	20/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11599

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



No. 09-109472- -00000-0000

Fecha: 2009-10-05 15:32:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 288

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

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

**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

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER HOJA ANEXA**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/056011

Fecha 06 de marzo de 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/115705 A3

Fecha 25 de septiembre de 2008

6 TÍTULO (54) MODULADORES DE CANNABINOIDES HEXAHIDRO-CICLOHEPTAPIRAZOL.

7 Clasificación Internacional (51) A01N 43/56

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

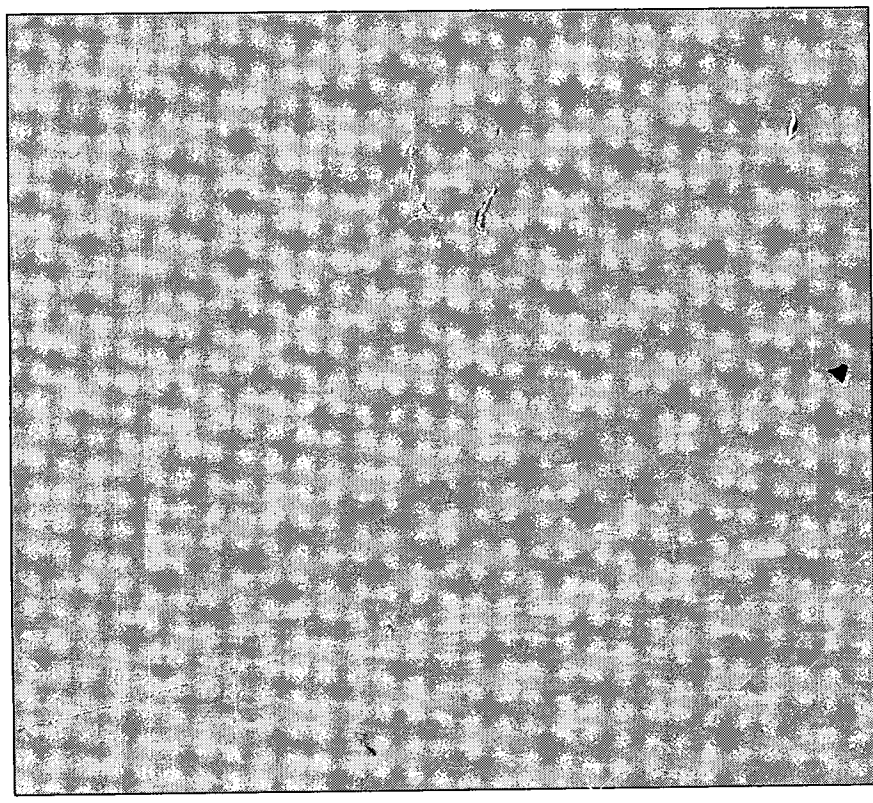
(32) Fecha
20 de marzo de 2007

(31) Número de Solicitud
11/688.552

9 Comprobante de pago No. 09-65,637 // 9-65,638 // 9-65,739 // 9-65,770 // 09-59,997 // 09-60,015
Fecha 03/09/09 // 03/09/09 // 03/09/09 // 03/09/09 // 12/03/09 // 12/08/09

- ☐ 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: [Handwritten Signature]
 C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ