

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
DILIA MARÍA RODRIGUEZ D'ALEMAN

ASUNTO	Radicación	09 109 465
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	24

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

Via Nacional

Via PCT (Fase Nacional)



Capítulo I



Capitolo II

No. Solicitud Internacional

PCT/US2008056016

Fecha de Presentación Internacional

06/Marzo/2008

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 19 a 145	05/Octubre/2009
Reivindicaciones:	Folios 146 a 163	05/Octubre/2009
Prioridad:	US 11 688 589	20/Marzo/2007

2. Análisis de la Prioridad

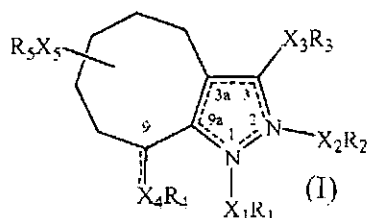
Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Moduladores de Cannabinoides hexahidro-ciclooctil pirazol".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar compuestos moduladores de cannabinoides hexahidro-ciclooctil pirazol y a un método para usarse en el tratamiento, mejoramiento o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por el receptor de cannabinoides.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I):



o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo y uso y métodos de los mismos.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/33

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 20 – 38, que reclaman métodos de tratamiento, no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las Reivindicaciones 39 – 41 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

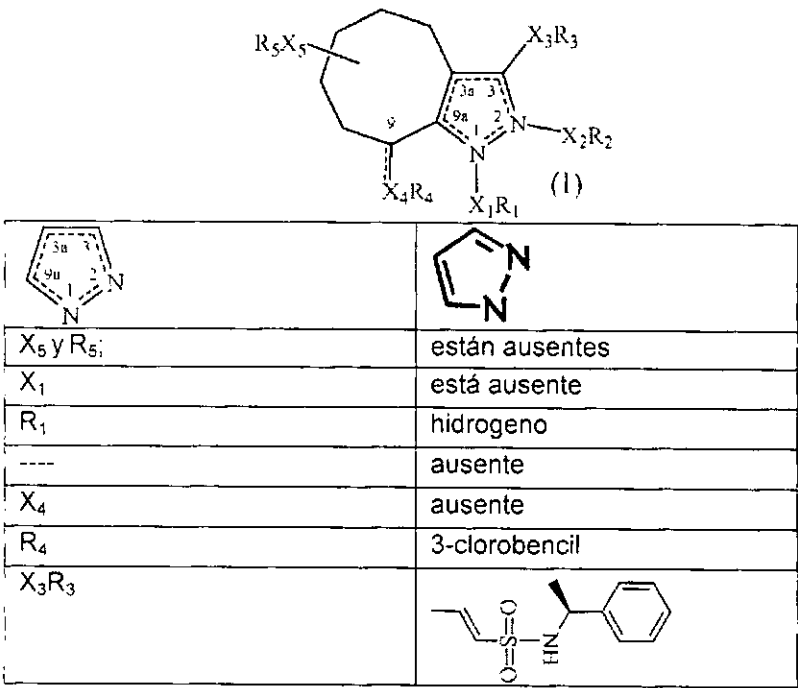
Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

En las Reivindicaciones 1 - 18, los términos “profármacos” y “metabolito”, no permite delimitar el alcance de la invención, puesto que no se definen las posibles estructuras químicas que pueden llegar a formarse, lo que da origen a un número indefinido de compuestos. Adicionalmente el término “polimorfo” de la manera reclamada no es claro porque no caracterizan apropiadamente los polimorfos reivindicados debido a que no presentan por lo menos los 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° . Por lo tanto se sugiere eliminar los mencionados términos del alcance del capítulo reivindicatorio, porque no encuentran soporte en la descripción.

La Reivindicación 1 no es concisa, porque presenta una excesiva complejidad, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. En particular, cuando menciona los términos: “alquilo inferior”, “alquilideno inferior”, “alquilo”, “alcoxi inferior”, “alquil-sulfonilo inferior”, “arilo”, “cicloalquilo de C_3-C_{12} ”, “heterociclilo”, “alquil-aminosulfonilo inferior”, “alcoxi”, “halógeno”, “alquileno inferior”. “CH-alquilo”, “CH-heterociclilo”, “aminoalquilo”, “carboxi”, “carbonilalcoxi”, “carbamoilo”, “carbamoilalquilo” “ariloxi”, “arilalcoxi”, “alquilamino”, con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos, dificultando entender el alcance de la materia reclamada en la solicitud, ya que no se definen los átomos de carbono que pueden tener, en el caso de cicloalquilo, heterociclilo, arilo no se define el número de miembros que los conforman.

Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

Se sugiere al solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, por ejemplo como se observa a lo largo de las realizaciones preferidas mencionadas en los ejemplos del capítulo descriptivo y en las reivindicaciones cuando:



La anterior objeción aplica también para las Reivindicaciones 2 – 16 y 18 – 19, subsiguientes a la Reivindicación 1, que emplean tales términos. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

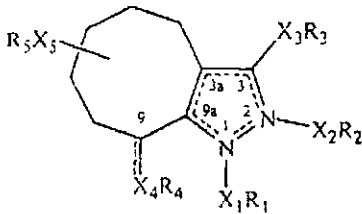
7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la Fecha de Presentación de la Solicitud de Patente Nacional: Octubre 05 de 2009, y en la Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Marzo 20 de 2007, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	CO2008-31516 ¹	Moduladores de Hexahidro-ciclooctil pirazol cannabinoide.	Fecha de Presentación Nacional: 31/03/2008 Fecha de Presentación de Prioridad: 23/09/2005

D1 (Folios 201 - 219), divulga (Folio 203) un compuesto modulador del hexahidro-ciclooctil pirazol cannabinoide de fórmula (I), y un método para uso en el tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor cannabinoide.

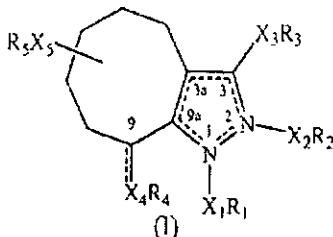
¹Equivalente a la solicitud Internacional No. WO2007/044215.
Expediente 09 109 465 1er Art 45



8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

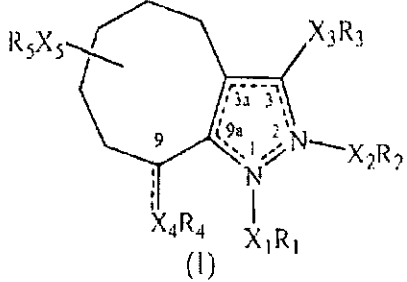
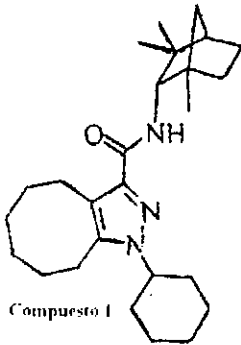
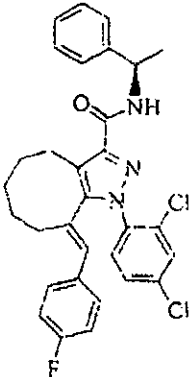
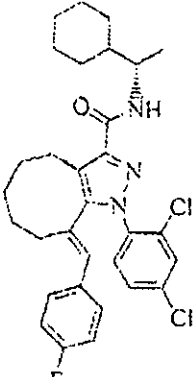
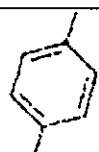
Novedad (Art 16 D486)

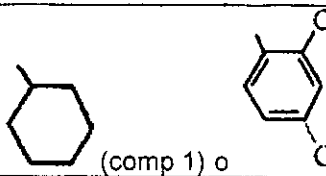
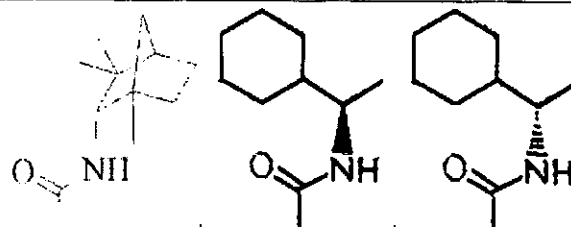
La Reivindicación 1 consiste en un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la fórmula (I):



o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en donde X₁R₁, X₂R₂, X₃R₃, X₄R₄, X₅R₅, 1, 2, 3, 3a, y 9a son como se encuentran definidos.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
 (I)	Todos los compuestos, como son 1 – 19 (folios 205 – 208) e intermediarios 2e – 2g (folio 209) y Reivindicaciones 1 – 18 (folios 210 – 219). Con fines comparativos tenemos por ejemplo los compuestos 1, 12 y 16 (folios 205, 206 y 207 respectivamente).  Compuesto 1  Compuesto 12  Compuesto 16
	
X ₅ = ausente	ausente
R ₅ = H	H
---- entre 9 y R ₄ X ₄ = representa el sitio para un enlace doble; cuando la línea de puntos en X ₄ R ₄ está presente, X ₄ está ausente y R ₄ es CH-arilo, en donde arilo está opcionalmente sustituido con halógeno.	 H (comp 1) y enlace doble ligado a F (comp 12 y 16)
X ₁ = ausente	ausente

R_1 = cicloalquilo de C_6 y arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno.	 (comp 1) o (comp 12 y 16)
X_3 = ausente	ausente
R_3 = $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$ R_9 = H Z_3 = alquilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1 o Z_3 está ausente. R_{10} = arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} .	 (comp 1) (comp 12) (comp 16),

Las características **esenciales** de los compuestos de las Reivindicaciones 1 – 19 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña compuestos moduladores del hexahidro-ciclooctil pirazol cannabinoide de fórmula (I), y un método para uso en el tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor cannabinoide. Es de resaltar que todos los compuestos revelados en el Capítulo Descriptivo y el pliego reivindicatorio de D1 caen dentro del alcance de los compuestos de fórmula (I) de la presente solicitud.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 – 19 no son nuevas ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CO2008-31516	1 – 41	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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.


JOSÉ LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

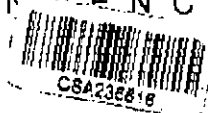
El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
17.4 AGO. 2012

Elaborado por: Nelson Ricardo Velasco G
Revisado por: Jacqueline Alfonso Roza

Industria y Comercio

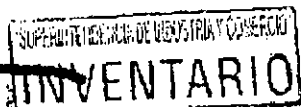
201

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-31516

EXPEDIENTE No.

TÍTULO

MODULADORES DE HEXAHIDRO-CYCLOOCTIL PIRAZOL CANNABINOIDE.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

ASIK 31/416, COAD 403/12, 231/54, 401/12, 261P 3/00, 2

SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BRUSSELS, BELGICA

APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

BOGOTÁ, D. C.,

55



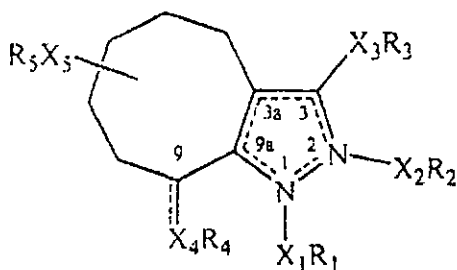
**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:		
☒ Patente de Invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I	☐ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Dirección: Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Bélgica Nacionalidad o Domicilio: Beerse Bélgica Lugar de Constitución: Bélgica Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6 Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: Jiescobar@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.779.452T.P 68228
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXOS Dirección: Nacionalidad o domicilio:	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2006/037350</u> Fecha: <u>22 de septiembre de 2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO-2007/044215/A1</u> Fecha: <u>19 de abril de 2007</u>		
6 TÍTULO (54) <u>MODULADORES DE HEXAHIDRO-CICLOOCTIL PIRAZOL CANNABINOIDE</u>		
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/416</u> , <u>C09D 403/12</u> , <u>231/54</u> , <u>401/12</u> , <u>A61P 3/00</u> , <u>25/00</u>		
8 Prioridad SI ☐ NO ☒	(33) País de Origen <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>23 de septiembre de 2005</u>
	(31) Número de Solicitud <u>60/719.884</u>	
9 Comprobante de pago No. <u>08-23.824</u> Fecha: <u>18 de marzo de 2008</u>		

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención se dirige a un compuesto modulador del
hexahidro-ciclooctil pirazol cannabinoide de fórmula (I)

5



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

15

20 MA

P08/466F

MODULADORES DE HEXAHIDRO-CICLOOCTIL PIRAZOL
CANNABINOIDE

REFERENCIA RECIPROCA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

5

Esta presente solicitud reclama beneficio de la solicitud de Patente Provisional de E.U.A. Número de Serie 60/719,884, presenta del 23 de septiembre de 2005, la cual se incorpora en la presente invención como referencia en su totalidad y para todos los propósitos.

10

CAMPO TECNICO

Esta invención se dirige a compuestos moduladores de hexahidro-ciclooctil pirazol cannabinoide (CB) y un método para uso en el
15 tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor cannabinoide.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20

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

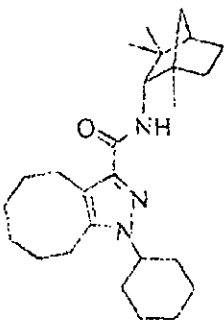
20r

5

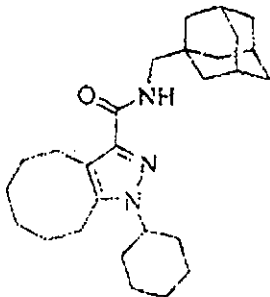
13	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(piridin-2-il)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
14	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)CH ₂ -adamantan-1-ilo	(E)-4-F-bencilideno
15	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)-piperidin-1-ilo	(E)-4-F-bencilideno
16	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
17	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)-(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
18	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo	(E)-4-F-bencilideno
19	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-F-bencilideno

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

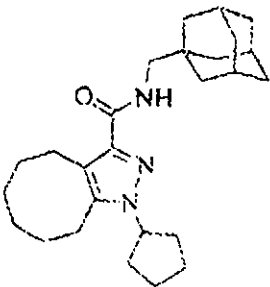
15



Compuesto 1

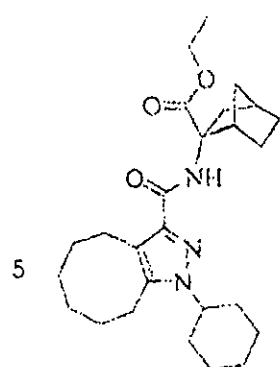


Compuesto 2

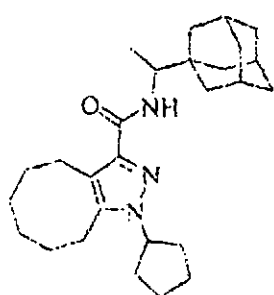


Compuesto 3

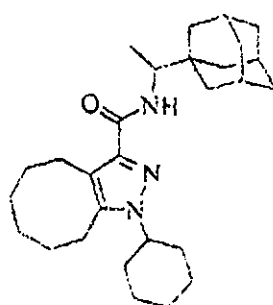
20



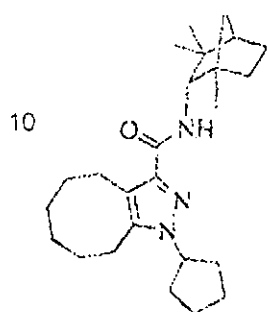
Compuesto 4



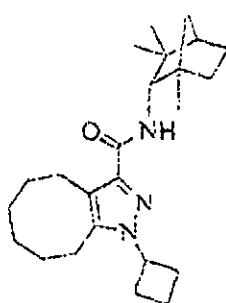
Compuesto 5



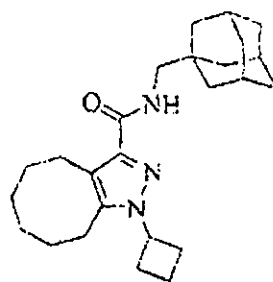
Compuesto 6



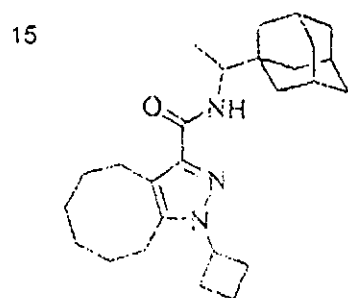
Compuesto 7



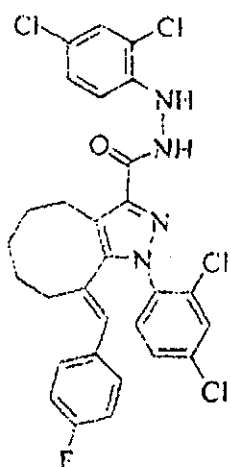
Compuesto 8



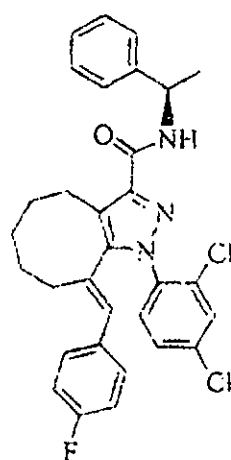
Compuesto 9



Compuesto 10

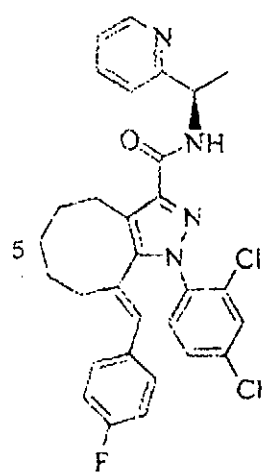


Compuesto 11

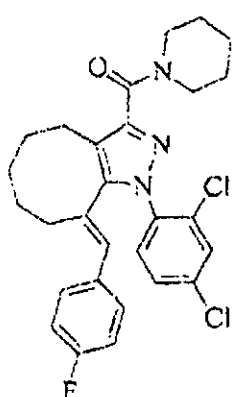


Compuesto 12

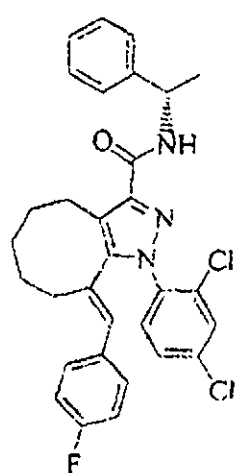
20



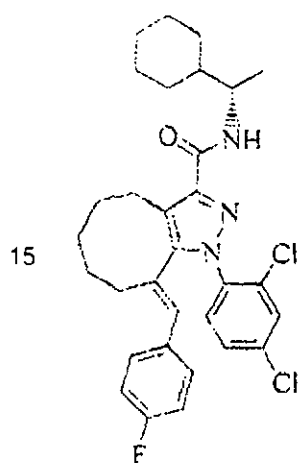
Compuesto 13



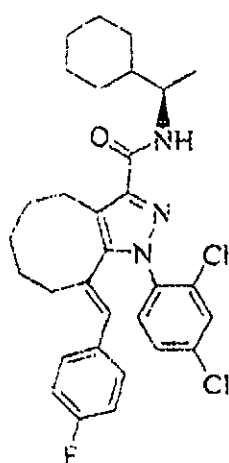
Compuesto 14



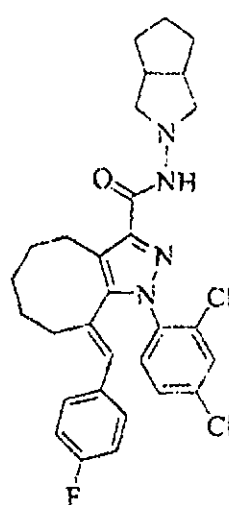
Compuesto 15



Compuesto 16

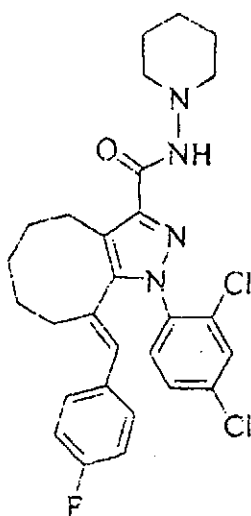


Compuesto 17



Compuesto 18

5



10

Compuesto 19

Definiciones

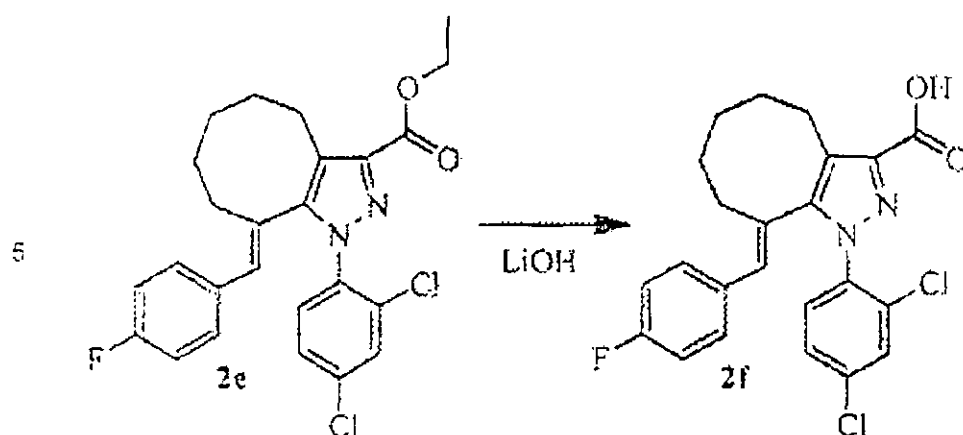
Como se utiliza en la presente invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

15

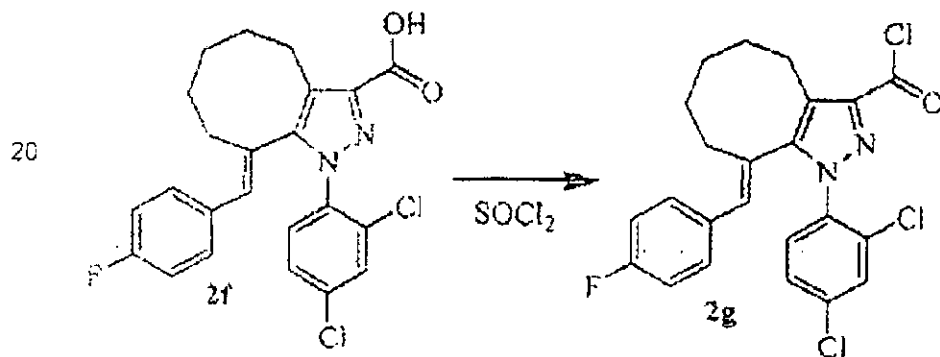
El término "alquilo" significa un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena recta o ramificada de hasta 10 átomos de carbono. El alquilo típicamente incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y los similares.

20

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

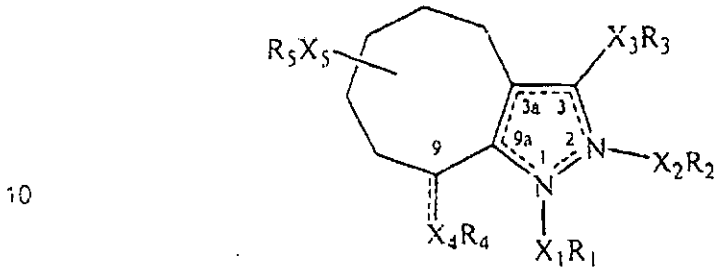


Una solución de LiOH (43 mg, 1.8 mmoles) en agua (2 mL) se
 10 añadió a una solución del Compuesto 2e (0.17 g, 0.36 mmoles) en una mezcla
 de THF (6 mL) y etanol (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente
 durante toda la noche, luego se concentró y se acidificó con HCl 1N (10 mL).
 La solución acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó
 con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, luego se filtró y se concentró para
 15 producir el Compuesto 2f de ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-
 benciliden)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico (0.15 g,
 93.6%) como un sólido de color amarillo.



NOVEDAD DE LA INVENCIONREIVINDICACIONES

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



- o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo en donde las líneas punteadas entre las posiciones 2-3 y las posiciones 3a-9a en la fórmula (I) representan las ubicaciones para cada uno de los dos enlaces
- 15 dobles presentes cuando X_1R_1 está presente; las líneas punteadas entre las posiciones 3-3a y las posiciones 9a-1 en la fórmula (I) representan las ubicaciones para cada uno de los dos enlaces dobles presentes cuando X_2R_2 está presente; la línea punteada entre la posición 9 y X_4R_4 en la fórmula (I) representa la ubicación para un enlace doble; X_1 está ausente o es alquileo inferior; X_2 está ausente o es alquileo inferior; en donde solamente uno de X_1R_1 y X_2R_2 está presente; X_3 está ausente, es alquileo inferior, alquilideno inferior o -NH-; cuando la línea punteada entre la posición 9 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente o es alquileo inferior; cuando la línea punteada
- 20

- entre la posición 9 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente; X_5 está ausente o es alquileo inferior; R_1 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alquilo inferior-sulfonilo, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo está cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, aminosulfonilo, alquilo inferior-aminosulfonilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), hidroxí o alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí); R_2 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), alquilo inferior-sulfonilo, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo está cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, aminosulfonilo, alquilo inferior-aminosulfonilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxi inferior), hidroxí o alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí); R_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 punteada entre la posición 9 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente o es alquileo inferior y R_4 es hidrógeno, hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo, en donde arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo está cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxí, oxo, alquilo inferior

(opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxí inferior), alcoxí inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí) o halógeno; cuando la línea punteada entre la posición 9 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente y R_4 es CH-arilo o CH-heteroarilo, en donde el arilo o heterociclilo está cada uno opcionalmente sustituido en una o más posiciones por hidroxí, oxo, alquilo inferior, alcoxí inferior o halógeno; R_5 está ausente, es hidroxí, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxí inferior), alcoxí (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí), carboxí, carbonilalcoxí, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxí, arilalcoxí o heterociclilo; R_6 es arilo, cicloalquilo de C_3 - C_{12} o heterociclilo, en donde el arilo, cicloalquilo de C_3 - C_{12} o heterociclilo está cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxí inferior), alcoxí (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí), carboxí, carbonilalcoxí, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxí, arilalcoxí o heterociclilo; R_7 es hidrógeno o alquilo inferior; R_8 es arilo, cicloalquilo de C_3 - C_{12} o heterociclilo, en donde el arilo, cicloalquilo de C_3 - C_{12} o heterociclilo está cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxí, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxí o alcoxí inferior), alcoxí (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxí), carboxí,

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

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

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque X_1 está ausente; y, R_1 se selecciona a partir de arilo o cicloalquilo de C_3-C_{12} , en donde arilo está opcionalmente sustituido en una o
5 más posiciones por halógeno.

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 $-C(O)-Z_1(R_6)$, $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ o $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$.

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

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

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque R_3 es $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente, es alquileo inferior, alquilideno inferior o $-NH-$; R_9 es hidrógeno o alquilo inferior; Z_3 está ausente, es $-NH-$, $-SO_2-$ o alquilo (en donde el alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi o carbonilalcoxi); y, R_{10} es arilo, cicloalquilo de C_3-C_{12} o heterociclilo cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, aminosulfonilo, alquilo inferior-aminosulfonilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo.

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

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

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

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

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

además porque R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente, es $-NH-$ o alquilo; y, R_{10} es arilo opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno.

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

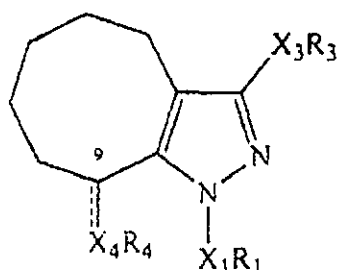
14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, caracterizado además porque la línea punteada entre la posición 9 y X_4R_4 está ausente; X_4 está ausente; y, R_4 es hidrógeno.

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

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

17.- Un compuesto de fórmula (Ia)

5



10

15

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

20

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

- hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, éster etílico del ácido 2-[(1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carbonil)-amino]-bíciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico, (1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, (1-
- 5 adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, N'-(2,4-dicloro-fenil)-hidrazida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-
- 10 3-carboxílico, [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, (9E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona, [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-
- 15 ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-
- ciclooctapirazol-3-carboxílico, (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del
- 20 ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico, o piperidin-1-ilamida del ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclooctapirazol-3-carboxílico.