



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-124150- -00000-0000

Fecha: 2014-06-09 16:34:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 10 / 11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-084123- -00006-0000

Fecha: 2014-06-09 16:34:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 10 / 11

LEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

CANFENOS ARILADOS NOVEDOSOS, PROCESOS PARA SU

54. TITULO _____

PREPARACION Y USOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE

HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM

DOMICILIO _____

JERUSALEM, ISRAEL

74. APODERADO _____

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 14-124150- -00000-0000

Fecha: 2014-06-09 16:34:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 10/11

AS. 128.389

**DIRECCIÓN DE N
CONVERSIÓN, DIVISIÓN**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-084123- -00006-0000

Fecha: 2014-06-09 16:34:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 10/11

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☒

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro

Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
IL	Hi -Tech Park, Givat-Ram, Edmond Safera Campus, 91390	Jerusalem
Dirección electrónica		No. Fax
		Número telefónico

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

80.410-337

57492

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

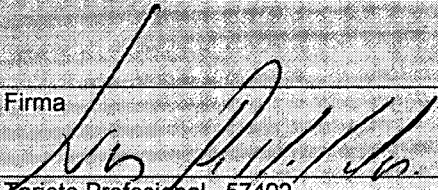
Dirección y domicilio		Ciudad
Calle 70 A #4-41		Bogotá, D.C.
Dirección electrónica		No. Fax
		742-2200
		Número telefónico
		744-2200

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite		
CONVERSIÓN	DIVISIÓN	FUSIÓN
Expediente:	Expediente:	Expediente:
	12.084.123	
De:	De:	De:
A:	A:	A:

5. Anexos	
Comprobante de pago No. <u>14-10283</u> <u>14-52633</u>	Fecha: <u>04-06-2014</u>

6. Anexos
☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.
☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.
☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división.
☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud.
☒ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO	
C.C 80.410.337	Tarjeta Profesional 57492

128389

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0010283

Bogotá D.C., Enero 29 de 2014 - 16:30:20

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650529541	29/01/2014	27.663.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	464.000.00	464.000.00
				\$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-124150- -00000-0000

Fecha: 2014-06-09 16:34:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 10 11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-084123- -00006-0000

Fecha: 2014-06-09 16:34:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 10 11

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 29 de 2014 - 16:30:26

128389

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0052633

Bogotá D.C., Mayo 19 de 2014 - 16:32:00

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	636824602	19/05/2014	26.013.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
8 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	248.000.00
				\$248.000.00

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-124150-00000-0000

Fecha: 2014-06-09 16:34:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 10 11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-084123-00006-0000

Fecha: 2014-06-09 16:34:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 10 11

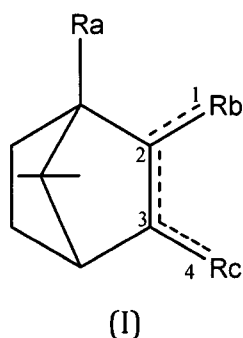
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 19 de 2014 - 16:32:07

REIVINDICACIONES DIVISIONAL

1. Un compuesto de la fórmula general (I):



en donde

1 --- 2, 2 --- 3, 3 --- 4 son cada uno por separado un enlace simple o doble;

R_a se selecciona de -C(=O)R_d, opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre -OH, -COOH, -NH₂, amino C₁-C₅, halógeno, fenilo, heteroarilo; en donde

R_d se selecciona del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₅ lineal o ramificado, alquino C₂-C₅ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado, -NR_eR_f;

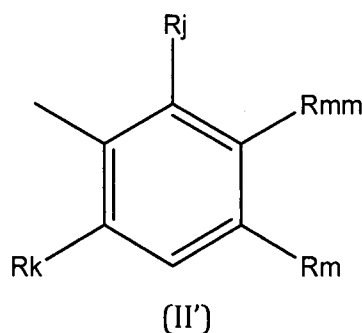
R_e y R_f se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado; y

un alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₅ lineal o ramificado, alquino C₂-C₅ lineal o ramificado, cada uno opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre -OH, -COOH, -NH₂, amino C₁-C₅, halógeno, fenilo, heteroarilo;

R_b y R_c se seleccionan independientemente entre -H, -OH, =O, =CR_gR_h, =NR_i, =S, anillo de arilo -C₅-C₁₅ sustituido por al menos un grupo seleccionado de un alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, amino, ácido alcoxi carboxílico C₁-C₁₂, -OH, -OC(=O)R_p y -C(=O)R_q; en donde

R_g, R_h, R_i, R_p y R_q se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado y -NH₂; y

siempre que al menos uno entre R_b y R_c sea dicho anillo de arilo $-C_5-C_{15}$ sustituido; en donde al menos uno de R_b y R_c es un grupo de fórmula (II'):

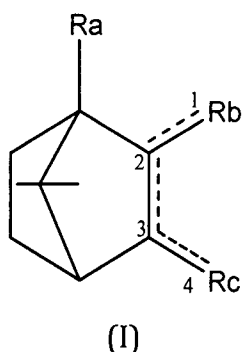


en donde R_j , R_k y R_{mm} se seleccionan cada uno independientemente entre H, y $-OR_n$ en donde R_n se selecciona entre H, $-COOR_t$, un alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado de $-COOH$, $-NH_2$, siempre que al menos uno entre R_j y R_k sea diferente de H; y R_m se selecciona entre un alquilo C_3-C_{12} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un alcoxi C_5-C_9 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un éter C_1-C_7 lineal o ramificado opcionalmente sustituido; y R_t se selecciona entre H, alquilo C_1-C_5 y $-NH_2$.

2. Un compuesto conforme a la reivindicación 1, en donde $2 \text{-----} 3$ es un enlace doble.
3. Un compuesto conforme a la reivindicación 1, en donde $2 \text{-----} 3$ es un enlace simple.
4. Un compuesto conforme a la reivindicación 3, en donde $1 \text{-----} 2$ es un enlace doble.
5. Un compuesto conforme a la reivindicación 3, en donde $3 \text{-----} 4$ es un enlace doble.
6. Un compuesto conforme a la reivindicación 3, en donde $1 \text{-----} 2$ es un enlace simple y $3 \text{-----} 4$ es un enlace simple.

7. Un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_a es $-C(=O)R_a$ opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre $-OH$, $-COOH$, $-NH_2$, amino C_1-C_5 , halógeno, fenilo, heteroarilo; y R_d se ajusta a la definición expresada anteriormente.
8. Un compuesto conforme a la reivindicación 1, en donde R_b es $=O$.
9. Un compuesto conforme a la reivindicación 1, en donde R_c es $=O$.
10. Un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para ser usado como un medicamento.
11. Un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para ser usado en el tratamiento de una enfermedad, desorden o condición seleccionada entre inflamación, dolor, alergias, enfermedades neurológicas o neurodegenerativas, enfermedades hepáticas, daño cerebral, cáncer, vascularización de la retina, endometritis, desórdenes relativos al apetito, síndrome metabólico, diabetes, aterosclerosis; desórdenes relativos a efectos anti-fibrinogénicos, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis y emesis, o cualquier combinación de las mismas.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
13. Uso de un compuesto de las reivindicaciones 1 a 9, para la manufactura de una composición fármacéutica, para el tratamiento de una condición seleccionada entre inflamación, dolor, alergias, enfermedades neurológicas o neurodegenerativas, enfermedades hepáticas, daño cerebral, cáncer, vascularización de la retina, endometritis, desórdenes relativos al apetito, síndrome metabólico, diabetes, aterosclerosis; desórdenes relativos a efectos anti-fibrinogénicos, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis y emesis, o cualquier combinación de las mismas.

14. Un compuesto de la fórmula general (I):



en donde

1 ----- 2, 2 ----- 3, 3 ----- 4 son cada uno por separado un enlace simple o doble;

R_a se selecciona entre -C(=O)R_d, opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre -OH, -COOH, -NH₂, amino C₁-C₅, halógeno, fenilo, heteroarilo; en donde

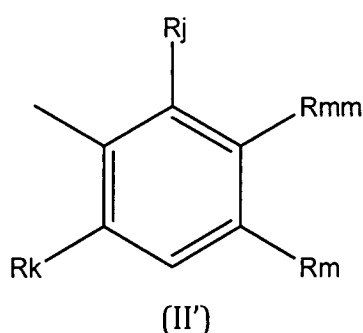
un alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₅ lineal o ramificado, alquino C₂-C₅ lineal o ramificado, cada uno opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre -OH, -COOH, -NH₂, amino C₁-C₅, halógeno, fenilo, heteroarilo;

R_b y R_c se seleccionan independientemente entre -H, -OH, =O, =CR_gR_h, =NR_i, =S, anillo de arilo -C₅-C₁₅ sustituido por al menos un grupo seleccionado entre un alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, amino, ácido alcoxi carboxílico C₁-C₁₂, -OH, -OC(=O)R_p y -C(=O)R_q; en donde

R_g, R_h, R_i, R_p y R_q se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado y -NH₂;

o R_a y R_b pueden formar un anillo junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos; anillo que puede ser un anillo de cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, cicloalqueno, cicloalquino, cicloheteroalquino;

siempre que al menos uno entre R_b y R_c sea dicho anillo de arilo -C₅-C₁₅ sustituido; en donde al menos uno de R_b y R_c es un grupo de fórmula (II'):



en donde R_j , R_k y R_{mm} se seleccionan cada uno independientemente entre H, y $-OR_n$ en donde R_n se selecciona entre H, $-COOR_t$, un alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado de $-COOH$, $-NH_2$, siempre que al menos uno entre R_j y R_k sea diferente de H; y R_m se selecciona entre un alquilo C_3-C_{12} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un alcoxi C_5-C_9 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un éter C_1-C_7 lineal o ramificado opcionalmente sustituido; y R_t se selecciona entre H, alquilo C_1-C_5 y $-NH_2$.

15. Un compuesto conforme a la reivindicación 14 para ser usado como un medicamento.

16. Un compuesto conforme a la reivindicación 14 para ser usado en el tratamiento de una enfermedad, desorden o condición seleccionada entre inflamación, dolor, alergias, enfermedades neurológicas o neurodegenerativas, enfermedades hepáticas, daño cerebral, cáncer, vascularización de la retina, endometritis, desórdenes relativos al apetito, síndrome metabólico, diabetes, aterosclerosis; desórdenes relativos a efectos anti-fibrinogénicos, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis y emesis, o cualquier combinación de las mismas.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16.

18. Uso de un compuesto de las reivindicaciones 14 a 16, para la manufactura de una composición fármacéutica, para el tratamiento de una condición seleccionada entre inflamación, dolor, alergias, enfermedades neurológicas o neurodegenerativas, enfermedades hepáticas, daño cerebral, cáncer, vascularización de la retina, endometritis, desórdenes relativos al apetito, síndrome metabólico, diabetes, aterosclerosis; desórdenes relativos a efectos anti-fibrinogénicos, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis y emesis, o cualquier combinación de las mismas.

	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: 14 / 6 / 9 / AAAA MM DD		Recorrido: 4
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14124150	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD ☒
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: El cd anexo contiene 3 archivos: 3 archivos en PDF, loscuales fueron procesados en el folio 10 Claudia G



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO7



No. 12-124150-00000-0000

Fecha: 2014-06-09 16:34:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 10 11PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-084123-00006-0000

Fecha: 2014-06-09 16:34:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 10 11

- ☐ Indicación que se solicita una patent
- ☐ Datos de identificación del solicitante
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

CANFENOS ARILADOS NOVEDOSOS, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y USOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a canfenos arilados, los procesos para su preparación y sus usos a los fines de la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones que se relacionan con la estimulación de los receptores CB2 o que se benefician de ella.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las siguientes publicaciones son relevantes para describir las innovaciones en el campo de la invención:

1. Arévalo-Martín A, García-Ovejero D, Gómez O, Rubio-Araiz A, Navarro-Galve B, Guaza C, Molina-Holgado E, Molina-Holgado F. CB2 cannabinoid receptors as an emerging target for demyelinating diseases: from neuroimmune interactions to cell replacement strategies. *Br J Pharmacol.* 153, 216-25 (2008).
2. Avraham Y, Israeli E, Gabbay E, Okun A, Zolotarev O, Silberman I, Ganzburg V, Dagon Y, Magen I, Vorobia L, Pappo O, Mechoulam R, Ilan Y, Berry EM. Endocannabinoids affect neurological and cognitive function in thioacetamide – induced hepatic encephalopathy. *Neurobiol. Disease*, 21, 237-245 (2006).
3. Ashton JC, Glass M. The cannabinoid CB2 receptor as a target for inflammation-dependent neurodegeneration. *Current Neuropharmacol.* 5, 73-80 (2007).
4. Ashton JC, Rahman RM, Nair SM, Sutherland BA, Glass M, Appleton I. Cerebral hypoxia-ischemia and middle cerebral artery occlusion induce expression of the cannabinoid CB2 receptor in the brain. *Neurosci Lett.* 412, 114-7 (2007).
5. Bartlett, PD, Knox, LH. *Org. Synth. Coll.* Vol. 5, 689 (1973).
6. Benito C, Tolón RM, Pazos MR, Núñez E, Castillo AI, Romero J. Cannabinoid CB2 receptors in human brain inflammation. *Brit. J. Pharmacol.* 153, 277-285 (2008).
7. Bilsland LG, Dick JR, Pryce G, Petrosino S, Di Marzo V, Baker D, Greensmith L. Increasing cannabinoid levels by pharmacological and genetic manipulation delay disease progression in SOD1 mice. *FASEB J.* 20, 1003-5 (2006).

8. Centonze D, Rossi S, Finazzi-Agrò A, Bernardi G, Maccarrone M. The (endo)cannabinoid system in multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 82, 171-86 (2007).
9. Chen Y, Constantini S, Trembovler V, Weinstock M and Shohami E. An experimental model of closed head injury in mice: pathophysiology, histopathology, and cognitive deficits, *J. Neurotrauma* 13, 557–568 (1996).
10. Dagon Y, Avraham Y, Ilan Y, Mechoulam R, Berry EM. Cannabinoids ameliorate cerebral disfunction following liver failure via AMP-activated protein kinase. *FASEB J.* 21, 2431-2441 (2007).
11. Docagne F, Mestre L, Loría F, Hernangómez M, Correa F, Guaza C. Therapeutic potential of CB2 targeting in multiple sclerosis. *Expert Opin Ther Targets.* 12, 185-95 (2008).
12. Dominianni SJ, Ryan, CW, DeArmitt CW. Synthesis of 5-(tert-alkyl)resorcinols. *J. Org. Chem.* 42, 344-346 (1977).
13. Fernandez-Ruiz J, Gonzalez S, Romero J, Ramos JA, Cannabinoids in neurodegeneration and neuroprotection. In R. Mechoulam (Ed.) "Cannabinoids as Therapeutics". Birkhauser, Basel, 2005, pp 79-109.
14. Fernández-Ruiz J, Pazos MR, García-Arencibia M, Sagredo O, Ramos JA. Role of CB2 receptors in neuroprotective effects of cannabinoids, *Mol Cell. Endocrin.* 286 (Suppl 1), S91-S96 (2008).
15. Hanus L, Breuer A, Tchilibon S, Shiloah S, Goldenberg DM, Horowitz M, Pertwee RG, Ross RA, Mechoulam R, Fride E. HU -308: A specific agonist for CB2, a peripheral cannabinoid receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. (US)*, 96, 14228-14233 (1999).
16. Hanus LO, Tchilibon S, Ponde DE, Breuer A, Fride E, Mechoulam R. Enantiomeric cannabidiol derivatives: Synthesis and binding to cannabinoid receptors. *Org. Biomol. Chem.* 3, 1116-1123 (2005).
17. Hertzog DL. Recent advances in the cannabinoids. *Expert Opin. Ther. Patents*, 14, 1435-1452 (2004).
18. Klegeris A, Bissonnette CJ, McGeer PL. Reduction of human monocytic cell neurotoxicity and cytokine secretion by ligands of the cannabinoid-type CB2 receptor *Br J Pharmacol.* 139, 775-86 (2003).
19. Kogan NM, Mechoulam R. The chemistry of endocannabinoids. *J. Endocrinol. Investig.* 29 (Suppl. 3) 3-14 (2006).
20. Kogan, NM, Mechoulam, R. Cannabinoids in health and disease. *Dialogues Clin. Neurosci.* 9, 413-430 (2007).

21. Lotersztajn S, Teixeira-Clerc F, Julien B, Deveau V, Ichigotani Y, Manin S, Tran-Van-Nhieu J, Karsak M, Zimmer A, Mallat A. CB2 receptors as new therapeutic targets for liver diseases. *Brit. J. Pharmacol.*, 153, 286-289 (2008).
22. McMurry JE, Scott WJ. A method for the regiospecific synthesis of enol triflates by enolate trapping. *Tetrahedron Lett.* 24, 979-982 (1983).
23. Mechoulam R, Braun P, Gaoni Y. Syntheses of Δ^1 -THC and related cannabinoids. *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 6159-6165 (1972).
24. Mechoulam R, Sumariwalla PF, Feldmann M, Galilly R. Cannabinoids in models of chronic inflammatory conditions. *Phytochem. Revs* 4, 11-18 (2005).
25. Ofek O, Karsak M, Leclerc N, Fogel M, Frenkel B, Wright K, Tam J, Attar-Namdar M, Kram V, Shohami E, Mechoulam R, Zimmer A, Bab I. Peripheral CB2 cannabinoid receptor regulates bone mass. *Proc. Natl. Acad. Sci., Proc. Natl. Acad. Sci. (US)* 103, 696-701 (2006).
26. Pacher P, Haskó G. Endocannabinoids and cannabinoid receptors in ischaemia-reperfusion injury and preconditioning. *Br J Pharmacol.* 153:252-62 (2008).
27. Palazuelos J, Aquado T, Egia A, Mechoulam R, Guzman M, Galve-Roperh I. Non-psychoactive CB2 cannabinoid agonists stimulate neural progenitor proliferation. *FASEB J.* 580, 4337-4345 (2006).
28. Palazuelos J, Davoust N, Julien B, Hatterer E, Aguado T, Mechoulam R, Benito C, Romero J, Silva A, Guzman M, Nataf S, Galve-Roperh I. The CB2 cannabinoid receptor controls myeloid progenitor trafficking. Involvement in the pathogenesis of an animal model of multiple sclerosis. *J Biol Chem.* 283, 13320-13329 (2008).
29. Steffens S, Mach F. Cannabinoid receptors in atherosclerosis. *Curr. Opinion Lipidology*, 17, 519-526, 2006.
30. Steffens S, Veillard NR, Arnaud C, Pelli G, Burger F, Staub C, Karsak M, Zimmer A, Frossard JL, Mach F. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice. *Nature* 434, 782-786 (2005).
31. Thoren S. 4 Isomeric α -hydroxybornanones. *Acta Chemica Scandinavica.* 24, 93-98 (1970).
32. van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, Stella N, Makriyannis A, Piomelli D, Davison JS, Marnett LJ, Di Marzo V, Pittman QJ, Patel KD, Sharkey KA. Identification and functional characterization of brain stem cannabinoid CB2 receptors. *Science*, 310, 329-332 (2005).

33. Yamamoto W, Mikami T, Iwamura H. Involvement of central cannabinoid CB2 receptor in reducing mechanical allodynia in a mouse model of neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol.* 583, 56-61 (2008).
34. Zhang M, Martin BR, Adler MW, Razdan RK, Ganea D, Tuma RF. Modulation of the balance between cannabinoid CB1 and CB2 receptor activation during cerebral ischemic/reperfusion injury. *Neurosci.* 152, 753-760 (2008).
35. Pertwee RG, Gibson TM, Stevenson LA, Ross RA, Banner WK, Saha B, Razdan RK and Martin BR. O-1057, a potent water-soluble cannabinoid receptor agonist with antinociceptive properties. *Br J Pharmacol.* 129, 1577–1584 (2000).
36. Shohami E, Gallily R, Mechoulam R, Bass R and Ben-Hur T. Cytokine production in the brain following closed head injury: dexamabinol _ HU-211/ is a novel TNF- α inhibitor and an effective neuroprotectant. *J. Neuroimmunol.* 72, 169–177 (1997).
37. Ross RA, Brockie HC, Stevenson LA, Murphy VL, Templeton F, Makriyannis A and Pertwee RG. Agonist-inverse agonist characterization at CB1 and CB2 cannabinoid receptors of L759633, L759656 and AM630. *Br J Pharmacol.* 126, 665-672 (1999).
38. Beni-Adani L, Gozes I, Cohen Y, Assaf Y, Steingart RA, Brenneman DE, Eizenberg O, Trembolter V and Shohami E. A peptide derived from activity-dependent neuroprotective protein (ADNP) ameliorates injury response in closed head injury in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 296, 57–63 (2001).

Hasta el momento se han caracterizado satisfactoriamente dos receptores cannabinoides – el receptor CB1, presente principalmente en el sistema nervioso central (SNC) (y en menor medida en la periferia) y el receptor CB2, considerado principalmente un receptor periférico. La estimulación natural del receptor CB1, producida por los cannabinoides endógenos, cuándo y dónde sea necesaria, es esencial para muchos de nuestros sistemas fisiológicos. Sin embargo, la administración exógena de agonistas CB1 (como el componente de la marihuana, el THC) puede producir efectos secundarios indeseables. Por lo tanto, los agonistas CB1, que actúan sobre el sistema nervioso central, tienen un valor terapéutico limitado (para una revisión reciente, véase *Kogan and Mechoulam, 2007*).

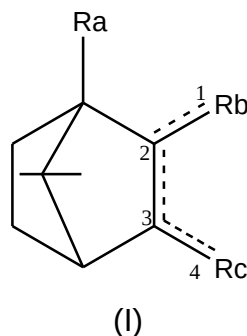
El receptor CB2 está presente en el SNC en niveles bajos, principalmente en las células gliales. Sin embargo, numerosos trastornos neurológicos han demostrado inducir la expresión de este receptor en el cerebro. Algunos de estos

trastornos son hipoxia-isquemia cerebral, oclusión de la arterial cerebral, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Huntington. También se demostró que la estimulación del receptor CB2 no está acompañada de efectos secundarios indeseables en el SNC u otros, tales como efectos psicoactivos significativos y/o perjudiciales, generalmente asociados con la estimulación del receptor CB1 (*Ashton and Glass, 2007*).

Se necesitan entonces estimulantes selectivos de receptores CB2 que puedan utilizarse para tratar enfermedades, trastornos o afecciones que se relacionan con la mencionada estimulación de los receptores CB2 o que se benefician de ella.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un componente de la fórmula general (I):



en donde

1 ----- 2, 2 ----- 3, 3 ----- 4 son, cada uno por separado, un enlace simple o doble;

R_a se selecciona entre un alquilo C_1 - C_5 lineal o ramificado, alquenilo C_2 - C_5 lineal o ramificado, alquinilo C_2 - C_5 lineal o ramificado y $-C(=O)R_d$, cada uno de ellos opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre $-OH$, $-COOH$, $-NH_2$, amino C_1 - C_5 , halógeno, fenilo, heteroarilo; en donde

R_d se selecciona entre un grupo compuesto por $-H$, $-OH$, alquilo C_1 - C_5 lineal o ramificado, alquenilo C_2 - C_5 lineal o ramificado, alquinilo C_2 - C_5 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_5 lineal o ramificado, $-NR_eR_f$;

R_e y R_f son seleccionados independientemente entre H y alquilo C_1 - C_5 lineal o ramificado; y

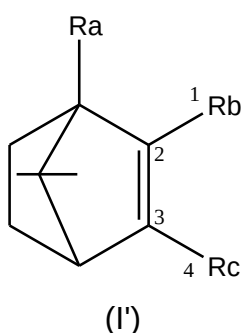
R_b y R_c son seleccionados independientemente entre $-H$, $-OH$, $=O$, $=CR_gR_h$, $=NR_i$, $=S$, anillo de arilo $-C_5$ - C_{15} sustituido por al menos un grupo seleccionado entre un alquilo C_1 - C_{12} lineal o ramificado, alquenilo C_2 - C_{12} , alquinilo C_2 - C_{12} , alcoxi C_1 - C_{12} , amino, ácido alcoxi carboxílico C_1 - C_{12} , $-OH$, $-OC(=O)R_p$ y $-C(=O)R_q$; en donde

R_g , R_h , R_i , R_p y R_q son seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1 - C_5 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_5 lineal o ramificado y NH_2 ; y

siempre que por lo menos uno entre R_b y R_c sea dicho anillo de arilo $-C_5$ - C_{15} sustituido.

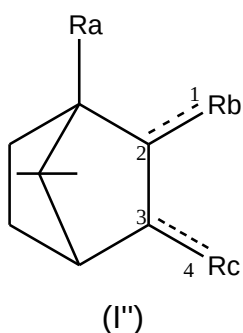
En algunas realizaciones de la invención, al menos uno de los enlaces $1 \text{-----} 2$, $2 \text{-----} 3$, $3 \text{-----} 4$ es un enlace doble.

En una realización de la presente invención, $2 \text{-----} 3$ del compuesto de la fórmula (I) es un enlace doble. Por consiguiente, un compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (I'):



en donde los sustituyentes R_a , R_b y R_c son los definidos anteriormente.

En otra realización de la presente invención, $2 \text{-----} 3$ de un compuesto de la fórmula (I) es un enlace simple. Por consiguiente, un compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (I''):



en donde los sustituyentes R_a , R_b y R_c son los definidos anteriormente.

En una realización, $1 \text{-----} 2$ es un enlace doble. De acuerdo con esta realización, $2 \text{-----} 3$ es un enlace simple y $3 \text{-----} 4$ puede ser tanto un enlace simple como uno doble.

En otra realización, $3 \text{-----} 4$ es un enlace doble. De acuerdo con esta realización, $2 \text{-----} 3$ es un enlace simple y $1 \text{-----} 2$ puede ser tanto un enlace simple como uno doble.

En otra realización, $1 \text{-----} 2$ es un enlace simple y $3 \text{-----} 4$ es un enlace simple.

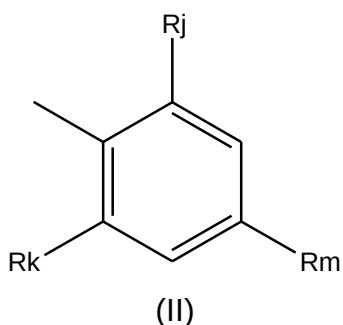
En otra realización de la invención, por lo menos uno entre R_b y R_c es un anillo de fenilo sustituido por al menos dos sustituyentes seleccionados entre un alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado, alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , ácido alcoxi carboxílico C_1-C_{12} , $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)(\text{alquilo } C_1-C_5)$, $-C(=O)(\text{alcoxi } C_1-C_5)$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_1-C_5)$. Así, en una realización, R_b es un anillo de fenilo sustituido por al menos dos sustituyentes seleccionados entre un alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado, alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , amino, ácido alcoxi carboxílico C_1-C_{12} , $-COOH$, $-CONH_2$, $-C(=O)(\text{alquilo } C_1-C_5)$, $-C(=O)(\text{alcoxi } C_1-C_5)$, $-OCOH$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_1-C_5)$ y R_c se selecciona entre $-H$, $-OH$, $=O$, $=CR_gR_h$, $=NR_i$, $=S$, anillo de arilo $-C_5-C_{15}$ sustituido por al menos un grupo seleccionado entre un alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado, alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , amino, ácido alcoxi carboxílico C_1-C_{12} , $-OC(=O)R_p$ y $-C(=O)R_q$; en donde R_g , R_h , R_i , R_p y R_q son seleccionados cada uno por separado de H , alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_5 lineal o ramificado y NH_2 . En otra realización, R_c es un anillo de fenilo sustituido por al menos dos sustituyentes seleccionados entre un alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado, alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , $-COOH$, $-CONH_2$, $-C(=O)(\text{alquilo } C_1-C_5)$, $-C(=O)(\text{alcoxi } C_1-C_5)$, $-OCOH$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_1-C_5)$ y R_b se selecciona entre $-H$, $-OH$, $=O$, $=CR_gR_h$, $=NR_i$, $=S$, anillo de arilo $-C_5-C_{15}$ sustituido por al menos un grupo seleccionado entre un alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado, alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , amino, ácido alcoxi carboxílico C_1-C_{12} , $-OC(=O)R_p$ y $-C(=O)R_q$; en donde R_g , R_h , R_i , R_p y R_q son seleccionados independientemente entre H , alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_5 lineal o ramificado y $-NH_2$.

En otra realización de la invención, por lo menos uno entre R_b y R_c es un anillo de fenilo sustituido por al menos tres sustituyentes seleccionados entre un alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado, alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)(\text{alquilo } C_1-C_5)$, $-C(=O)(\text{alcoxi } C_1-C_5)$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_1-C_5)$.

En algunas realizaciones de la invención, cuando todos los enlaces 1 ----- 2, 2 ----- 3, 3 ----- 4 representan un enlace simple, al menos uno entre R_b y R_c es un anillo de arilo $-C_5-C_{15}$ sustituido por al menos dos sustituyentes seleccionados entre un alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado, alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , amino, ácido alcoxi carboxílico C_1-C_{12} , $-OC(=O)R_p$ y $-C(=O)R_q$; en donde R_g , R_h , R_i , R_p y R_q son seleccionados independientemente entre H , alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_5 lineal o ramificado y NH_2 .

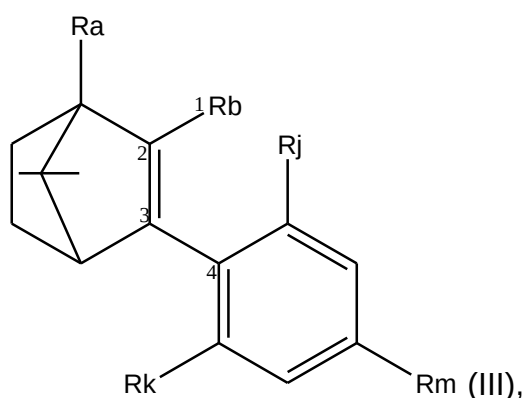
En otras realizaciones de la invención, cuando todos los enlaces $1 \text{-----} 2$, $2 \text{-----} 3$, $3 \text{-----} 4$ representan un enlace simple, al menos uno entre R_b y R_c es un anillo de arilo $-C_5-C_{15}$ sustituido por al menos tres sustituyentes seleccionados entre un alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado, alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , alcoxio C_1-C_{12} , amino, ácido alcoxio carboxílico C_1-C_{12} , $-OC(=O)R_p$ y $-C(=O)R_q$; en donde R_g , R_h , R_i , R_p y R_q son seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alcoxio C_1-C_5 lineal o ramificado y NH_2 .

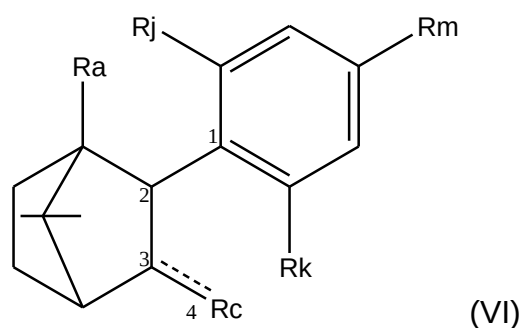
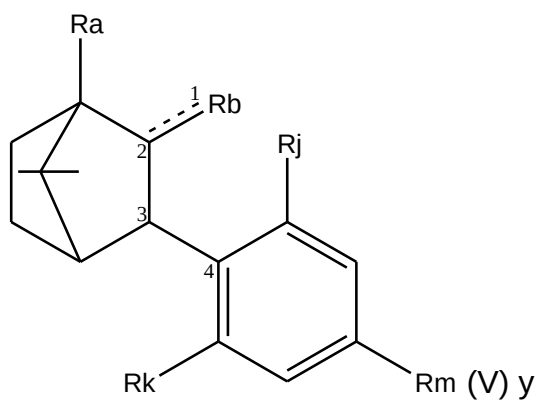
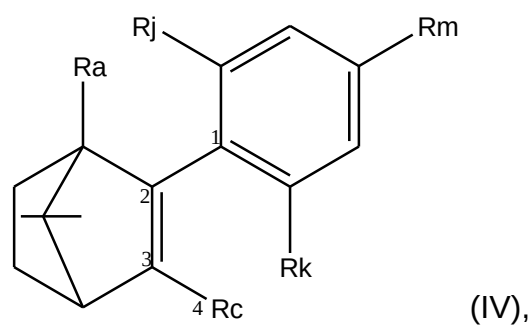
En otra realización de la presente invención, al menos uno entre R_b y R_c es un grupo de la fórmula (II):



en donde R_j y R_k son seleccionados independientemente entre H, y $-OR_n$ en donde R_n se selecciona entre H, $-COOR_t$, un alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado sustituido opcionalmente por al menos un grupo seleccionado entre $-COOH$, $-NH_2$, siempre que al menos uno entre R_j y R_k sea distinto a H; y R_m se selecciona entre un alquilo C_6-C_{12} lineal o ramificado, un alcoxio C_5-C_9 lineal o ramificado, un éter C_1-C_7 lineal o ramificado; cada uno opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre $-COOH$, $-NH_2$; y R_t se selecciona entre H, alquilo C_1-C_5 y $-NH_2$.

Así, un compuesto de la invención puede ser un compuesto de cualquiera de las fórmulas (III), (IV), (V) o (VI):

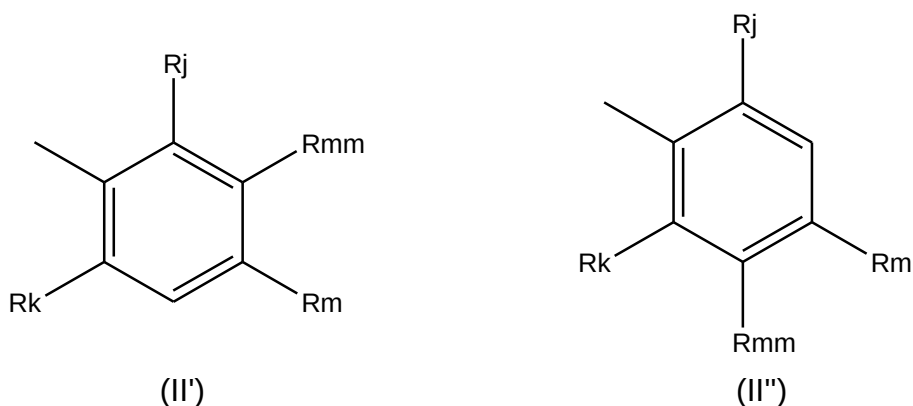




en donde R_j y R_k son cada uno por separado H o $-OR_n$ en donde R_n se selecciona entre H, $-COOR_t$, un alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado sustituido opcionalmente por al menos un grupo seleccionado entre $-COOH$, $-NH_2$, siempre que al menos uno entre R_j y R_k sea distinto a H; y R_m es un alquilo C_6-C_{12} lineal o ramificado y R_t se selecciona entre H, alquilo C_1-C_5 y $-NH_2$.

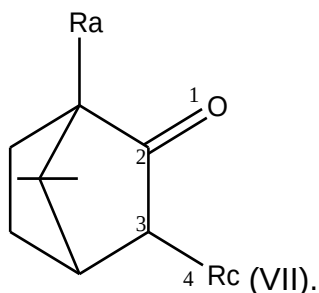
En otra realización de la presente invención, R_a se selecciona entre un alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado y $-C(=O)R_d$, cada uno opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre $-OH$, $-COOH$, $-NH_2$, amino C_1-C_5 , halógeno, fenilo, heteroarilo y R_d se ajusta a la definición expresada anteriormente.

En otra realización de la presente invención, al menos uno entre R_b y R_c es un grupo de la fórmula (II') o (II''):

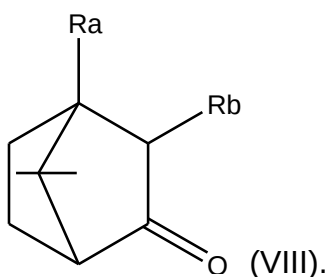


en donde R_j, R_k y R_{mm} son seleccionados independientemente entre H y –OR_n en donde R_n se selecciona entre H, –COOR_t, un alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado sustituido opcionalmente por al menos un grupo seleccionado entre –COOH, –NH₂, siempre que al menos uno entre R_j y R_k sea distinto a H; y R_m se selecciona entre un alquilo C₃-C₁₂ lineal o ramificado sustituido opcionalmente, un alcoxi C₅-C₉ lineal o ramificado sustituido opcionalmente, un éter C₁-C₇ lineal o ramificado sustituido opcionalmente; y R_t se selecciona entre H, alquilo C₁-C₅ y –NH₂.

En otra realización de un compuesto de la fórmula (I), cuando 2-----3 es un enlace simple, R_b y R_c son seleccionados independientemente entre –H, –OH, =O, =CR_gR_h, =NR_i, =S, anillo de arilo –C₅-C₁₅ sustituido por al menos dos sustituyentes seleccionados entre un alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, amino, –OC(=O)R_p y –C(=O)R_q; en donde R_g, R_h, R_i, R_p y R_q son seleccionados independientemente entre H, alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado y –NH₂; y siempre que al menos uno entre R_b y R_c sea dicho anillo de arilo –C₅-C₁₅ sustituido. En otra realización, dicho R_b es =O y, por lo tanto, un compuesto de la invención puede ser un compuesto de la fórmula (VII), en donde R_c es dicho anillo de arilo –C₅-C₁₅ sustituido:



En otra realización, R_c es =O y, por lo tanto, un compuesto de la invención puede ser un compuesto de la fórmula (VIII), en donde R_b es dicho anillo de arilo –C₅-C₁₅ sustituido:

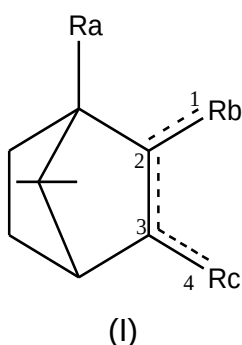


En una realización, un compuesto de la invención se selecciona entre la siguiente lista:

- 2-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenilo)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-carboxilato de metilo;
- 2-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-carboxilato de metilo;
- 2-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-eno;
- (2-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-il)metanol;
- (2-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-ene-1-il)metanol;
- ácido 2-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-carboxílico;
- ácido 2-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-carboxílico;
- 3-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-eno;
- 3-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
- 3-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ona;
- 3-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol;
- 3-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol;
- (3-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-il)metanol;
- ácido 3-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-carboxílico;
- 3-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-carboxilato de metilo;

- (3-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-il)metanol;
- ácido 3-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-carboxílico;
- 5-(2-metiloctan-2-il)-2-(4,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)benceno-1,3-diol;
- 2-(4-hidroximetil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-5-(2-metiloctan-2-il)benceno-1,3-diol;
- ácido 3-(2,6-dihidroxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-carboxílico;
- 2-(4-hidroximetil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-5-(2-metiloctan-2-il)benceno-1,3-diol;
- 5-(2-metiloctan-2-il)-2-(4,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il)benceno-1,3-diol; y
- ácido 3-(2,6-dihidroxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico.

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula general (I):



en donde

1 ----- 2, 2 ----- 3, 3 ----- 4 son, cada uno por separado, un enlace simple o doble;

R_a se selecciona entre un alquilo C_1 - C_5 lineal o ramificado, alqueno C_2 - C_5 lineal o ramificado, alquino C_2 - C_5 lineal o ramificado y $-C(=O)R_d$, cada uno de ellos opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre $-OH$, $-COOH$, $-NH_2$, amino C_1 - C_5 , halógeno, fenilo, heteroarilo; en donde

R_d se selecciona entre un grupo compuesto por $-H$, $-OH$, alquilo C_1 - C_5 lineal o ramificado, alqueno C_2 - C_5 lineal o ramificado, alquino C_2 - C_5 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_5 lineal o ramificado, $-NR_eR_f$;

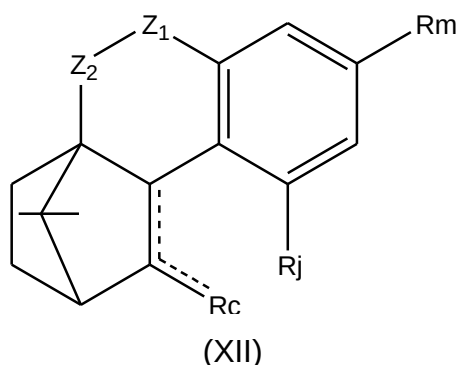
R_e y R_f son seleccionados independientemente entre H y alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado; y

R_b y R_c son seleccionados independientemente entre -H, -OH, =O, $=CR_gR_h$, $=NR_i$, =S, anillo de arilo $-C_5-C_{15}$ sustituido por al menos un grupo seleccionado entre un alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado, alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , amino, ácido alcoxi carboxílico C_1-C_{12} , -OH, $-OC(=O)R_p$ y $-C(=O)R_q$; en donde R_g , R_h , R_i , R_p y R_q son seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_5 lineal o ramificado y $-NH_2$

o R_a y R_b pueden formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos; dicho anillo puede ser un anillo de cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, cicloalqueno, cicloalquino, cicloheteroalquino; en algunas realizaciones dicho anillo es un anillo de 6 a 12 miembros;

siempre que por lo menos uno entre R_b y R_c sea dicho anillo de arilo $-C_5-C_{15}$ sustituido.

En algunas realizaciones, un componente de la invención tiene la fórmula general (XII):



en donde ----- es un enlace simple o doble;

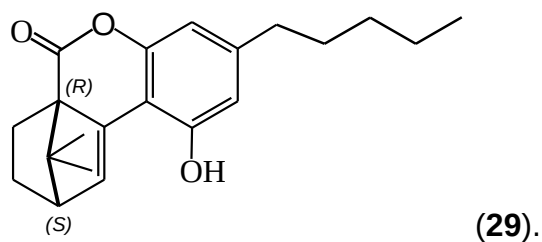
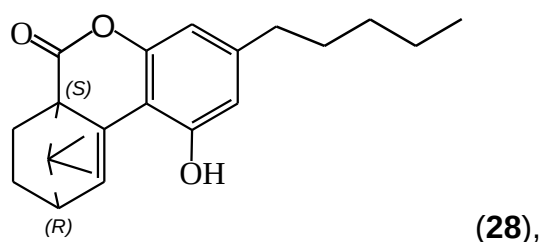
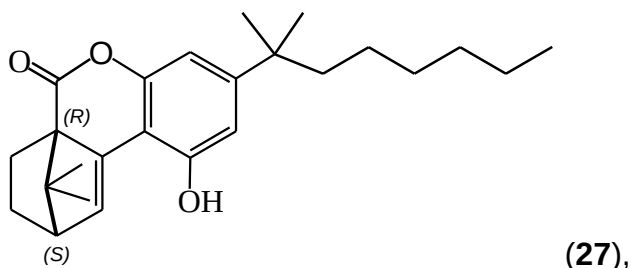
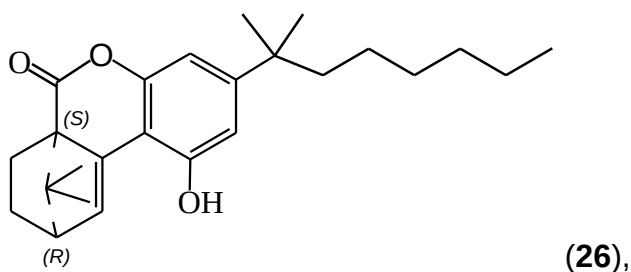
R_c se selecciona entre -H, -OH, =O, $=CR_gR_h$, $=NR_i$, =S, anillo de arilo $-C_5-C_{15}$ sustituido por al menos un grupo seleccionado entre un alquilo C_1-C_{12} lineal o ramificado, alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , amino, ácido alcoxi carboxílico C_1-C_{12} , $-OC(=O)R_p$ y $-C(=O)R_q$; en donde R_g , R_h , R_i , R_p y R_q son seleccionados independientemente entre H, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_5 lineal o ramificado y $-NH_2$

R_j se selecciona entre H, y $-OR_n$ en donde R_n se selecciona entre H, $-COOR_t$, un alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado sustituido opcionalmente por al menos un grupo seleccionado entre $-COOH$, $-NH_2$; y R_t se selecciona entre H, alquilo C_1-C_5 y $-NH_2$;

R_m se selecciona entre un alquilo C_6 - C_{12} lineal o ramificado, un alcoxi C_5 - C_9 lineal o ramificado, un éter C_1 - C_7 lineal o modificado; cada uno sustituido opcionalmente por al menos un grupo seleccionado entre $-COOH$, $-NH_2$;

Z_1 y Z_2 se seleccionan independientemente entre $-O-$, alquileo C_1 - C_5 -lineal o ramificado, $-S-$, $-C(=O)-$ y $-C(=S)-$.

En otras realizaciones, un compuesto de la invención puede seleccionarse de un grupo consistente en:



Tal como se expresa en el presente instrumento, el término “*alquilo*” se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que posee de 1 a 5 átomos de carbono, o de 1 a 7 átomos de carbono, o de 5 a 9 átomos de carbono, o de 6 a 12 átomos de carbono. Ejemplos de “*alquilo*” en el presente instrumento son, a modo enunciativo pero no limitativo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, n-pentilo, isobutilo, isopropilo, terc-butilo y similares.

Tal como se expresa en el presente instrumento, el término “*alquileo*”

representa un grupo de hidrocarburos lineales o ramificados que posee de 2 a 5 o de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace doble. Ejemplos de dichos grupos incluyen, a título enunciativo pero no limitativo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1,3-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo y similares.

Tal como se expresa en el presente instrumento, el término “*alquinilo*” representa un grupo de hidrocarburos lineales o ramificados que posee de 2 a 5 o de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace triple. Ejemplos de dichos grupos incluyen, a título enunciativo pero no limitativo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo y similares.

Tal como se expresa en el presente instrumento, el término “*arilo*” se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o multicíclicos que contienen de 5 a 15 átomos de carbono. Los grupos de arilo incluyen, sin limitarse a ellos, grupos tales como fluorenilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido y naftilo sustituido o no sustituido. Cuando se hace referencia a dicho arilo sustituido, la sustitución puede realizarse en cualquier posición del anillo que no sea el punto de unión con el otro sistema de anillo de un compuesto de la invención. Por lo tanto, puede sustituirse cualquier átomo de hidrógeno en el anillo de arilo con un sustituyente definido por la invención. En las realizaciones donde el arilo es un anillo de fenilo, dicha sustitución puede realizarse en la posición *meta*- y/o *orto*- y/o *para*- respecto del punto de unión.

Tal como se expresa en el presente instrumento, el término “*heteroarilo*” se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o multicíclicos que contienen, en determinadas realizaciones, aproximadamente de 5 a 15 miembros donde uno o más, en una realización de 1 a 3, de los átomos del sistema de anillos es un heteroátomo, es decir, un elemento distinto al carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heteroarilo puede opcionalmente fusionarse con un anillo de benceno. Los grupos heteroarilos incluyen, sin limitarse a ellos, furilo, imidazolilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

Tal como se expresa en el presente instrumento, el término “*ácido alcoxi carboxílico C₁-C₁₂*” se refiere a un radical –O-(alquileo C₁-C₁₂)-COOH.

Tal como se expresa en el presente instrumento, el término “*alquileo*” se refiere a un grupo hidrocarburo saturado, bivalente, ramificado o lineal que posee de 1 a 5 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquileo C₁₋₅ incluyen, sin

limitarse a ellos, metileno, etileno, 1,2-propileno, 1,3-propileno, butileno, isobutilideno, pentileno, hexileno y similares.

Tal como se expresa en el presente instrumento, se entiende que el término “éster” abarca un grupo -COOR en donde R es un alquilo según lo definido anteriormente.

Tal como se expresa en el presente instrumento, el término “éter” se refiere a un grupo -R'OR , en donde R' es un grupo alquileo $\text{C}_1\text{-C}_7$ lineal o ramificado y R es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$ lineal o ramificado.

Tal como se expresa en el presente instrumento, el término “alcoxi” se refiere a un grupo RO- , en donde R es un alquilo según lo definido anteriormente.

Tal como se expresa en el presente instrumento, el término “amido $\text{C}_1\text{-C}_7$ ” se refiere a un grupo amido monoalquilo (-CONHR) o amido dialquilo (-CONRR'), en donde R y R' son cada uno por separado un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$ lineal o ramificado.

Tal como se expresa en el presente instrumento, el término “amino $\text{C}_1\text{-C}_5$ ” se refiere a un grupo -NHR o -NRR' , en donde R y R' son cada uno por separado un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ lineal o ramificado.

Tal como se expresa en el presente instrumento, el término “sustituido *opcionalmente*” significa que los grupos en cuestión son sustituidos o no con uno o más sustituyentes, tales como aquellos especificados anteriormente y fenilo, fenilo sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno (-F , -Cl , -Br , -I), -COOH , -NH_2 , -NHR y -NRR' , en donde R y R' son cada uno por separado un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ lineal o ramificado. Cuando los grupos son sustituido con más de un sustituyente, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y la sustitución puede ocurrir en cualquier posición del grupo sustituido (por ejemplo, en el extremo de la cadena, en el medio o en ambas posiciones).

El término “cicloalquilo” se refiere a un anillo cíclico que posee de 6 a 12 átomos de carbono conectados únicamente por medio de un enlace simple.

El término “cicloalquenilo” se refiere a un anillo cíclico que posee de 6 a 12 átomos de carbono conectados por medio de al menos un enlace doble.

El término “cicloalquinilo” se refiere a un anillo cíclico que posee de 6 a 12 átomos de carbono conectados por medio de al menos un enlace triple.

El término “cicloheteroalquilo” se refiere a un anillo cíclico que posee de 6 a 12 átomos de carbono conectados únicamente por medio de un enlace simple, en donde al menos un átomo de carbono se reemplaza con un heteroátomo seleccionado entre N, O, S.

El término “*cicloheteroalquénilo*” se refiere a un anillo cíclico que posee de 6 a 12 átomos de carbono conectados por medio de al menos un enlace doble, en donde al menos un átomo de carbono se reemplaza con un heteroátomo seleccionado entre N, O, S.

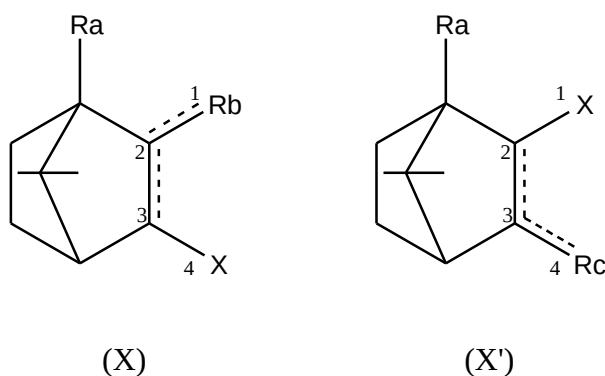
El término “*cicloheteroalquinilo*” se refiere a un anillo cíclico que posee de 6 a 12 átomos de carbono conectados por medio de al menos un enlace triple, en donde al menos un átomo de carbono se reemplaza con un heteroátomo seleccionado entre N, O, S.

Una persona capacitada en la técnica aprecia que ciertos compuestos de la invención pueden poseer al menos un átomo de carbono estereogénico. Por consiguiente, cabe señalar que la presente invención abarca todos los posibles estereoisómeros de dichos compuestos, incluidas todas sus posibles combinaciones (por ejemplo, combinaciones racémicas, combinaciones diastereoméricas, combinaciones no racémicas, etc.). Se observa también que los compuestos de la invención pueden poseer un enlace doble. Por consiguiente, la presente invención abarca todo estereoisómero (estereoisómeros *cis*, *trans*, *E* o *Z*) de dichos compuestos, incluidas todas sus combinaciones.

La invención además proporciona los procesos para la preparación de los compuestos de la invención.

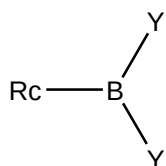
En un aspecto, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I), según lo definido anteriormente, y dicho proceso comprende:

- (a) proporcionar un compuesto que posee la fórmula general (X) o (X'):

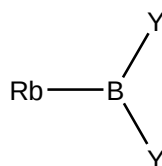


en donde R_a , R_b y R_c tienen el mismo significado otorgado anteriormente; X es un haluro, pseudohaluroo grupo funcional saliente (por ejemplo, $-OTf$ y grupos funcionales similares que pueden quitarse fácilmente tras la reacción de acoplamiento); y $1 \text{-----} 2$, $2 \text{-----} 3$, $3 \text{-----} 4$ son, cada uno por separado, un enlace simple o doble;

- (b)** hacer reaccionar un compuesto (X) o (X') con un compuesto que posee la fórmula general (XI) o (XI') respectivamente:



(XI')



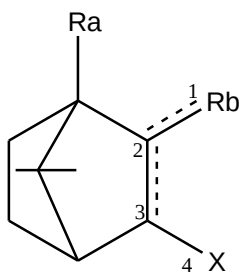
(XI)

en donde cada Y se selecciona entre OH y alcoxi C₁-C₅ o ambos y puede formar un anillo cíclico de dialcoxi junto con el átomo de boro al que están unidos,

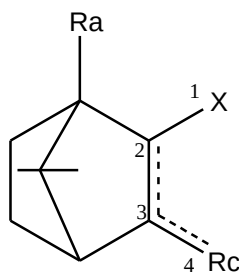
en presencia de un catalizador; obteniendo, de este modo, un compuesto de la fórmula (I).

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I), según lo definido anteriormente, y dicho proceso comprende:

- (a)** proporcionar un compuesto que posee la fórmula general (X) o (X'):



(X)



(X')

en donde R_a, R_b y R_c tienen el mismo significado otorgado anteriormente; X es un haluro, pseudohaluro o grupo funcional saliente (por ejemplo, -OTf y grupos funcionales similares que pueden quitarse fácilmente tras la reacción de acoplamiento); y 1-----2, 2-----3, 3-----4 son, cada uno por separado, un enlace simple o doble;

- (b)** acoplar un compuesto (X) o (X') con R_c-H o R_b-H respectivamente; obteniendo, de este modo, un compuesto de la fórmula (I). En algunas realizaciones, dicho proceso de acoplamiento es un proceso de *intercambio halógeno-metal*, tal como se detalla a continuación.

Dichos procesos comprenden, por ejemplo, las siguientes reacciones de *acoplamiento cruzado de Suzuki*:

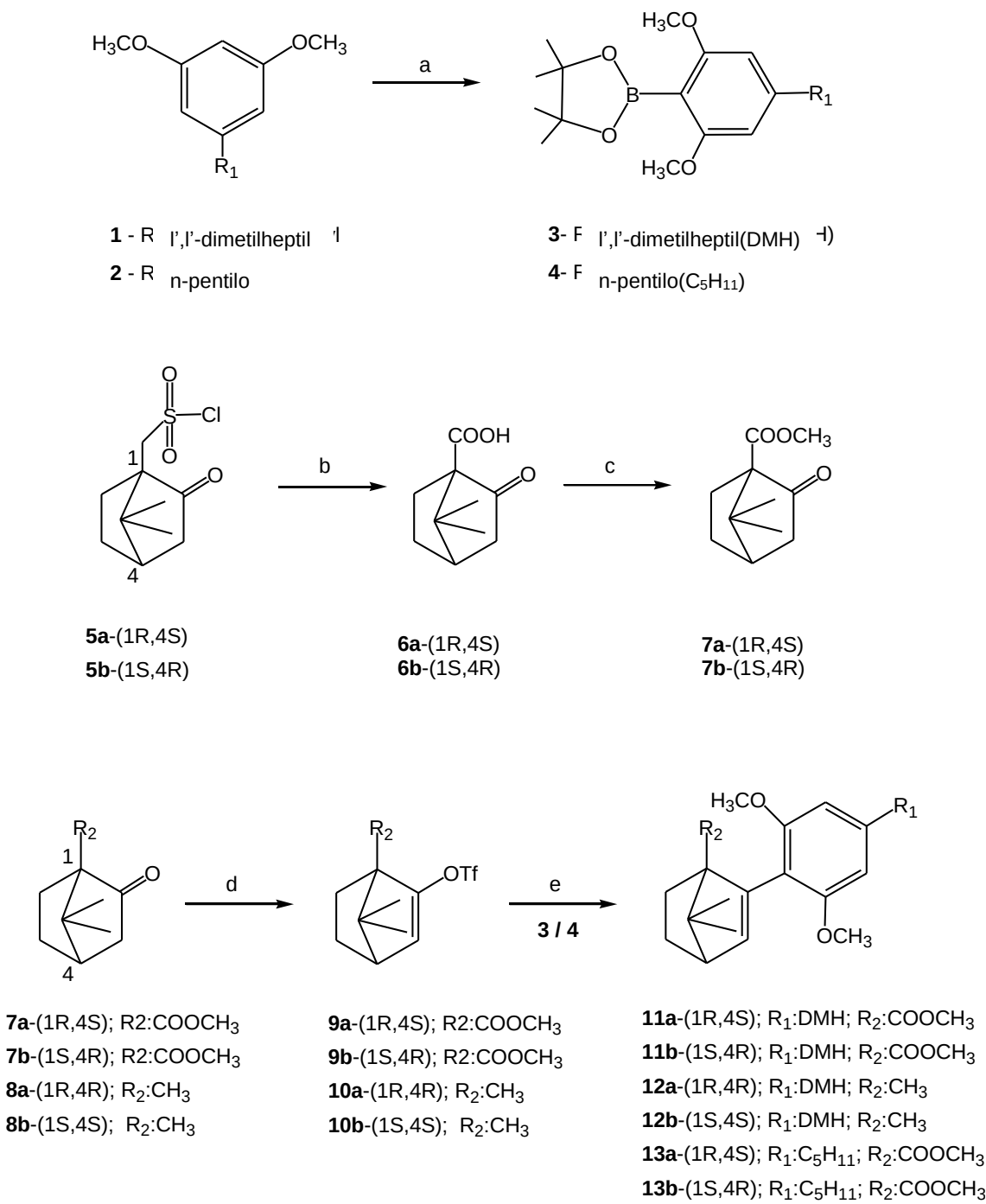
1. Metilación de ($\pm$) ácido cetopínico con yoduro de metilo y carbonato de potasio en dimetilformamida , obteniendo de este modo ($\pm$) cetopinato de metilo;
2. Enolización de ($\pm$) alcanfor/($\pm$) epialcanfor/($\pm$) cetopinato de metilo por diisopropilamida de litio y el agregado de fenil-triflimida en tetrahidrofurano para lograr el ($\pm$) triflato de vinilo correspondiente;
3. Litiación de 2,6-dimetil éter-4-alquil resorcinol por n-butil litio y formación de éster arilborónico usando borato isopropílico de pinacol en tetrahidrofurano;
4. Reacción de acoplamiento cruzado entre éster arilborónico y ($\pm$) triflato de vinilo catalizada por tetraquis-paladio trifenil fosfina en presencia de fluoruro de amonio terc-butilo en tetrahidrofurano para obtener el ($\pm$) bornano arilado correspondiente;
5. Reducción de ($\pm$) cetopinato de metilo arilado por hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano para lograr el alcohol correspondiente;
6. Hidrólisis de ($\pm$) cetopinato de metilo arilado por hidróxido de litio en metanol/agua para obtener el ácido correspondiente.

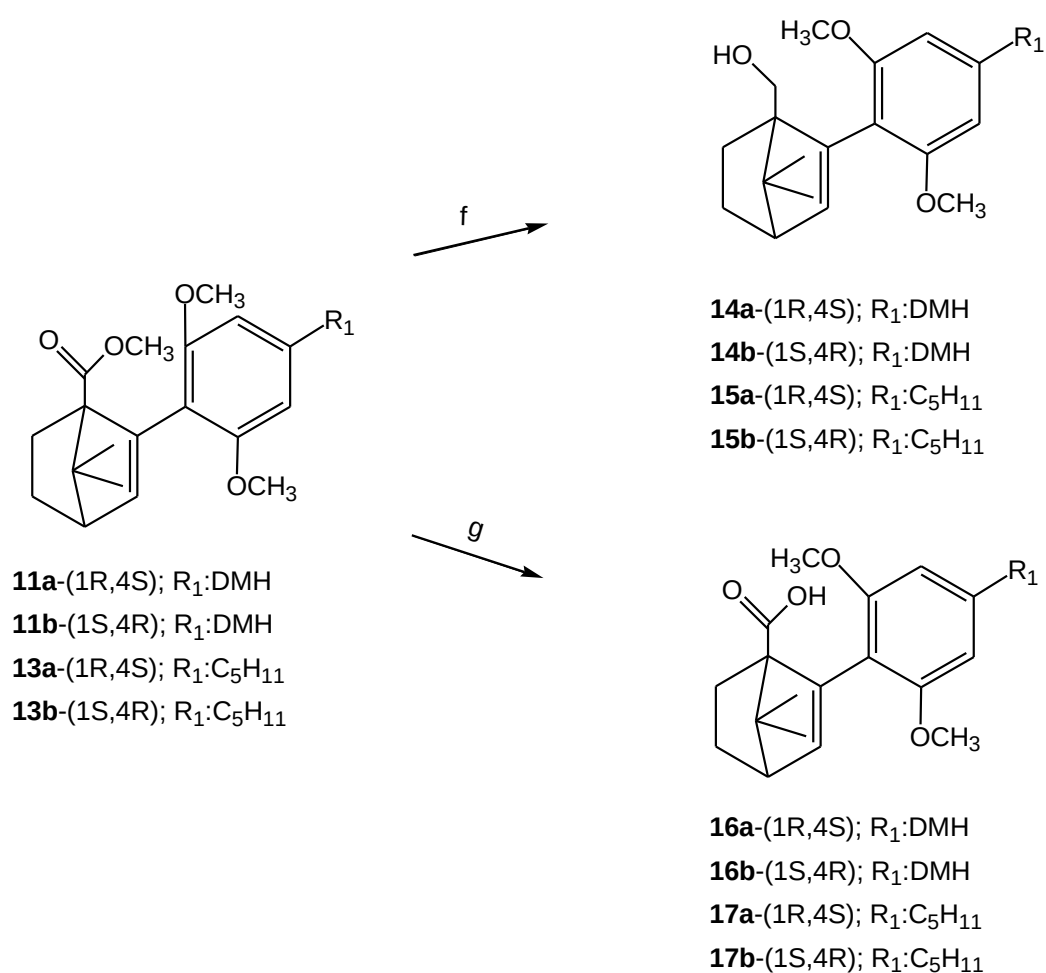
Otro proceso alternativo para la fabricación de los compuestos de la invención comprende los siguientes procesos de *intercambio halógeno-metal*:

1. Litiación por n-butilo litio y metalación con yoduro de cobre de la reacción de acoplamiento estimulada por 2,6-dimetil éter-4-alquil resorcinol con (+) 3-bromoalcanfor en dietil-éter y dimetilsulfóxido para obtener el alcanfor arilado correspondiente.
2. Reducción de carbonilo alcanforado por hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano para lograr el alcohol correspondiente.

Los Esquemas 1 y 2 describen ejemplos de procesos sintéticos para la fabricación de compuestos de la invención.

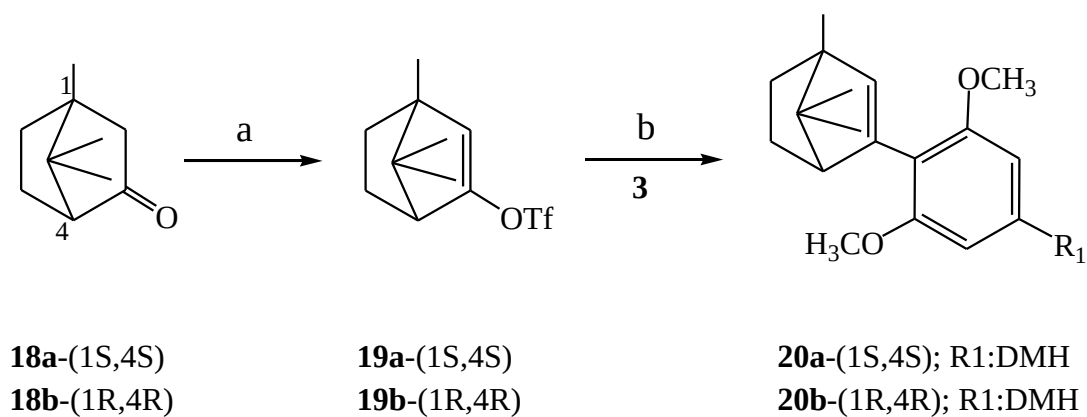
Esquema 1^a. Reacción de acoplamiento cruzado en la posición **C2** del grupo alcanfor.

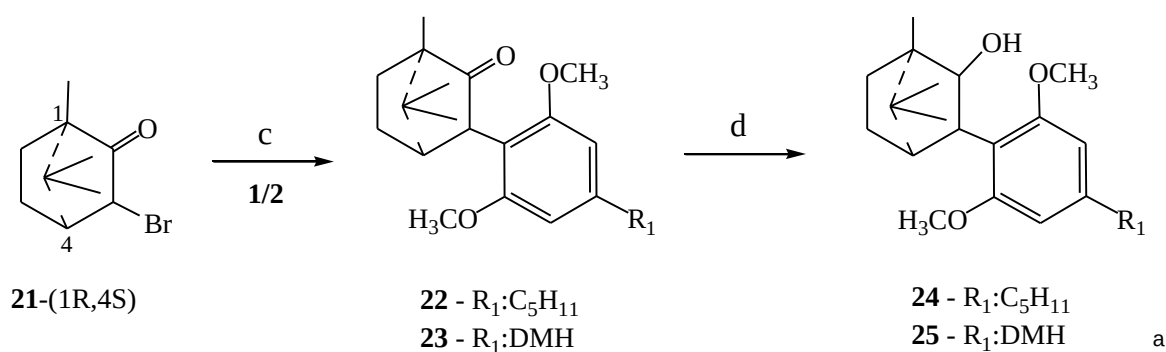




^a Reactivos y condiciones: (a) n-BuLi, THF, 0°C, PINBOP, -78°C. (b) Na₂CO₃, H₂O, KMnO₄, reflujo. (c) K₂CO₃, DMF, MeI, t.a. (d) LDA, THF, -78°C, fenil-triflimida, 0°C a t.a. (e) Pd(PPh₃)₄, t-BuNF, THF, reflujo. (f) LiAlH₄, THF, 0° a t.a. (g) LiOH, MeOH/H₂O 3:1, 200°C.

Esquema 2^a. Reacciones de acoplamiento cruzado sustituidas en la posición **C3** del grupo alcanfor.





Reactivos y condiciones: (a) LDA, THF, -78°C, fenil-triflimida, 0°C a t.a. (b) Pd(PPh₃)₄, t-BuNF, THF, reflujo. (c) n-BuLi, dietil-éter, 0°C a r.t., CuI, dietil-éter/DMSO. (d) LiAlH₄, dietil-éter, 0°C a reflujo.

En otra realización, un compuesto de la invención es capaz de estimular un receptor CB.

Se entiende que el término “receptor CB” abarca un receptor cannabinoide acoplado a proteínas G, definido por su capacidad de unirse a los cannabinoides y/o endocannabinoides. En una realización, dicho receptor es un receptor CB2 (receptor cannabinoide Tipo 2). En otra realización, la mencionada estimulación de un receptor CB2 se relaciona con el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección.

Cuando se hace referencia a la “estimulación” de una composición de la invención a un receptor CB, se entiende que dicho término comprende todo grado de excitación de un receptor CB que permita su activación, tal como el efecto agonístico de un compuesto de la invención en dicho receptor CB. Se observa que a fin de lograr dicha estimulación se debe establecer una asociación entre un compuesto de la invención y dicho receptor. Un compuesto de la presente invención puede asociarse con dicho receptor por medio de cualquier tipo de interacción, por ejemplo, un enlace covalente, un enlace electrostático (tal como un enlace de hidrógeno, interacciones π o σ , fuerzas de dispersión *London*, fuerzas de *Van-Der-Waals*, etc.), un enlace iónico, un enlace metálico, etc.

Se ha demostrado que la estimulación del receptor CB2 tiene un importante valor médico (*Ashton and Glass*, 2007). A continuación se enumeran algunos efectos relevantes para nuestra patente:

1. La estimulación selectiva del receptor CB2 provoca efectos antiinflamatorios potentes en varios modelos de animales (*Ashton and Glass*, 2007; *Benito et al.* 2008); disminuye el dolor neuropático (*Yamamoto et al.*, 2008); inhibe la secreción de citoquinas pro-inflamatorias (*Klegeris et al.*, 2003).

2. Los agonistas del receptor CB2 estimulan la función de los osteoblastos e inhiben los osteoclastos lo que conduce a una mayor formación ósea. Estos efectos son de gran importancia para la osteoporosis (*Ofek et al.*, 2005).

3. La estimulación del receptor CB2 retarda el avance de la aterosclerosis en un modelo animal (*Stefens et al.*, 2005; *Steffens and Mach*, 2006). Debido a que la hipoxia-isquemia cerebral y la oclusión de la arteria cerebral media inducen la expresión del receptor CB2, dichos agonistas pueden disminuir los efectos de estas afecciones (*Ashton et al.*, 2006).

4. Se ha demostrado que la estimulación selectiva del receptor CB2 disminuye la encefalopatía hepática (una complicación neuropsiquiátrica que se da tanto en la insuficiencia hepática aguda como en la crónica) y tiene efectos antifibrinógenos (*Avraham et al.*, 2006; *Dagon et al.*, 2007; *Lotersztajn et al.*, 2008).

5. Es posible que la estimulación del receptor CB2 frene el avance de la enfermedad de Alzheimer (*Benito et al.*, 2008), la enfermedad de Huntington (*Fernandez-Ruiz et al.* 2005), la esclerosis lateral amiotrófica (*Bilsland et al.*, 2006; *Centonze et al.*, 2007), la esclerosis múltiple (*Docagne et al.*, 2008) y los trastornos de la mielina (*Arevalo-Martin et al.*, 2008). Para una revisión general, véase *Fernandez-Ruiz et al.*, (2008).

6. La activación del receptor CB2 cannabinoide disminuye la posibilidad de infarto cerebral en un modelo focal de ratón con isquemia/reperfusión y un antagonista de CB1 junto con un agonista de CB2 mejoraron el flujo sanguíneo cerebral (*Zhang et al.* 2008).

7. La estimulación del receptor CB2 ayuda a la creación del preacondicionamiento isquémico (una forma endógena potente de protección de los tejidos contra la isquemia-reperfusión en varios órganos) (*Pacher and Hasko*, 2008).

8. La estimulación del receptor CB2 produce la inhibición de la emesis (*van Sickle et al.*, 2005).

9. Los agonistas cannabinoide CB2 estimulan la proliferación de células progenitoras neurales (*Palazuelos et al.*, 2006, 2008). Este efecto puede asociarse con una mejoría del daño neural.

En el contexto de la presente invención, se entiende que el término “tratamiento” abarca el manejo y cuidado de un paciente con el fin de luchar contra una enfermedad, trastorno o afección. Con este término se pretende abarcar el retraso del avance de una enfermedad, trastorno o afección, el alivio de síntomas

o complicaciones y/o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección. El paciente a tratar es preferentemente un mamífero, particularmente un ser humano. Este término se refiere a la administración de una cantidad terapéutica de un compuesto de la invención que resulte efectiva para: aliviar los síntomas indeseados asociados con una enfermedad, trastorno o afección patológica; prevenir la manifestación de dichos síntomas antes de que ocurran; retrasar el avance de una enfermedad o trastorno, retrasar el deterioro causado por una enfermedad, trastorno o afección; prolongar el inicio del período de remisión; retrasar el daño irreversible provocado en una fase crónica progresiva de un trastorno; demorar el inicio de dicha fase; disminuir la gravedad o curar la enfermedad o trastorno; mejorar las tasas de supervivencia de personas infectadas con la enfermedad o prevenir la aparición de la enfermedad (por ejemplo, en una persona generalmente predispuesta a contraer la enfermedad) o una combinación de dos o más de los anteriores.

Por consiguiente, en una realización de la presente invención, dicha enfermedad, trastorno o afección se selecciona entre inflamación, dolor, alergias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades hepáticas, lesiones cerebrales, cáncer, vascularización retiniana, endometritis, trastornos relacionados con el apetito, síndrome metabólico, diabetes, aterosclerosis, trastornos relacionados con los efectos antifibrinógenos, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis y emesis, o cualquier combinación de dichas afecciones.

En otra realización, dicha enfermedad, trastorno o afección consiste en una lesión cerebral. En otra realización, dicha lesión cerebral consiste en un trauma cerebral seleccionado entre traumatismo craneal cerrado, traumatismo craneal penetrante, lesión por explosión, lesión cerebral por isquemia-reperfusión, lesión cerebral postoperatoria y hemorragia cerebral.

En otra realización, dicho compuesto de la invención es capaz de disminuir los daños secundarios causados por el trauma cerebral.

Se entiende que los términos "*lesión cerebral*", "*trauma cerebral*" y "*traumatismo craneoencefálico*" usados de manera indistinta en el presente abarcan cualquier lesión cerebral traumática, la cual puede ser provocada por una fuerza externa de impacto (por ejemplo, una rápida aceleración o desaceleración, impacto, ondas expansivas o penetración por un proyectil) o por cualquier enfermedad o trastorno (por ejemplo, isquemia, apoplejía, infección o aneurisma).

El trauma cerebral puede clasificarse según su gravedad, mecanismo (traumatismo craneal cerrado o penetrante) u otras características (por ejemplo, si

sucede en una región anatómica específica o en una zona extensa del cerebro). Las lesiones craneanas también pueden clasificarse en leves, moderadas y graves y pueden diagnosticarse utilizando diversas escalas internacionales que miden, por ejemplo, el nivel de conciencia de una persona que ha sufrido alguna de las lesiones mencionadas.

Además de los daños causados al momento de la lesión, el trauma cerebral produce una lesión secundaria (daños secundarios causados por el trauma cerebral), la que se manifiesta en varios eventos que ocurren a minutos y/o días de la lesión. Estos procesos, que comprenden alteraciones en el flujo sanguíneo del cerebro y la presión dentro del cráneo, contribuyen significativamente a agravar los daños causados por la lesión inicial. Consiguientemente, la función cerebral puede resultar temporal o permanentemente afectada y los daños estructurales pueden ser detectables o no.

El deterioro de la función cerebral y de las funciones neurológicas del cerebro puede atribuirse no sólo a la lesión cerebral principal (los daños que ocurren al momento del trauma cuando los tejidos y vasos sanguíneos se estiran, comprimen y rompen) sino también a la lesión secundaria, expresada por un conjunto complejo de procesos celulares y cascadas bioquímicas que tienen lugar luego de transcurridos de minutos a días del trauma. Estos procesos secundarios pueden agravar drásticamente los daños causados por una lesión principal y son la mayor causa de discapacidad permanente y también de muerte. Los eventos secundarios incluyen, a modo enunciativo y no limitativo, daños a la barrera sangre – cerebro, liberación de factores que causan inflamación, sobrecarga de radicales libres, liberación excesiva del neurotransmisor glutamato (excitotoxicidad), entrada de iones de calcio y sodio en las neuronas y mal funcionamiento de la mitocondria. Los axones lesionados en la materia blanca del cerebro pueden separarse de sus cuerpos celulares como consecuencia de la lesión secundaria, lo que podría resultar en la muerte de esas neuronas. Otros factores de la lesión secundaria son los cambios en el flujo sanguíneo al cerebro, isquemia (flujo sanguíneo insuficiente); hipoxia cerebral (insuficiente oxígeno en el cerebro); edema cerebral (hinchazón del cerebro) y aumento de la presión intracraneal (presión dentro del cráneo). La presión intracraneal puede aumentar debido a la hinchazón o al efecto de masa derivado de una lesión, tal como la hemorragia. Por consiguiente, la presión de perfusión cerebral (la presión del flujo sanguíneo en el cerebro) se ve reducida, lo que da lugar a la isquemia. Cuando la presión dentro del cráneo es demasiado alta, esta puede causar la muerte

cerebral o una hernia, donde las estructuras del cráneo presionan partes del cerebro.

En otra realización, un compuesto de la invención se utiliza como medicamento.

En otra realización, un compuesto de la invención se utiliza para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones entre los que se encuentran inflamación, dolor, alergias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades hepáticas, lesiones cerebrales, cáncer, vascularización retiniana, endometritis, trastornos relacionados con el apetito, síndrome metabólico, diabetes, aterosclerosis, trastornos relacionados con los efectos antifibrinógenos, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis y emesis, o cualquier combinación de dichas afecciones. En una realización, un compuesto de la invención se utiliza para el tratamiento de la lesión cerebral. En una realización, dicha lesión cerebral se selecciona entre traumatismo craneal cerrado, traumatismo craneal penetrante, lesión por explosión, lesión cerebral por isquemia-reperfusión, lesión cerebral postoperatoria y hemorragia cerebral. En otra realización, un compuesto de la invención se utiliza para disminuir los daños secundarios causados por el trauma cerebral.

En otro de sus aspectos, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

En una realización, dicha composición farmacéutica de la invención se utiliza para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones entre los que se encuentran inflamación, dolor, alergias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades hepáticas, lesiones cerebrales, cáncer, vascularización retiniana, endometritis, trastornos relacionados con el apetito, síndrome metabólico, diabetes, aterosclerosis, trastornos relacionados con los efectos antifibrinógenos, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis y emesis, o cualquier combinación de dichas afecciones. En otra realización, dicha enfermedad, trastorno o afección consiste en una lesión cerebral. En otra realización, dicha lesión cerebral se selecciona entre traumatismo craneal cerrado, traumatismo craneal penetrante, lesión por explosión, lesión cerebral por isquemia-reperfusión, lesión cerebral postoperatoria y hemorragia cerebral. En otra realización, una composición farmacéutica de la invención se utiliza para disminuir los daños secundarios causados por el trauma cerebral.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un uso de un compuesto de la invención para la fabricación de una composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, dicha composición farmacéutica se utiliza para la estimulación del crecimiento óseo, de la masa ósea, la reparación ósea o la prevención de pérdida ósea.

En otro aspecto, la invención proporciona un uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento (o composición farmacéutica) capaz de estimular un receptor CB. En una realización, el receptor es un receptor CB₂.

En otro aspecto, la invención proporciona un uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una lesión cerebral.

En otro aspecto, la invención proporciona un uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para disminuir los daños secundarios causados por el trauma cerebral.

En otro de sus aspectos, la invención proporciona un uso de un compuesto de la invención para la preparación de una composición farmacéutica para la estimulación del crecimiento óseo, de la masa ósea, la reparación ósea o la prevención de pérdida ósea.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la invención que se utiliza para la estimulación del crecimiento óseo, de la masa ósea, la reparación ósea o la prevención de pérdida ósea.

En otro de sus aspectos, la invención proporciona un método de estimulación de crecimiento óseo, de la masa ósea, la reparación ósea o la prevención de pérdida ósea, donde dicho método consiste en administrar a una persona que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la invención.

En algunas realizaciones, dicha estimulación del crecimiento óseo, de la masa ósea, la reparación ósea o la prevención de pérdida ósea se relaciona con el tratamiento de al menos una enfermedad o trastorno seleccionado entre osteopenia, osteoporosis, fractura o deficiencia ósea, hiperparatiroidismo primario o secundario, osteoartritis, enfermedad o deficiencia periodontal, enfermedad osteolítica de pérdida ósea, postoperatorio de cirugía plástica, postoperatorio de cirugía ortopédica, postoperatorio de cirugía oral, postoperatorio de implante ortopédico e implante dental, cáncer óseo primario y metastásico, osteomielitis o cualquier combinación de dichas afecciones.

En otras realizaciones, dicha al menos una de las mencionadas enfermedades o trastornos se selecciona entre osteopenia y osteoporosis.

El término “*estimulación de crecimiento óseo, de la masa ósea, la reparación ósea*” se utiliza para abarcar cualquier promoción cuantitativa y/o cualitativa de crecimiento del tejido óseo, cualquier promoción cuantitativa y/o cualitativa de masa del tejido óseo y cualquier promoción cuantitativa y/o cualitativa de reparación del tejido óseo (por ejemplo, en caso de que cualquier parte del tejido óseo sufriera algún daño o fractura luego de un impacto o como consecuencia de una enfermedad, trastorno o cualquier efectos secundario de un tratamiento externo) en vertebrados en cualquier estadio de desarrollo (desde el estadio embrionario hasta la vejez). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se utiliza para aumentar la masa ósea de una persona que lo necesite. En otras realizaciones, la composición farmacéutica se utiliza para estimular la reparación ósea.

El término “*prevención de pérdida ósea*” se utiliza para abarcar cualquier prevención cuantitativa y/o cualitativa de tejido óseo en vertebrados de cualquier estadio de desarrollo (desde el estadio embrionario hasta la vejez).

Algunos ejemplos no limitativos de trastornos médicos que se benefician de la estimulación del crecimiento óseo, el aumento de masa ósea, la prevención y recuperación de pérdida ósea y la reparación ósea son la osteopenia, osteoporosis, fractura o deficiencia ósea, hiperparatiroidismo primario o secundario, osteoartritis, enfermedad o deficiencia periodontal, enfermedad osteolítica de pérdida ósea, postoperatorio de cirugía plástica, postoperatorio de cirugía ortopédica, postoperatorio de cirugía oral, postoperatorio de implante ortopédico e implante dental, cáncer óseo primario y metastásico, osteomielitis o cualquier combinación de dichas afecciones. En algunas realizaciones, un trastorno médico que se beneficia de la estimulación del crecimiento óseo es la osteopenia u osteoporosis.

Cuando se hace referencia a las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención en cuestión, se debe entender que estas abarcan combinaciones de compuestos de la invención con auxiliares aceptables en términos farmacéuticos y, opcionalmente, con otros agentes terapéuticos. Los auxiliares deben ser “*aceptables*” en el sentido de que deben ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y no deben ser nocivos para sus receptores.

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluida la transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluida la subcutánea, intramuscular,

intravenosa e intradérmica) o la administración por medio de un implante. Las composiciones pueden prepararse por cualquier método conocido en el campo de la farmacia. Dichos métodos comprenden la etapa de asociar los compuestos utilizados en la invención o la combinación de ellos con cualquier agente auxiliar.

Los agentes auxiliares, también denominados ingredientes accesorios, comprenden aquellos convencionales en el campo, tales como transportadores, rellenos, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, agentes saborizantes, antioxidantes y agentes humectantes.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral se presentan como unidades de dosificación diferencial tales como píldoras, comprimidos, grageas o cápsulas, o también como polvo o gránulos, o como solución o suspensión. La presentación del ingrediente activo también puede ser como bolo o pasta. Asimismo, las composiciones pueden procesarse en un supositorio o en una enema para su administración rectal.

La invención incluye además una composición farmacéutica, según se ha descrito anteriormente, en combinación con material de embalaje, incluidas las instrucciones de uso de la composición de acuerdo con el uso descrito anteriormente.

Para una administración parenteral, las composiciones adecuadas incluyen inyecciones estériles acuosas y no acuosas. La presentación de las composiciones puede ser en envases de una dosis o de varias dosis, por ejemplo, viales sellados y ampollas, los cuales pueden almacenarse en condiciones liofilizadas que sólo requieren el agregado de transportadores líquidos estériles, como agua, antes de su uso.

Para una administración transdérmica, pueden contemplarse, por ejemplo, geles, parches o aerosoles. Las composiciones y formulaciones adecuadas para la **administración pulmonar**, por ejemplo, por inhalación nasal, incluyen polvos finos o vapores que pueden generarse por medio de aerosoles presurizados de dosis medida, nebulizadores o insufladores.

La dosis exacta y régimen de administración de la composición dependerá necesariamente del efecto terapéutico o nutricional que quiera lograrse y puede variar según la fórmula particular, la ruta de administración y la edad y estado de la persona en particular a quien se le administrará la composición.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para estimular un receptor CB de una persona que lo necesita, método que consiste en administrar a

dicha persona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. En una realización, dicho receptor CB es un receptor CB2.

En otro de sus aspectos, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección seleccionada entre inflamación, dolor, alergias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades hepáticas, lesiones cerebrales, cáncer, vascularización retiniana, endometritis, trastornos relacionados con el apetito, síndrome metabólico, diabetes, aterosclerosis, trastornos relacionados con los efectos antifibrinógenos, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis y emesis, o cualquier combinación de dichas afecciones, método que consiste en administrar a una persona que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar una lesión cerebral en una persona que lo necesita, donde dicho método comprende administrar a dicha persona una cantidad efectiva de un compuesto de la invención. En una realización, dicha lesión cerebral se selecciona entre traumatismo craneal cerrado, traumatismo craneal penetrante, lesión por explosión, lesión cerebral por isquemia-reperfusión, lesión cerebral postoperatoria y hemorragia cerebral.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para disminuir los daños secundarios causados por un trauma cerebral en una persona que lo necesita, donde dicho método comprende administrar a dicha persona una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para influir sobre la formación de AMPc en una persona que lo necesita, donde dicho método comprende administrar a dicha persona una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

Cuando se hace referencia al efecto de un compuesto de la invención sobre su *“influencia en la formación de AMPc”*, debe entenderse que se refiere tanto a la estimulación como a la inhibición de la acumulación de AMPc inducida por forskolina.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

A fin de entender la invención y descubrir cómo puede llevarse a cabo en la práctica, pasaremos a describir las realizaciones sólo de manera ejemplificadora y con referencia a las figuras adjuntas, en donde:

Las Fig. 1A-1G muestran los gráficos de uniones GTPyS para el receptor humano CB2 de los compuestos de la invención: HU-308 (Fig. 1A), HU-909 (Fig. 1B), HU-910 (Fig. 1C), HU-911 (Fig. 1D), HU-913 (Fig. 1E), HU-926 (Fig. 1F) y HU-928 (Fig. 1G). La información se muestra como uniones [³⁵S]GTPyS normalizadas a una unión máxima HU-308 en las mismas condiciones experimentales.

La **Fig. 2** muestra el grado de recuperación (medido como Δ NSS (Valoración de la Gravedad Neurológica)=NSS(1h)–NSS(t)) en un período de 24h a 21 días posteriores a un traumatismo craneal cerrado (TCC) para grupos que reciben diferentes dosis de HU-910 (14b), (c1=0.1 mg/kg, c2=1 mg/kg, c3=10 mg/kg, inyectado i.p. 1h después del TCC). El grupo de control (veh) recibió únicamente el medio (etanol:cremoforesolución salina en una proporción de 1:1:18).

La **Fig. 3** muestra el grado de recuperación (medido como Δ NSS (Valoración de la Gravedad Neurológica)=NSS(1h)–NSS(t)) en un período de 24h a 14 días posteriores a un traumatismo craneal cerrado (TCC) para grupos que reciben: 10mg/kg de HU-910 (14b) (inyectado i.p. 1h después del TCC), 1mg/kg de SR144528 antagonista de CB2 únicamente, 1mg/kg de SR144528 antagonista de CB2 con 10mg/kg de HU-910 luego de 10 min. El grupo de control (veh) recibió únicamente el vehículo (etanol:cremoforesolución salina en una proporción de 1:1:18).

La **Fig. 4** ilustra la recuperación de los cuatro grupos (medidos como Δ NSS (Valoración de la Gravedad Neurológica)=NSS(1h)–NSS(t)) durante un período de 1h a 28 días posteriores al TCC.

La **Fig. 5** ilustra la Valoración de la Gravedad Neurológica (Δ NSS=NSS(1h)–NSS(t)) medida durante un período de 24h a 21 días posteriores al TCC.

La **Fig. 6** ilustra el grado de recuperación de los cuatro grupos (medidos como Δ NSS= NSS(1h)–NSS(t) durante un período de 24h a 28 días posteriores al TCC.

La **Fig. 7** ilustra la Valoración de la Gravedad Neurológica (NSS) durante un período de 1h a 14 días posteriores al TCC.

Las **Fig. 8A-8D** ilustran la producción de TNF- α luego del TCC en la Corteza izquierda (Fig. 8A), el hipocampo izquierdo (Fig. 8B), la Corteza derecha (Fig. 8C) y el Hipocampo derecho (Fig. 8D).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

Los siguientes Ejemplos son representativos de las técnicas empleadas por los inventores para llevar a cabo aspectos de la presente invención. Debe entenderse que mientras estas técnicas ejemplifican las realizaciones preferidas para la práctica de la invención, las personas capacitadas en la materia, a la luz de la presente divulgación, reconocerán que pueden realizarse numerosas modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance previsto en la invención.

EJEMPLO 1: PREPARACIONES SINTÉTICAS

MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los reactivos se adquirieron en Sigma-Aldrich (Israel) y Acros (Israel) y se los utilizó sin purificación adicional. (±)-Alcanfor y (+)-3-bromoalcanfor se adquirieron en Sigma-Aldrich (Israel). Cloruro de (±)-alcanfor-10-sulfonilo y (±)-alcanforquinona se adquirieron en Acros (Israel).

Todos los solventes se adquirieron en Bio-Lab (Israel).

Todas las reacciones anhidras se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno en cristalería secada a fuego para lo que se utilizaron solventes anhidros.

La malla 0,063-02 de gel de sílice de 60Å se adquirió en BioLab (Israel) y se la utilizó para la cromatografía en columna.

La cromatografía de capa fina (TLC, por sus siglas en inglés) preparativa se realizó en placas de gel de sílice PLC 60 Å F₂₅₄, 2mm, adquiridas en Merck (Alemania).

La pureza de los compuestos intermedios y finales se determinó por TLC analítica en gel de sílice prerrevestido de aluminio 60, F₂₅₄, 200 µm, adquirido en Merck (Alemania) y los cromatogramas se visualizaron bajo luz ultravioleta y por tinción de ácido fosfomolibdico.

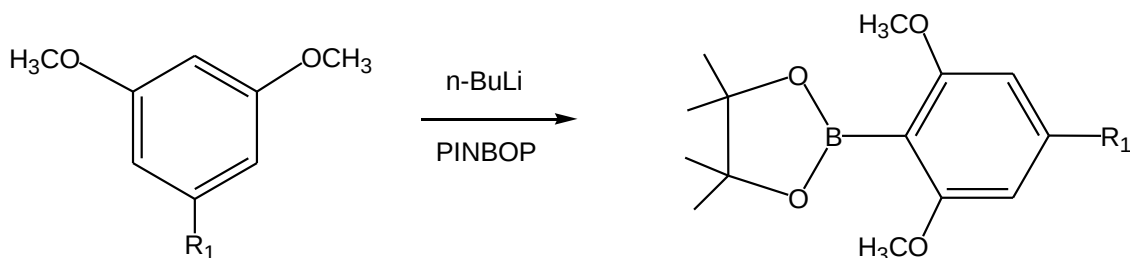
Los puntos de fusión se determinaron en un equipo de punto de fusión electrotérmico capilar y no están corregidos.

Los espectros ¹H NMR se registraron en un espectrómetro Varian Unity Inova de 300 MHz y se procesaron con el software MestReC. Todos los espectros NMR se registraron usando CDCl₃ como solvente salvo indicación en contrario y los desplazamientos químicos se informan en ppm con respecto al tetrametilsilano como estándar interno. Las multiplicidades se indican como s (singlete), d (doblete), dd (doblete de dobletes), ddd (doblete de doblete de dobletes), dddd (doblete de doblete de doblete de dobletes), t (triplete), m (multiplete), y las constantes de acoplamiento (J) se informan en hertz (Hz).

Los espectros de masas se registraron en un sistema Hewlett-Packard G2000 GC/MS con cromatógrafo de gases HP-5971 que contiene un detector de ionización de electrones.

Se llevaron a cabo análisis elementales en el Analizador Perkin-Elmer 2400 serie II del Laboratorio de Microanálisis del Departamento de Química de la Universidad Hebrea de Jerusalén.

PREPARACIONES SINTÉTICAS DE LOS COMPUESTOS (3) Y (4):



1 - R₁: 1',1'-dimetilheptil

2 - R₁: n-pentilo

3- R₁: 1',1'-dimetilheptil(DMH)

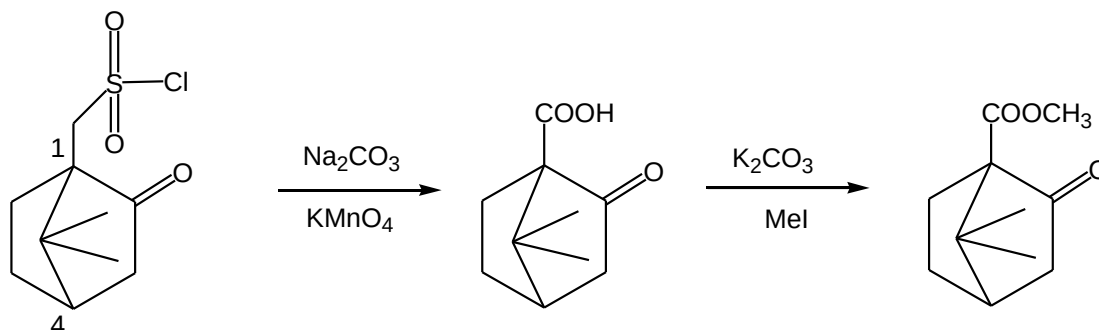
4- R₁: n-pentilo(C₅H₁₁)

2-(2,6-dimetoxi-4-(2-metilheptan-2-il)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. (3). A una solución de 4-alkil resorcinol dimetil-éter **1** se le agregó 0,132 g (0,5 mmol) en 4 ml de THF, 0,34 ml de *n*-BuLi (0,55 mmol, solución 1,6 M en hexano) a 0°C. Luego de una agitación adicional durante 1h a 0°C, la mezcla de la reacción se enfrió a -78°C, y se le agregó de una sola vez 0,15 ml de una solución de PINBOP (0,75 mmol). Se permitió el calentamiento de la mezcla de la reacción a temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante la noche. La reacción se trató con NH₄Cl acuoso, y se extrajo con 3 porciones de dietil-éter y se lavó con salmuera y agua. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto obtenido consistió en una mezcla inseparable de boronato de pinacol arilo **3** y 0,19 g de 4-alkil resorcinol dimetil-éter **1** (en una proporción de 4:3 de acuerdo con el análisis GC-MS) y se utilizó como tal en la reacción de acoplamiento de Suzuki. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,41 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 1,51-1,58 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,24 (s, 6H), 1,13-1,21 (m, 8H), 0,84 (t, *J* = 6,87 Hz, 3H). Masa exacta calculada para C₂₇H₃₄O₃ m/e 390,29; obtenida 390,80.

2-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descripto para el compuesto **3**, utilizando 0,104 g de 4-alkil resorcinol dimetil-éter **2** (0,5 mmol) en 4 ml de THF, 0,34 ml de *n*-BuLi (0,55 mmol, solución 1,6 M en hexano) y 0,15 ml de PINBOP (0,75 mmol). El producto obtenido consistió en una

mezcla inseparable de 0,165g de boronato de pinacol arilo **4** y 0,19 g de 4-alkil resorcinol dimetil-éter **2** (en una proporción de 4:3 de acuerdo con el análisis GC-MS) y se utilizó como tal en la reacción de acoplamiento de Suzuki. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,28 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 2,55 (t, $J = 7,53$ Hz, 2H), 1,55-1,63 (m, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,24 (m, 4H), 0,87 (m, 3H). Masa exacta calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_3$ m/e 334,23, obtenida 334,62.

PREPARACIONES SINTÉTICAS DEL COMPUESTO (7):



5a-(1R,4S)

6a-(1R,4S)

7a-(1R,4S)

5b-(1S,4R)

6b-(1S,4R)

7b-(1S,4R)

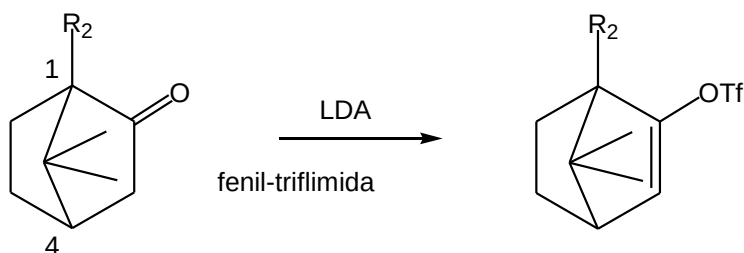
(1R,4S)-metil-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-carboxilato (**7a**)

A una mezcla de 0,182 g de ácido cetopínico **6a** (1 mmol) y 1,1 g de K_2CO_3 (8 mmol) agitada en 10 ml de DMF se le agregó 0,125 ml de MeI (0,284 g, 2 mmol). Se permitió la agitación de la mezcla de reacción durante 18 hrs. a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se disolvió en 80 ml de agua y se extrajo con 3 porciones de 30ml de dietil-éter. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , se secó con MgSO_4 y se concentró al vacío para obtener 0,184 g de aceite amarillo (94%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,75 (s, 3H), 2,53 (ddd, $J = 18,29, 3,7$ Hz, 1H), 2,36 (ddd, $J = 14,99, 11,82, 3,99$ Hz, 1H), 2,10 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,92-1,98 (d, $J = 18,40$ Hz, 1H), 1,79 (ddd, $J = 14,16, 9,35, 4,95$ Hz, 1H), 1,41 (ddd, $J = 12,65, 9,49, 4,26$ Hz, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,07 (s, 3H). Masa exacta calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ m/e 196.11; obtenida 196,22.

(1S,4R)-metil-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-carboxilato (**7b**)

El compuesto del título se preparó a partir de **6b** de acuerdo con el procedimiento general descrito para el compuesto **7a**. Aceite amarillo (96%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,75 (s, 3H), 2,53 (ddd, $J = 18,29, 3,7$ Hz, 1H), 2,36 (ddd, $J = 14,99, 11,82, 3,99$ Hz, 1H), 2,10 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,92-1,98 (d, $J = 18,40$ Hz, 1H), 1,79 (ddd, $J = 14,16, 9,35, 4,95$ Hz, 1H), 1,41 (ddd, $J = 12,65, 9,49, 4,26$ Hz, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,07 (s, 3H). Masa exacta calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ m/e 196.11; obtenida 196,22.

PREPARACIONES SINTÉTICAS DE LOS COMPUESTOS (9) Y (10):



7a-(1R,4S); R₂:COOCH₃

7b-(1S,4R); R₂:COOCH₃

8a-(1R,4R); R₂:CH₃

8b-(1S,4S); R₂:CH₃

9a-(1R,4S); R₂:COOCH₃

9b-(1S,4R); R₂:COOCH₃

10a-(1R,4R); R₂:CH₃

10b-(1S,4S); R₂:CH₃

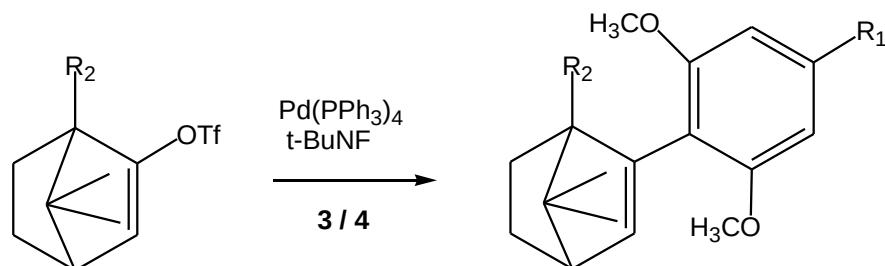
(1R,4S)-metil-7,7-dimetil-2-(trifluorometilsulfonilo)biciclo[2.2.1]hept-

2-en-1-carboxilato (9a) Una solución preenfriada (0°C) de 0,06 g de éster metílico **7a** (0,3 mmol) en 1,5 ml de THF se agregó a 0,17 ml de una solución de LDA (0,34 mmol, solución 2M) en 2 ml de THF a -78°C y se permitió la agitación de la solución obtenida durante 2 hrs. Se agregó una solución de 0,115 g de fenil-triflimida (0,32 mmol) en 2 ml de THF y se agitó la reacción a 0°C durante 3 hrs., agitación que continuó durante otras 15 hrs. a temperatura ambiente. Luego de la eliminación de los solventes en el evaporador rotativo, el aceite amarillo obtenido se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/éter) para obtener 0,07 g de un aceite amarronado (71%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,81 (d, J = 3,74, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,51 (t, J = 3,67 Hz, 1H), 2,39 (ddd, J = 3,71, 8,76, 12,47 Hz, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 1,65 (ddd, J = 3,68, 9,18, 12,65 Hz, 1H), 1,24 (ddd, J = 3,72, 9,18, 12,64 Hz, 1H), 1,11(s, 3H), 0,97 (s, 3H). Masa exacta calculada para C₁₂H₁₅F₃O₅S m/e 328,06, obtenida 328,44.

(1S,4R)-metil-7,7-dimetil-2-(trifluorometilsulfonilo)biciclo[2.2.1]hept-

2-en-1-carboxilato (9b) El compuesto del título se preparó a partir de **7b** de acuerdo con el procedimiento general descripto para el compuesto **9a**. Aceite amarronado (68%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,81 (d, J = 3,74, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,51 (dd, J = 3,67, 3,67 Hz, 1H), 2,39 (ddd, J = 3,71, 8,76, 12,47 Hz, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 1,65 (ddd, J = 3,68, 9,18, 12,65 Hz, 1H), 1,24 (ddd, J = 3,72, 9,18, 12,64 Hz, 1H), 1,11(s, 3H), 0,97 (s, 3H). Masa exacta calculada para C₁₂H₁₅F₃O₅S m/e 328,06, obtenida 328,44.

PREPARACIONES SINTÉTICAS DE LOS COMPUESTOS (11), (12) Y (13):



9a-(1R,4S); R₂:COOCH₃

9b-(1S,4R); R₂:COOCH₃

10a-(1R,4R); R₂:CH₃

10b-(1S,4S); R₂:CH₃

11a-(1R,4S); R₁:DMH; R₂:COOCH₃

11b-(1S,4R); R₁:DMH; R₂:COOCH₃

12a-(1R,4R); R₁:DMH; R₂:CH₃

12b-(1S,4S); R₁:DMH; R₂:CH₃

13a-(1R,4S); R₁:C₅H₁₁; R₂:COOCH₃

13b-(1S,4R); R₁:C₅H₁₁; R₂:COOCH₃

(1R,4S)-metil-2-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-7,7-

dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-carboxilato (11a) Se sometió a reflujo durante 15 hrs. 0,474 g de arilboronato de pinacol **3** (mezclado con 4-alkil resorcinol dimetil-éter **1**), 0,328 g de triflato de enol **9a** (1,00 mmol), 0,07g de Pd(PPh₃)₄ (0,006 mmol) y 1,5 ml de t-BuNF (1,5 mmol, solución 1M en THF) en 15 ml de THF. La mezcla de la reacción se filtró por medio de Celite y el filtrado se concentró al vacío. Una purificación adicional por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/éter) resultó en un producto deseado en forma de 0,288g de un aceite amarillo pálido (65%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,45 (s, 2H), 6,28 (d, J = 3,42 Hz, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,45 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 1,80-2,03 (m, 1H), 1,53-1,58 (m, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,13-1,22 (m, 7H), 1,11 (s, 3H), 0,98-1,08 (m, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,84 (t, J = 6,79 Hz, 3H). Masa exacta calculada para C₂₈H₄₂O₄ m/e 442,31; obtenida 442,92. Anal. calculado para C₂₈H₄₂O₄: C, 75,98; H, 9,56. Resultado: C, 76,14; H, 9,65.

(1S,4R)-metil-2-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-7,7-

dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-carboxilato (11b, HU-912) El compuesto del título se preparó a partir de **9b** de acuerdo con el procedimiento general descripto para el compuesto **11a**. Aceite amarillento (69%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,45 (s, 2H), 6,28 (d, J = 3,42 Hz, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,45 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 1,80-2,03 (m, 1H), 1,53-1,58 (m, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,13-1,22 (m, 7H), 1,11 (s, 3H), 0,98-1,08 (m, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,84 (t, J = 6,79 Hz, 3H). Masa exacta calculada para C₂₈H₄₂O₄ m/e 442,31; obtenida 442,91. Anal. calculado para C₂₈H₄₂O₄: C, 75,98; H, 9,56. Resultado: C, 75,58; H, 9,70.

(1R,4S)-metil-2-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-7,7-

dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-carboxilato (13a, HU-971) El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el compuesto **11a (HU-911)**, utilizando 0,244 g de arilboronato de pinacol **4** (mezclado con **2**), 0,2 g de triflato de enol **9a** (0,61 mmol), 0,042g de Pd(PPh₃)₄ (0,037 mmol) y 0,91 ml de t-BuNF (0,91 mmol, solución 1M en THF) para obtener 170 mg de un aceite incoloro (72%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,33 (s, 2H), 6,26 (d, *J* = 3,42 Hz, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,47 (s, 3H), 2,55 (t, *J* = 7,70 Hz, 2H), 2,38-2,46 (m, 2H), 1,81-2,03 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,30-1,35 (m, 4H), 1,12 (s, 3H, sin), 1,07-1,16 (m, 1H), 0,97 (s, 3H, anti), 0,90 (t, *J* = 6,84 Hz, 3H). Masa exacta calculada para C₂₄H₃₄O₄ de acuerdo con el procedimiento general descrito para el compuesto ₄O₄: C, 74,58; H, 8,87. Resultado: C, 74,61; H, 9,04.

((1S,4R)-metil-2-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-7,7-

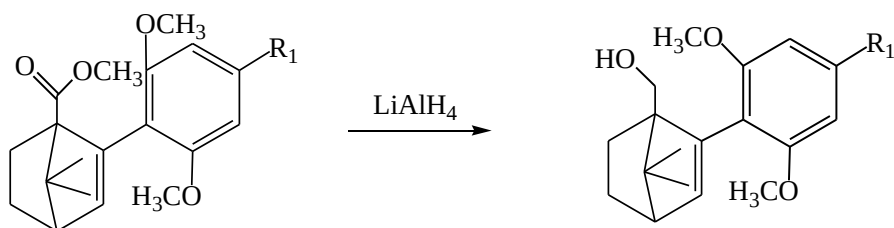
dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-carboxilato (13b, HU-972). El compuesto del título se preparó a partir de **9b** de acuerdo con el procedimiento general descrito para el compuesto **13a (HU-971)**. Aceite incoloro (69%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,33 (s, 2H), 6,26 (d, *J* = 3,42 Hz, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,47 (s, 3H), 2,55 (t, *J* = 7,70 Hz, 2H), 2,38-2,46 (m, 2H), 1,81-2,03 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,30-1,35 (m, 4H), 1,12 (s, 3H, sin), 1,07-1,16 (m, 1H), 0,97 (s, 3H, anti), 0,90 (t, *J* = 6,84 Hz, 3H). Masa exacta calculada para C₂₄H₃₄O₄ m/e 386,25, obtenida 386,67. Anal. calculado para C₂₄H₃₄O₄: C, 74,58; H, 8,87. Resultado: C, 74,31; H, 8,90.

(1R,4R)-2-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-1,7,7-

trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en (12a, HU-907). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el compuesto **11a**, utilizando 0,755 g de arilboronato de pinacol **3** (mezclado con **1**), 0,5 g de triflato de enol y alcanfor **10a** (1,76 mmol), 0,122 g de Pd(PPh₃)₄ (0,011 mmol) y 2,64 ml de t-BuNF (2,64 mmol, solución 1M en THF) para obtener 0,525 g de un aceite amarillento (75%), el que se solidificó en reposo a -20°C para obtener un sólido blanco, p.f. 34-36°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,50 (s, 2H), 5,87 (d, *J* = 3,27 Hz, 1H), 3,74 (s, 6H), 2,37 (t, *J* = 3,46, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,15 (m, 1H), 1,19-1,26 (m, 6H), 1,07-1,18 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,86 (t, *J* = 6,71 Hz, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,82 (s, 3H). Masa exacta calculada para C₂₇H₄₂O₂ m/e 398,32, obtenida 398,79. Anal. calculado para C₂₇H₄₂O₂: C, 81,35; H, 10,62. Resultado: C, 81,08; H, 10,69.

(1S,4S)-2-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en (12b, HU-908). El compuesto del título se preparó a partir de **10b** de acuerdo con el procedimiento general descrito para el compuesto **12a (HU-907)**. Sólido blanco (81%), p.f. 35-37°C-; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,50 (s, 2H), 5,87 (d, $J = 3,27$ Hz, 1H), 3,74 (s, 6H), 2,37 (t, $J = 3,46$, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,15 (m, 1H), 1,19-1,26 (m, 6H), 1,07-1,18 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,86 (t, $J = 6,71$ Hz, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,82 (s, 3H). Masa exacta calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_2$ m/e 398,32, obtenida 398,79. Anal. calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_2$: C, 81,35; H, 10,62. Resultado: C, 81,47; H, 10,85.

PREPARACIONES SINTÉTICAS DE LOS COMPUESTOS (14) Y (15):



11a-(1R,4S); R_1 :DMH

11b-(1S,4R); R_1 :DMH

13a-(1R,4S); R_1 : C_5H_{11}

13b-(1S,4R); R_1 : C_5H_{11}

14a-(1R,4S); R_1 :DMH

14b-(1S,4R); R_1 :DMH

15a-(1R,4S); R_1 : C_5H_{11}

15b-(1S,4R); R_1 : C_5H_{11}

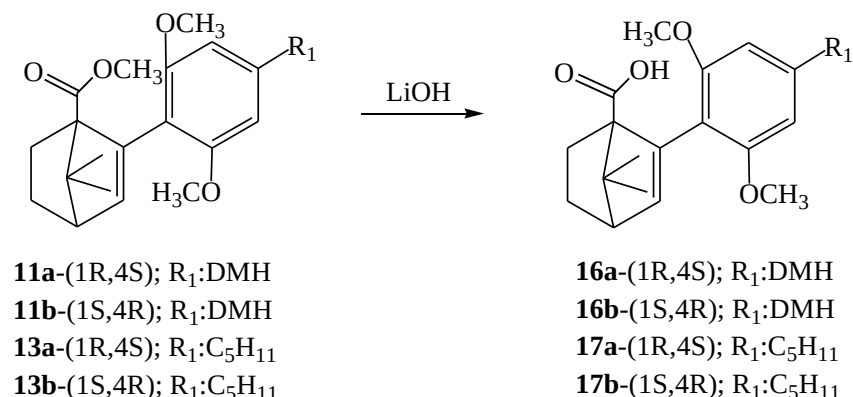
(1R,4S)-2-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-il)metanol (14a, HU-909). Se enfrió a 0°C una solución de 0,790 g de éster metílico **11a** (1,79 mmol) en 20 ml de THF. Luego del agregado de 3,58 ml de LiAlH_4 (3,58 mmol, solución 1M en dietil-éter) se permitió el calentamiento de la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 18 hrs. La reacción se trató con una pequeña cantidad de solución saturada de MgSO_4 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó con MgSO_4 y se concentró al vacío. El producto se purificó con cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/éter) para obtener 0,460 g de un aceite (62%), el que se solidificó en reposo a -20°C para obtener un sólido amarillo, p.f. 49-51°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,52 (s, 2H), 5,90 (d, $J = 3,24$ Hz, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,65 (m, 2H), 2,35 (t, $J = 3,39$, 1H), 2,25 (dd, $J = 7,29$, $J = 5,01$, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,53-1,59 (m, 5H), 1,27 (s, 6H), 1,21 (s, 3H), 1,0-1,19 (m, 7H), 0,94 (s, 3H), 0,85 (t, $J = 6,71$ Hz, 3H). Masa exacta calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_3$ m/e 414,31, obtenida 414,87. Anal. calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_3$: C, 78,21; H, 10,21. Resultado: C, 78,31; H, 10,31.

(1S,4R)-(2-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenilo)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-il)metanol (14b, HU-910). El compuesto del título se preparó a partir de **11b (HU-912)** de acuerdo con el procedimiento general descrito para el compuesto **14a (HU-909)**. Sólido blanco (64%). p.f. 48-50°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,52 (s, 2H), 5,90 (d, $J = 3,24$ Hz, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,65 (m, 2H), 2,35 (t, $J = 3,39$, 1H), 2,25 (dd, $J = 7,29$, $J = 5,01$, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,53-1,59 (m, 5H), 1,27 (s, 6H), 1,21 (s, 3H), 1,0-1,19 (m, 7H), 0,94 (s, 3H), 0,85 (t, $J = 6,71$ Hz, 3H). Masa exacta calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_3$ m/e 414,31, obtenida 414,86. Anal. calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_3$: C, 78,21; H, 10,21. Resultado: C, 78,08; H, 10,32.

(1R,4S)-(2-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-il)metanol (15a, HU-969). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el compuesto **14a (HU-909)**, utilizando 0,1 g de éster metílico **13a (HU-971)** (0,259 mmol) en 3 ml de THF seco y 0,51 ml de LiAlH_4 (0,518 mmol, solución 1M en dietil-éter). El producto se purificó con cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/éter) para obtener 0,086 g de aceite (93%), el que se solidificó en reposo a -20°C para obtener un sólido blanco, p.f. 28-29°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,40 (s, 2H), 5,88 (d, $J = 3,24$ Hz, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,65 (d, $J = 2,51$ Hz, 2H), 2,58 (t, $J = 7,70$ Hz, 2H), 2,35 (t, $J = 3,41$ Hz, 1H), 1,89-1,98 (m, 1H), 1,54-1,66 (m, 4H), 1,32-1,38 (m, 4H), 1,23 (s, 3H), 1,11-1,19 (m, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (t, $J = 6,84$ Hz, 3H). Masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$ m/e 358,25, obtenida 358,67. Anal. calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$: C, 77,05; H, 9,56. Resultado: C, 77,06; H, 9,72.

(1S,4R)-(2-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-il)metanol (15b, HU-970). El compuesto del título se preparó a partir de **10b** de acuerdo con el procedimiento general descrito para el compuesto **13b (HU-972)**. Aceite (83%), el que solidificó en reposo a -20°C. p.f. 26-27°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,40 (s, 2H), 5,88 (d, $J = 3,24$ Hz, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,65 (d, $J = 2,51$ Hz, 2H), 2,58 (t, $J = 7,70$ Hz, 2H), 2,35 (t, $J = 3,41$ Hz, 1H), 1,89-1,98 (m, 1H), 1,54-1,66 (m, 4H), 1,32-1,38 (m, 4H), 1,23 (s, 3H), 1,11-1,19 (m, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (t, $J = 6,84$ Hz, 3H). Masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$ m/e 358,25, obtenida 358,71. Anal. calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$: C, 77,05; H, 9,56. Resultado: C, 76,25; H, 9,55.

PREPARACIONES SINTÉTICAS DE LOS COMPUESTOS (16) Y (17):



ácido (1R,4S)-2-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-carboxílico (16a, HU-913). Se calentó 0,103 g de éster metílico **11a (HU-911)** (0,233 mmol) y 0,111 g de LiOH (4,66 mmol) en 2 ml de MeOH/H₂O 3:1 a 200°C durante más de 48 hrs. en un vial enroscado bajo una atmósfera de aire. A la mezcla de la reacción se le agregó agua y se extrajo varias veces con éter. Las fases orgánicas se recolectaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto se purificó por TLC preparativa (hexano/acetato de etilo) para obtener 0,026 g de un sólido amarillo (26%), p.f. 101-102°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,46 (s, 2H), 6,32 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 3,71 (s, 6H), 2,46 (t, J = 3,44 Hz, 1H), 2,38-2,44 (m, 1H), 1,80-2,03 (m, 1H), 1,53-1,58 (m, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,16-1,24 (m, 7H), 1,14 (s, 3H), 1,03-1,12 (m, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,85 (t, J = 6,74 Hz, 3H). Masa exacta calculada para C₂₈H₄₂O₄ m/e 428,29; obtenida 428,98. Anal. calculado para C₂₈H₄₂O₄: C, 75,66; H, 9,41. Resultado: C, 75,50; H, 9,48.

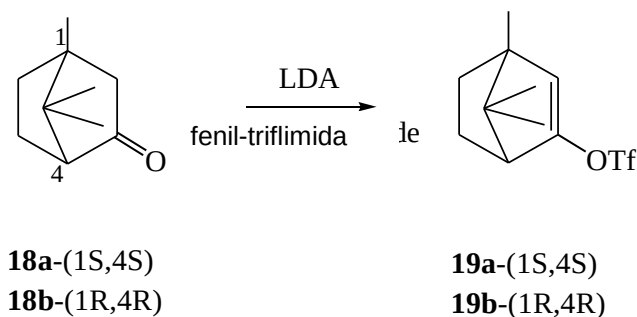
ácido (1S,4R)-2-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-carboxílico (16b, HU-914). El compuesto del título se preparó a partir de **11b (HU-912)** de acuerdo con el procedimiento general descrito para el compuesto **16a (HU-913)**. Sólido amarillo (25%), p.f. 100-101°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,46 (s, 2H), 6,32 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 3,71 (s, 6H), 2,46 (t, J = 3,44 Hz, 1H), 2,38-2,44 (m, 1H), 1,80-2,03 (m, 1H), 1,53-1,58 (m, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,16-1,24 (m, 7H), 1,14 (s, 3H), 1,03-1,12 (m, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,85 (t, J = 6,74 Hz, 3H). Masa exacta calculada para C₂₈H₄₂O₄ m/e 428,29; obtenida 428,98. Anal. calculado para C₂₈H₄₂O₄: C, 75,66; H, 9,41. Resultado: C, 74,81; H, 9,40.

ácido (1R,4S)-2-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-1-carboxílico (17a, HU-973). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el compuesto **16a (HU-913)**, utilizando 0,075 g de éster metílico **13a (HU-971)** (0,194

mmol) y 0,093 g de LiOH (3,89 mmol) en 1,5 ml de MeOH/H₂O 3:1. El producto se purificó por TLC preparativa (hexano/ acetato de etilo) para obtener 0,010 g de un sólido amarillento (14%), p.f. 85-87°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,33 (s, 2H), 6,28 (d, *J* = 3,39 Hz, 1H), 3,69 (s, 6H), 2,55 (t, *J* = 7,80 Hz, 2H), 2,45 (t, *J* = 3,48 Hz, 1H), 2,36-2,44 (m, 1H), 1,82-2,03 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,30-1,35 (m, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,06-1,12 (m, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,90 (t, *J* = 6,84 Hz, 3H). Masa exacta calculada para C₂₃H₃₂O₄ m/e 372,23, obtenida 372,92. Anal. calculado para C₂₃H₃₂O₄: C, 74,16; H, 8,66. Resultado: C, 73,91; H, 8,80.

ácido (1S,4R)-2-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-ene-1-carboxílico (17b, HU-974). El compuesto del título se preparó a partir de **13b (HU-972)** de acuerdo con el procedimiento general descrito para el compuesto **17a (HU-973)**. Sólido amarillento (21%), p.f. 84-86°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,33 (s, 2H), 6,28 (d, *J* = 3,39 Hz, 1H), 3,69 (s, 6H), 2,55 (t, *J* = 7,80 Hz, 2H), 2,45 (t, *J* = 3,48 Hz, 1H), 2,36-2,44 (m, 1H), 1,82-2,03 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,30-1,35 (m, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,06-1,12 (m, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,90 (t, *J* = 6,84 Hz, 3H). Masa exacta calculada para C₂₃H₃₂O₄ m/e 372,23, obtenida 372,92. Anal. calculado para C₂₃H₃₂O₄: C, 74,16; H, 8,66. Resultado: C, 73,60; H, 8,70.

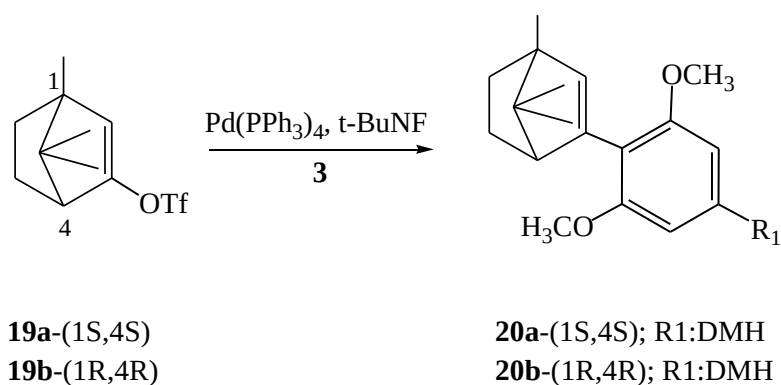
PREPARACIONES SINTÉTICAS DEL COMPUESTO (19):



(1S,4S)-4,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il trifluorometansulfonato (19a). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el compuesto **9a**, utilizando 0,375 g de cetona **18a** (2,35 mmol), 1,29 ml de LDA (2,58 mmol, solución 2M) y 0,943 g de fenil-triflimida (2,64 mmol). El producto se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/éter) para obtener 0,514 g de aceite (77%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,37 (d, *J*=1,04 Hz, 1H), 2,45 (d, *J* = 3,48 Hz, 1H), 1,93 (dddd, *J* = 3,43, 3,43, 7,85, 11,61 Hz, 1H), 1,70 (ddd, *J* = 3,12, 8,52, 11,84 Hz, 1H), 1,19-1,38 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,78 (s, 3H). Masa exacta calculada para C₁₁H₁₅F₃O₃S, 284.07, obtenida 284.77.

(1R,4R)-4,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il trifluorometansulfonato (19b). El compuesto del título se preparó a partir de **18b** de acuerdo con el procedimiento general descrito para el compuesto **19a**. Aceite amarronado (73%). ¹H NMR (300 MHz, *CDC*₃) δ ppm 5,37 (d, *J*=1,04 Hz, 1H), 2,45 (d, *J* = 3,48 Hz, 1H), 1,93 (dddd, *J* = 3,43, 3,43, 7,85, 11,61 Hz, 1H), 1,70 (ddd, *J* = 3,12, 8,52, 11,84 Hz, 1H), 1,19-1,38 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,78 (s, 3H). Masa exacta calculada para C₁₁H₁₅F₃O₃S, 284.07, obtenida 284.77.

PREPARACIONES SINTÉTICAS DEL COMPUESTO (20):



(1S,4S)-3-(2,6-dimetoksi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-1,7,7-

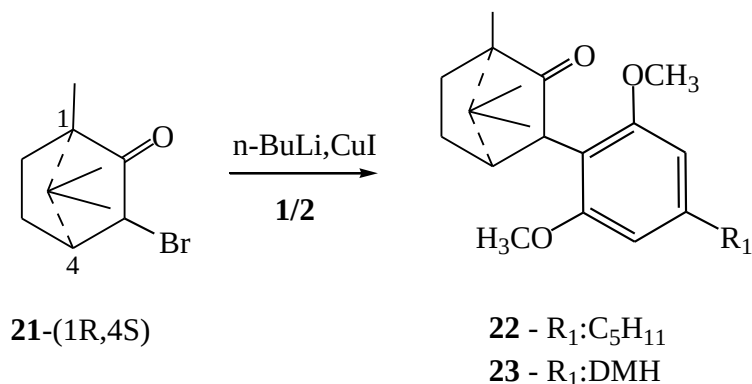
trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-eno (20a, HU-917). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el compuesto **11a (HU-911)**, utilizando 0,755 g de arilboronato de pinacol **3** (mezclado con 4-alkilresorcinol dimetil-éter **1**), 0,17 g de triflato de enol **19a** (0,598 mmol), 0,041 g de Pd(PPh₃)₄ (0,036 mmol) y 0,9 ml de t-BuNF (0,9 mmol, solución 1M en THF). El producto se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/éter) para obtener 0,185 g de aceite (78%), el que se solidificó en reposo a -20°C, p.f. 33-34°C.¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,50 (s, 2H), 5,79 (d, *J* = 3,00 Hz, 1H), 3,76 (s, 6H), 2,60 (d, *J* = 3,51, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 1,17-1,25 (m, 8H), 1,08 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,86 (t, *J* = 6,69 Hz, 3H), 0,81 (s, 3H). Masa exacta calculada para C₂₇H₄₂O₂ m/e 398,32, obtenida 398,82. Anal. calculado para C₂₇H₄₂O₂: C, 81,35; H, 10,62. Resultado: C, 81,50; H, 10,71.

(1R,4R)-3-(2,6-dimetoksi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-1,7,7-

trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-eno (20b, HU-918). El compuesto del título se preparó a partir de **19b** de acuerdo con el procedimiento general descrito para el compuesto **20a (HU-917)**. Sólido amarillento (77%), p.f. 32-33°C; ¹H NMR (300 MHz, *CDC*₃) δ ppm 6,50 (s, 2H), 5,79 (d, *J* = 3,00 Hz, 1H), 3,76 (s, 6H), 2,60 (d, *J* = 3,51, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 1,17-1,25 (m, 8H), 1,08 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,86 (t, *J* = 6,69 Hz, 3H),

0,81 (s, 3H). Masa exacta calculada para $C_{27}H_{42}O_2$ m/e 398,32, obtenida 398,84. Anal. calculado para $C_{27}H_{42}O_2$: C, 81,35; H, 10,62. Resultado: C, 81,56; H, 10,85.

PREPARACIONES SINTÉTICAS DE LOS COMPUESTOS (22, HU-936) Y (23, HU-926):

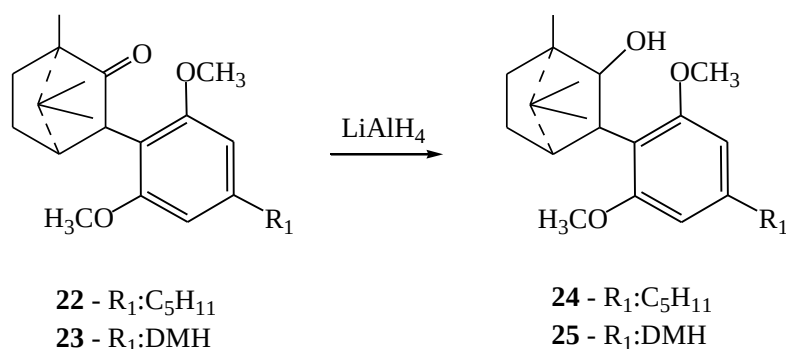


(1R,4R)-3-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (22, HU-936). Se agregó 0,6 ml de n-BuLi (0,96 mmol, 1,6 M en hexanos) a una solución preenfriada (0°C) de 0,2 g de **2** (0,96 mmol) en 3 ml de dietil-éter. Se permitió la agitación de la mezcla obtenida durante 2,5 hrs. a temperatura ambiente. Luego, la solución se enfrió nuevamente a 0°C y se transfirió por goteo por medio de una cánula a una suspensión de 0,092 g de CuI (0,48 mmol) en 2 ml de dietil-éter a 0°C. Se permitió la agitación de la solución resultante por 30 min. y se le agregó 5 ml de DMSO anhidro. Luego se agregó la solución de 0,086 g de 3-bromoalcanfor **21** (0,37 mmol) en 1 ml de dietil-éter y 1 ml de DMSO a 0°C por gotro por medio de un tapón para inyección. Se permitió el calentamiento de la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante más de 15 hrs. La reacción se extinguió mediante la adición de 5 ml de NH_4Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo tres veces con dietil-éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con salmuera, se secaron con MgSO_4 y el solvente se eliminó al vacío. La purificación adicional por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/éter) proporcionó 0,093 g de cristales blancos de **22 (HU-936)** (70%), p.f. 62°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,37 (s, 2H), 3,89 (d, $J=4,23$ Hz, 1H), 3,72 (s, 6H), 2,55 (t, $J=7,87$ Hz, 2H), 2,19 (t, $J=4,11$ Hz, 1H), 1,71-1,76 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,37 (m, 1H), 1,33-1,36 (m, 4H), 1,02 (s, 3H), 1,002 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,91 (t, $J=6,93$ Hz, 3H). Masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$ m/e 358,25, obtenida 358,67. Anal. calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$: C, 77,05; H, 9,56. Resultado: C, 77,20; H, 9,63.

(1R,4R)-3-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (23, HU-926). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descripto para el compuesto **22**

(**HU-936**), utilizando 0,23 g (0,87 mmol) de **1**, 0,54 ml de n-BuLi (0,87 mmol, 1,6 M en hexanos), 0,083 g de CuI (0,44 mmol), 0,069 g de bromoalcanfor **21** (0,3 mmol). Una purificación adicional mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo / éter) produjo 0,081 g (65%) de unos cristales blancos de **23 (HU-296)**. p.f 64-65°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,49 (s, 2H), 3,89 (d, $J=4,23$ Hz, 1H), 3,72 (s, 6H), 2,19 (t, $J=4,11$ Hz, 1H), 1,71-1,76 (m, 1H), 1,53-1,68 (m, 4H), 1,30-1,42 (m, 1H), 1,26 (s, 6H), 1,15-1,24 (m, 8H), 1,01 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,85 (t, $J=6,73$ Hz, 3H). Masa exacta calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_3$ m/e 414,31, obtenida 414,84. Anal. calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_3$: C, 78,21; H, 10,21. Resultado: C, 78,39; H, 10,27.

PREPARACIONES SINTÉTICAS DE LOS COMPUESTOS (24, HU-938) Y (25, HU-928):



(1R,4R)-3-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (24, HU-938). Se agregó 0,085 g de cetona **22 (HU-936)** (0,23 mmol) en 1 ml de dietil-éter a 0,14 ml de una solución preenfriada (0°C) de LiAlH_4 (0,14 mmol, solución 1M en dietil-éter) en 2 ml de dietil-éter. Luego de agitarla a reflujo durante 1h, la mezcla de la reacción se enfrió a 0°C y se extinguió mediante la adición de EtOAc.

A la mezcla de la reacción se le agregó agua y se extrajo con 3 porciones de dietil-éter y más tarde se lavó con HCl acuoso al 10%. La fase orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró al vacío. Una purificación adicional por cromatografía de columna de gel de sílice (éter/ éter de petróleo) proporcionó 0,078 g de cristales blancos de **24 (HU-938)** (92%), p.f. 58-60°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,44 (s, 2H), 4,52 (d, $J=6,96$ Hz, $J=1,87$ Hz, 1H), 4,14-4,17 (m, 2H), 3,82 (s, 6H), 2,56 (t, $J=7,70$ Hz, 2H), 2,19 (t, $J=4,11$ Hz, 1H), 1,77-1,89 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,46-1,70 (m, 3H), 1,23-1,41 (m, 4H), 1,06 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (t, $J=6,93$ Hz, 3H). Masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$ m/e 360,27, obtenida 360,65. Anal. calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$: C, 76,62; H, 10,06. Resultado: C, 76,46; H, 10,11.

(1R,4R)-3-(2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (25, HU-928). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el compuesto **24 (HU-938)**, utilizando 0,238 g de cetona **23 (HU-926)** (0,57 mmol), 0,345 ml de LiAlH_4 (0,34 mmol). Una purificación adicional por cromatografía de columna de gel de sílice (éter/ éter de petróleo) proporcionó 0,208 g de cristales blancos de **25 (HU-928)** (88%), p.f. 96-98°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,55 (s, 2H), 4,58 (dd, $J=8,88$ Hz, 1H), 4,14-4,17 (m, 2H), 3,82 (s, 6H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,48-1,61 (m, 5H), 1,29-1,33 (m, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,16-1,25 (m, 7H), 1,06 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,85 (t, $J=6,74$ Hz, 3H). Masa exacta calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3$ m/e 416,33, obtenida} 416,90. Anal. calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3$: C, 77,83; H, 10,64. Resultado: C, 78,10; H, 10,82.

EJEMPLO 2: UNIÓN IN VITRO CON RECEPTORES CANNABINOIDES

GENERACIÓN Y MANTENIMIENTO DE LÍNEAS CELULARES

Del centro de recursos *Missouri S&T cDNA Resource Center* (www.cdna.org) se obtuvieron los clones de ADNc para los receptores humanos CB1 y CB2 con etiqueta de hemaglutinina (HA) en el vector de clonación ADNpc3.1+. Este vector que contiene el receptor humano CB2 se transfirió directamente a las células CHO-K1 obtenidas de ATCC. Se subclonó la secuencia del receptor CB1 humano con etiqueta de HA en el vector pef4-V5-HisA con enzimas de restricción Kpn1 y Pme1 y posteriormente se transfectó en células CHO-K1. Se procedió al aislamiento por clonación de las células mediante una dilución limitada y se las evaluó mediante inmunocitoquímica para comprobar la presencia de la expresión de etiqueta de HA. A continuación se verificó mediante RT-PCR si los clones con expresión de etiqueta de HA presentaban expresión de los transcriptores de ARNm de los receptores hCB1 y hCB2 (no se muestran los datos).

Se mantuvieron las células en un medio DMEM/F12 complementado con suero fetal bovino (SFB) al 10%, 100 unidades/ml de penicilina y 100 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomicina y 2 mM de L-glutamina. Las líneas celulares transfectadas se mantuvieron con 150 $\mu\text{g/ml}$ adicionales de zeocina, en el caso de las células transfectadas pEF HA-CB1, y 500 $\mu\text{g/ml}$ de G-418, para el caso de células transfectadas HA-CB2 de pcADN (todos los reactivos se obtuvieron de Invitrogen).

PREPARACIÓN DE LA MEMBRANA

Se permitió el crecimiento de las células hasta lograr confluencia y se las recolectó en una solución salina helada tamponada con fosfato con 5 mM de EDTA. Se centrifugaron las células a 200 x g durante 10 minutos y se las congeló a -80 °C hasta que fueron requeridas. Se descongelaron los pellets celulares con sacarosa 0,32 M fría y se los homogenizó con un homogenizador de vidrio. El producto homogenizado se centrifugó a 1000 x g durante 10 minutos a 4 °C y el sobrenadante se centrifugó en una ultracentrifugadora Sorvall durante 30 minutos a 100.000 x g. A continuación se lavó el pellet con agua helada y se lo volvió a centrifugar dos veces más. Se suspendió nuevamente el pellet final en 50 mM de Tris a pH 7,5; 0,5 mM de EDTA. Se determinó la concentración de proteínas usando el equipo de ensayo proteico Dc (BioRad, Hercules, CA, EE. UU.).

ENSAYO DE UNIÓN POR COMPETENCIA DE LA MEMBRANA

Previamente se determinó que la K_d de CP 55.940 en membranas que expresan los receptores aislados CB1 y CB2 era de 2,3 nM y 1,5 nM, respectivamente (véase Pertwee, R.G. *Current Medicinal Chemistry* 6 635-664 (1999)). Se realizaron ensayos de unión por competencia a 2,5 nM de [^{3} H]-CP 55.940 (PerkinElmer) para determinar los valores de K_i de los compuestos sometidos a evaluación. Se incubaron las membranas (5-10 μ g) con un radioligando y un rango de concentraciones de compuestos de prueba en el tampón de unión (50 mM de Tris a pH 7,4; 5 mM de $MgCl_2$, 1 mM de EDTA) con 0,5% (p/v) de albúmina de suero bovino (ASB) (ICP Bio, Nueva Zelanda), a 30°C durante 60 minutos. Se prepararon soluciones madre de ligandos cannabinoides putativos en sulfóxido de dimetilo a una concentración de 10 mM. Se usaron seis concentraciones finales diferentes de compuestos, que oscilaron entre 50 μ M y 0,1 nM. Se determinó la unión no específica en presencia de 1 μ M de CP 55.940 no radioactivo (*Tocris Cookson*). Se finalizaron los ensayos mediante la incorporación de 2 ml de tampón de unión helado y filtración en filtros GF/C (*Whatman*) previamente remojados en tampón de unión frío, seguido de dos lavados en el mismo tampón.

Se determinó la radiactividad mediante incubación de los filtros con fluido de centelleo Irgasafe (*PerkinElmer*) y conteo de centelleo en un Wallac Trilux con el software Microbeta Trilux. Se analizaron los datos con el programa Prism 4.02 (GraphPad Software, San Diego, CA, EE.UU.).

ENSAYOS DE ADENOSÍN MONOFOSFATO CÍCLICO (AMPc)

Se sembraron las células a una densidad de 10.000 células por pozo en placas de cultivo de 96 pozos tratadas con poli-L-lisina (BD Biosciences). Al día siguiente, se incubaron los pozos con 40 µl de DMEM/F12 con albúmina de suero bovino (ASB) al 0,5% (p/v) y 0,5 mM de 3-isobutil-1-metilxantina (*Sigma-Aldrich*) durante 30 minutos antes de una estimulación por 15 minutos con 50 µM de forskolina (*Tocris Cookson*) y diferentes concentraciones de los compuestos indicados a 37°C, CO₂ al 5%. Se detuvieron los ensayos quitando el medio e incorporando etanol helado al 100%. A continuación, se congelaron las placas durante un mínimo de dos horas antes de la evaporación completa del etanol. Posteriormente, se reconstituyó el contenido de los pozos en un tampón de ensayo de 50 µl de AMPc (20 mM de HEPES a pH 7,5 y 5 mM de EDTA). La mitad de la muestra reconstituida se transfirió a placas de 96 pozos de fondo redondeado (*Greiner Bio-One GmbH*) con 50 µl de PKA al 0,01% (p/v) (proteína quinasa dependiente de AMPc (*Sigma-Aldrich*) en 1 mM de citrato de Na a pH 6,5 con 2 mM de ditioneol y 25 µl de [³H]-AMPc (a 22 nM en un tampón de ensayo de AMPc) (*GE Healthcare, Life Sciences*). Se permitió llegar a equilibrio durante 3 a 18 horas. Posteriormente, se agregó un barro de carbón (carbón activado al 5% (p/v) y ASC al 0,2% (p/v) en un tampón de ensayo de AMPc) a las muestras y las placas se centrifugaron a 3000 x g, a 4°C durante 5 minutos. A continuación se determinaron los conteos radioactivos en el sobrenadante, según se describe en los ensayos de unión por competencia.

ENSAYO DE UNIÓN DE [³⁵S]GTPγS CON MEMBRANAS

Se diluyeron membranas de células CHO-K1 que expresan el CB2 humano (5 µg por mezcla de incubación) en 50 mM de Tris-HCl (pH 7,5) y 0,5 mM de EDTA y se agregaron a compuestos HU en un cóctel de incubación premezclado. Las concentraciones finales de la incubación fueron 55 mM de Tris-HCl (pH 7,4), 1 mM de EDTA, 100 mM de NaCl, 5 mM de MgCl₂, 0,5% de ASC, 50 µM de GDP, 0,2 nM de [³⁵S]GTPγS (*PerkinElmer*) con concentración variada de compuestos HU y 5 µg de membrana. Se continuaron las incubaciones durante 60 minutos a 30°C en baño de agua con agitación. Los ensayos se terminaron con la incorporación de 2 ml de un tampón de lavado helado (50 mM de Tris-HCl, pH 7,5, y 5 mM de MgCl₂) y filtrando a través de filtros de GF/C (*Whatman*) previamente remojados, seguido por dos lavados más. Se determinó la radioactividad de la manera descrita para completar ensayos de unión por competencia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron los datos con el programa Prism 4.02 (GraphPad Software, San Diego, CA, EE.UU.). Los valores IC₅₀ y EC₅₀, determinados a partir de las curvas sigmoidales, se generaron a partir de concentraciones de la droga representadas en escala logarítmica. Aunque el error estándar de la media (EEM) o la desviación estándar de estos valores se pueden calcular mientras están en forma logarítmica, la conversión en valores molares (lineales) se vuelve despareja y el error no se puede expresar como “más o menos” los valores calculados. Es posible presentar los datos como un promedio, más o menos el error estándar de la media en forma logarítmica. Sin embargo, no se pueden interpretar fácilmente ni comparar con otros valores. Por lo tanto, se eligió calcular el intervalo de confianza del 95% para el valor medio en forma logarítmica y luego convertir el límite inferior, la media y el límite superior a la escala molar (lineal). Aunque el rango descripto en este formato de datos en general abarca una amplia gama de concentraciones, es un método mucho más fácil de usar para presentar datos, y los datos generados en este capítulo son comparables con otros resultados similares publicados en fuentes de confianza (*Pertwee et al.*, 2000). Se llevaron a cabo pruebas T de dos colas para análisis estadístico entre pares de compuestos enantioméricos para hallar los valores K_i de CB2. El valor de Pearson, un índice de linealidad, se determinó para los resultados K_i e IC₅₀ o EC₅₀ obtenidos para los receptores CB2 en experimentos de unión, AMPc o GTPγS, respectivamente. Para determinar si los valores E_{max} eran considerablemente diferentes de HU-308, se realizó un ANOVA de un factor con una prueba a posteriori de Bonferroni de los pares seleccionados.

RESULTADOS

EFICACIA Y AFINIDAD DE LA UNIÓN CON LOS RECEPTORES CB1 Y CB2.

Todos los datos se analizaron usando Prism 4.02. Para los datos de unión, se determinó K_i a partir de los valores IC₅₀ derivados de los datos de unión por competencia provistos del análisis de regresión no lineal de la competencia de sitios por Prism 4.02 usando los valores K_d que se informaron anteriormente.

Los valores pIC₅₀ se determinaron a partir de ensayos AMPc ajustando una curva sigmoidal de respuesta a la concentración usando Prism 4.02.

Los resultados que se muestran en las Tablas 1 y 2 se generaron haciendo un promedio de los valores pIC₅₀ determinados de forma independiente. Los datos que se muestran son IC₅₀ (intervalo de confianza del 95%). Los valores E_{max} se calcularon como un porcentaje de la respuesta máxima detectada en ensayos

AMPC paralelos con HU-210 (1,1-Dimetil-heptil- 11-hidroxi- tetrahidrocannabinol o (6aR)-trans-3-(1,1-Dimetil-heptil)-6a,7,10,10a-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-9-metanol) o HU-308 ([[(1R,2R,5R)-2-[2,6-dimetoxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil]-7,7-dimetil-4-biciclo[3.1.1]hept-3-enil] metanol) para células que expresan CB1 y CB2, respectivamente. Los datos se presentan como la media $\pm$ EEM.

Tabla 1: Eficacia y afinidad de compuestos de la invención para los receptores humanos CB1 y CB2.

Compuesto	HU-número	Ensayo de unión por competencia				Ensayo AMPc					
		Receptor CB2		Receptor CB1		Receptor CB2			Receptor CB1		
		K _i (nM)	Intervalo de confianza de 95%	K _i (μM)	Intervalo de confianza de 95%	IC ₅₀ (nM)	Intervalo de confianza de 95%	E _{max}	IC ₅₀ (μM)	Intervalo de confianza de 95%	E _{max}
12a	HU-907	2514	(829, 7630)	NB	-	NB	-	-	NB	-	-
12b	HU-908	NB	-	NB	-	NB	-	-	NB	-	-
14a					(4,90; 27,9)						
14b	HU-909	56,8	(24,4; 132)	11,7	(0,53; 3,56)	425	(233, 774)	95±6% 105±12%	NB	-	-
	HU-910	6	(5,25; 6)	1,37	3,56)	162	(87,9; 300)	%	NB	-	-
11a	HU-911	84,6 ^s	(34,9; 204)	NB	-	385	(200, 751)	86±9%	NB	-	-
11b				>10μM	-					(2,79; 4,06)	112±8%
	HU-912	77,1 ^s	(30,0; 199)	M	-	239	(159, 358)	107±4% 101±11%	3,37		
16a											
	HU-913	81,5	(69,6; 95,6)	NB	-	330	(195, 557)	%	NB	-	-
16b							(1710, 3050)				
	HU-914	1500	(870, 2570)	NB	-	2290	3050)	82±7%	NB	-	-
20a	HU-917	NB	-	NB	-	NB	-	-	NB	-	-
20b	HU-918	NB	-	NB	-	NB	-	-	NB	-	-
23								100±13%			
	HU-926	106	(55,3; 204)	NB	-	321	(203, 511)	%	NB	-	-

25	HU-928	230	(36,7; 1450)	NB	-	925	(550, 1560)	101±11 %	NB	-	-
22	HU-936	1720	(827, 3560)	NB	-	NB	-	-	NB	-	-
24			(4610, 13600)								
	HU-938	7910	(4800, 7890)	NB	-	NB	-	-	NB	-	-
15a											
	HU-969	6460		NB	-	NB	-	-	NB	-	-
15b							(664, 1980)	38±2%*			
	HU-970	1270	(634, 2530)	NB	-	1150	(810, 2900)	31±4%*	NB	-	-
13a											
	HU-971	704	(314, 1580)	NB	-	1530	(220, 446)	48±5%*	NB	-	-
13b	HU-972	168	(115, 247)	NB	-	313	(1340, 3260)	40±6%*	NB	-	-
17a											
	HU-973	1150	(596, 2210)	NB	-	2090			NB	-	-
17b											
	HU-974	>10μM	-	NB	-	NB	-	-	NB	-	-
	HU-308	14	(8,7; 22,8)	NB	-	117	(89,5; 153)	100±0%	NB	-	-
	HU-210			0,0029	4						

Se realizaron los ensayos de unión por competencia con membranas celulares CHO-CB1 o CHO-CB2 y los ensayos AMPc, en células enteras que expresan el receptor indicado. Los datos de unión (K_i) y potencia (EC_{50}) se presentan como la media con intervalos de confianza de 95% entre paréntesis.

Los datos de eficacia derivados de AMPc (Emax) se presentan como la media $\pm$ EEM. Todos los datos se calcularon a partir de por lo menos tres repeticiones independientes. * P <0,01 comparado con HU-308 Emax. § Par de enantiómeros sin significancia estadística.

NB = No se detectó unión ni actividad en concentraciones de hasta 50 μ M.

>10 μ M = Desplazamiento de ligandos radiactivos detectados en ligandos que compiten en altas concentraciones pero no se obtuvieron curvas de desplazamiento completo.

EFICACIA DE LA UNIÓN CON RECEPTORES CB2.

El ensayo se realizó para compuestos seleccionados de alta potencia. Los valores EC₅₀ se determinaron a partir de ensayos [³⁵S]GTPγS ajustando una curva sigmoideal de respuesta a la concentración (Tabla 2 y Figura 1A-1G). Los valores E_{max} se calcularon como un porcentaje de la respuesta máxima detectada en ensayos [³⁵S]GTPγS paralelos con HU-308. Como los valores E_{max} se determinan en una escala lineal (no un logaritmo de %), se presentan como la media ± EEM. Un valor de Pearson de 0,9268, que indica buena correlación entre los datos, se generó representando los valores K_i de compuestos frente a sus valores EC₅₀ determinados por ensayo GTPγS.

Tabla 2: Eficacia de compuestos de la invención para el receptor humano CB2.

Compuesto	HU-número	EC ₅₀ (nM)	E _{max}
14a	HU-909	135,5 (45,4; 404)	76±7%*
14b	HU-910	26,4 (10,7; 65,5)	121±7%
11a	HU-911	126,2 (50,7; 315)	94±4%
16a	HU-913	343,6 (151, 785)	98±3%
23	HU-926	184,9 (72,1; 474)	51±6%**
25	HU-928	576,8 (291, 1140)	95±5%
	HU-308	18,3 (11,6; 28,8)	100±0%

Los datos se muestran como valores medios EC50 con valores de intervalo de confianza del 95% entre paréntesis. Los valores medios E_{max} (± EEM) se han normalizado según la respuesta HU-308 E_{max}. n=5
*P<0,05, **P<0,001.

Las figuras 1A-1G muestran los gráficos de unión GTPγS para el receptor humano CB2 de los compuestos de la invención: HU-308 (Fig. 1A), HU-909 (Fig. 1B), HU-910 (Fig. 1C), HU-911 (Fig. 1D), HU-913 (Fig. 1E), HU-926 (Fig. 1F) y HU-928 (Fig. 1G). Los datos se muestran como unión [³⁵S]GTPγS normalizada a la unión HU-308 máxima en las mismas condiciones experimentales.

EJEMPLO 3: EFECTO IN VIVO DEL HU-910 EN TRAUMATISMO CRANEAL CERRADO (TCC)

MODELO DE TRAUMATISMO CRANEAL CERRADO Y EVALUACIÓN DEL NEUROCOMPORTAMIENTO

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las pautas del Comité Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales de la Universidad Hebrea. Se utilizaron ratones machos Sabra de 35 a 50 gramos en todos los experimentos. Los animales se mantuvieron en condiciones de luz controlada con un ciclo de luz y oscuridad de 12 h/12 h. Se indujo un traumatismo craneal cerrado (TCC) experimental utilizando un dispositivo modificado para la caída de un peso desarrollado en nuestro laboratorio como se describió anteriormente (*Chen et al.*, 1996). Una hora después del traumatismo craneal cerrado, se evaluó el estado funcional de los ratones de acuerdo con un conjunto de 10 tareas de neurocomportamiento, es decir, la valoración de la gravedad neurológica (NSS). Esta valoración se basa en la capacidad que tienen los ratones de realizar 10 tareas diferentes (*Beni-Adani et al.*, 2001) que evalúan su capacidad motora, equilibrio y estado de alerta. Se da un punto por cada tarea que no pueden realizar. La gravedad del traumatismo está indicada por la NSS inicial, que se evalúa 1 h después del TCC y también es un pronosticador confiable del resultado posterior. Un puntaje de 10 refleja la máxima incapacidad neurológica, y una disminución de la NSS durante el período de recuperación indica la recuperación parcial de la función.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron los datos con el programa Prism 4.02 (GraphPad Software, San Diego, CA, EE.UU.). Los datos se expresan como media $\pm$ EEM y se evaluó la significancia estadística con un análisis de la varianza (ANOVA) en una dirección, seguido por un análisis *post-hoc* de Dunnett para hallar los niveles TNF- α . Se compararon los valores NSS no paramétricos entre los dos grupos en cada punto de tiempo. Se analizaron estos datos para hallar las diferencias entre grupos en determinados tiempos puntuales (y no con el paso del tiempo dentro del mismo grupo). Es por ello que se utilizaron las pruebas *Mann-Whitney* para las comparaciones.

EXPERIMENTO *IN VIVO* 1:

En este estudio, se indujo un TCC a cuatro grupos de ratones (n=10/grupo y control n=9), después de lo cual se administraron los siguientes agentes:

- *Grupo 1 (control):* Solo medio (etanol:cremoforesolución salina en una proporción de 1:1:18), 1 hora después del TCC.
- *Grupo 2:* HU-910, 0,1mg/kg, disuelto en medio (1:1:18 etanol:cremoforesolución salina), i.p. 1 h después del TCC.

- *Grupo 3:* HU-910, 1,0mg/kg, disuelto en medio (1:1:18 etanol:cremoforesolución salina), i.p. 1 h después del TCC.
- *Grupo 4:* HU-910, 10,0mg/kg, disuelto en medio (1:1:18 etanol:cremoforesolución salina), i.p. 1 h después del TCC.

Se hizo un seguimiento de la valoración de la gravedad neurológica (NSS) durante 21 días y se calculó el grado de recuperación (medido como $\Delta\text{NSS} = \text{NSS}(1\text{h}) - \text{NSS}(t)$), el que se presenta en la **Figura 2**. Cabe destacar que la dosis más efectiva de **HU-910** fue 10 mg/kg. En los días 5 y 7 después del traumatismo, los ratones tratados presentaron una recuperación significativamente mayor que los controles (tratados con medio) o grupos tratados con dosis menores (**HU-910** a 0,1 y 1 mg/kg).

EXPERIMENTO *IN VIVO* 2:

En este estudio, se indujo un TCC a cuatro grupos de ratones (n=9/grupo), después de lo cual se administraron los siguientes agentes:

- *Grupo 1 (control):* Solo medio (etanol:cremoforesolución salina en una proporción de 1:1:18), 1 hora después del TCC.
- *Grupo 2:* HU-910, 10mg/kg, disuelto en medio (1:1:18 etanol:cremoforesolución salina), i.p. 1 h después del TCC.
- *Grupo 3:* Antagonista específico de CB2, SR144528, (N-[(1S)-endo-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-5-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-(4-metil-bencil)pirazol-3 carboxamida), (véase *M. Rinaldi-Carmona, et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 284 (1998) 644–650), 1mg/kg, i.p. 1 h después del TCC.
- *Grupo 4:* Antagonista específico de CB2 (SR144528, N-[(1S)-endo-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-il]-5-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-(4-metil-bencil)pirazol-3 carboxamida), 1mg/kg, i.p. 1 h después del TCC y HU-910 10mg/kg administrado 10 minutos después de la administración del antagonista.

Cabe destacar que los grupos 3 y 4 recibieron la administración para verificar que el HU-910 realmente actúa por medio del receptor CB2.

La **Figura 3** ilustra el grado de recuperación de los cuatro grupos (medido como $\Delta\text{NSS} = \text{NSS}(1\text{h}) - \text{NSS}(t)$), para un período de 24 horas a 14 días después del TCC), en la cual se puede apreciar que en presencia del antagonista únicamente (Grupo 3), la recuperación fue considerablemente reducida con respecto al grupo control (Grupo 1), al que se administró únicamente el medio.

Además, el efecto positivo de **HU-910** se redujo en un grado similar en presencia del antagonista (Grupo 4). Estos hallazgos sugieren que **HU-910** surte su efecto por medio del receptor CB2. Por lo tanto, también se estipula que los ligandos endógenos, 2-AG y la anandamida que surten su efecto neuro-protector estimulando a los receptores CB2, proporcionan protección en el período posterior al TCC, de modo que cuando el receptor CB2 está bloqueado (por ejemplo, con el antagonista), su efecto también se elimina, lo que produce un retraso en la recuperación.

EXPERIMENTO *IN VIVO* 3:

En este estudio, se indujo un TCC a cuatro grupos de ratones (n=7-8/grupo), después de lo cual se administraron los siguientes agentes:

- *Grupo 1 (control):* Solo medio (Dimetil Sulfóxido (DMSO): Tween 80: Solución salina en una proporción de 1:1:18), 1 hora después del TCC.
- *Grupo 2:* HU-910, 10mg/kg, disuelto en medio, i.p. 1 h después del TCC.
- *Grupo 3:* Antagonista específico CB2/ agonista inverso AM630 (6-Iodo-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1*H*-indol-3-il](4-metoxifenil)metanona) (Ross *et al.* 1999)), disuelto en medio, 1mg/kg, i.p. 1h después del TCC y HU-910, disuelto en el medio, 10mg/kg administrado 10 minutos después de la administración del antagonista/agonista inverso.
- *Grupo 4:* Antagonista específico CB2/agonista inverso AM630 (6-Iodo-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1*H*-indol-3-il](4-metoxifenil)metanona), disuelto en el medio, 1mg/kg, i.p. 1h después del TCC.

Cabe destacar que los grupos 3 y 4 recibieron la administración para verificar que el HU-910 realmente actúa por medio del receptor CB2.

La **Figura 4** ilustra la recuperación de los cuatro grupos medida como Δ NSS, durante un período de 1 h a 28 días después del TCC, a partir de la cual se puede apreciar que el efecto positivo de HU-910 (Grupo 2) se redujo en un grado similar en presencia del antagonista/agonista inverso (Grupo 3). Estos hallazgos sugieren que HU-910 surte su efecto por medio del receptor CB2.

EFFECTO IN VIVO DEL HU-914 EN TRAUMATISMO CRANEAL CERRADO (TCC)

EXPERIMENTO IN VIVO 4:

En este estudio, se indujo un TCC cerrado a cuatro grupos de ratones (n=10/grupo), después de lo cual se administraron los siguientes agentes:

- *Grupo 1 (control):* Solo medio (etanol:cremoforesolución salina en una proporción de 1:1:18), 1 hora después del TCC.
- *Grupo 2:* HU-914, 5mg/kg, disuelto en medio (1:1:18 etanol:cremoforesolución salina), i.p. 1 h después del TCC .
- *Grupo 3:* HU-914, 10mg/kg, disuelto en medio (1:1:18 etanol:cremoforesolución salina), i.p. 1 h después del TCC.
- *Grupo 4:* HU-914, 20mg/kg, disuelto en medio (1:1:18 etanol:cremoforesolución salina), i.p. 1 h después del TCC.

Se hizo un seguimiento de la Valoración de la Gravedad Neurológica (Δ NSS) durante 21 días, el que se presenta en la **Figura 5**. La dosis más efectiva de **HU-914** fue 5 mg/kg. A partir de los 3 días posteriores al traumatismo, los ratones tratados con **HU-914** 5mg/kg presentaron una recuperación significativamente mayor que la de los controles (tratados con el medio) o los grupos tratados con dosis mayores (**HU-914** 10 mg/kg y 20 mg/kg).

EXPERIMENTO IN VIVO 5:

En este estudio, se indujo un TCC a tres grupos de ratones (n=10/grupo), después de lo cual se administraron los siguientes agentes:

- *Grupo 1 (control):* Solo medio (etanol:cremoforesolución salina en una proporción de 1:1:18), 1 hora después del TCC.
- *Grupo 2:* HU-914, 5mg/kg, disuelto en medio (1:1:18 etanol:cremoforesolución salina), i.p. 1 h después del TCC.
- *Grupo 3:* Antagonista/agonista inverso específico CB2 (SR144528, N-[(1S)-endo-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-5-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-(4-metil-bencil)pirazol-3 carboxamida), 1mg/kg, i.p. 1 h después del TCC y HU-914 5mg/kg administrado 10 minutos después de la administración del antagonista/agonista inverso.

La **Figura 6** ilustra el grado de recuperación de los cuatro grupos (medido como Δ NSS= NSS(1h)–NSS(t)), para un período de 24 horas a 28 días después del TCC), en la cual se puede apreciar que en presencia del antagonista/agonista inverso (Grupo 3), la recuperación lograda con **HU-914** (Grupo 2) fue anulada y reducida en un grado similar al del grupo de control (Grupo 1), al que se

administró únicamente el medio. Estos hallazgos sugieren que, al menos parcialmente, **HU-914** surte su efecto por medio del receptor CB2.

EXPERIMENTO *IN VIVO* 6:

En este estudio, se indujo un TCC a cuatro grupos de ratones machos C57Bl (n=7-10/grupo), después de lo cual se administraron los siguientes agentes:

- *Grupo 1 (control):* Solo medio (etanol:cremoforesolución salina) en una proporción de 1:1:18), 1 hora después del TCC.
- *Grupo 2:* HU-914, 2,5mg/kg, disuelto en medio (1:1:18 etanol:cremoforesolución salina), i.p. 1 h después del TCC.
- *Grupo 3:* HU-914, 5mg/kg, disuelto en medio (1:1:18 etanol:cremoforesolución salina), i.p. 1 h después del TCC.
- *Grupo 4:* HU-914, 10mg/kg, disuelto en medio (1:1:18 etanol:cremoforesolución salina), i.p. 1 h después del TCC.

Se hizo un seguimiento de la Valoración de la Gravedad Neurológica (NSS) durante 14 días que se presenta en la **Figura 7**. Cabe destacar que las dosis más efectivas de **HU-914** en una estirpe particular de ratones fueron 2,5 mg/kg y 5 mg/kg. A los 14 días posteriores al traumatismo, los ratones tratados con **HU-914** (2,5 mg/kg y 5 mg/kg) presentaron una recuperación significativamente mayor que la de los controles (tratados con el medio) o los grupos tratados con dosis mayores (**HU-914** 10 mg/kg). De manera similar al estudio sobre los ratones Sabra, este estudio representa un efecto de respuesta a la dosis del **HU-914** en ratones C57Bl, en los que las dosis menores (HU-914 2,5 y 5 mg/kg) fueron más efectivas que una dosis mayor (HU-914 10 mg/kg) o el medio.

EL EFECTO DEL HU-914 EN LA PRODUCCIÓN DE TNF- α DESPUÉS DEL TCC.

La actividad de TNF- α se puede inducir por lesiones cerebrales traumáticas e isquémicas a partir de 1 o 2 h y llega a su punto máximo a las 4 horas después del TCC. (Shohami *et al.*, 1997). El paso siguiente fue investigar el efecto del HU-914 en la producción de TNF- α después del TCC.

Se indujo un TCC a tres grupos de ratones (n=5-6):

- *Grupo 1 (control):* Los controles con intervención simulada recibieron anestesia e incisión cutánea únicamente.
- *Grupo 2:* Solo medio (etanol:cremoforesolución salina en una proporción de 1:1:18), 1 hora después del TCC.

- *Grupo 3:* HU-914, 5mg/kg, disuelto en medio (1:1:18 etanol:cremoforesolución salina), i.p. 1 h después del TCC.

Se sacrificó a los animales 4 horas después del TCC mediante decapitación. Rápidamente se extrajeron los cerebros y se disecaron en segmentos corticales y del hipocampo, ipsilaterales y contralaterales, que se congelaron en nitrógeno líquido y se mantuvieron a -78. Los tejidos del cerebro se homogenizaron en tampón de lisis helado (50 mM de Tris-HCl, 1 mM de EDTA, 1 mM de EGTA, 0,5 mM de Na_3VO_4 , 2-mercaptoetanol al 0,1%, Triton X-100 al 1%, 50 mM de NaF, 5 mM de pirofosfato sódico, 10 mM de β -gliceropirofosfato de sodio, 0,1 mM de fluoruro de fenilmetanosulfonilo y mezcla de inhibidores de proteasas) (*Roche Diagnostics*, Indianápolis, IN). Después de la sonicación en hielo durante 45 segundos y la centrifugación a 12.000 rpm durante 20 min., se determinaron las concentraciones de proteínas en los sobrenadantes usando el método Bradford (Laboratorios Bio-Rad, Munich, Alemania). Se analizaron los sobrenadantes mediante un ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA) para hallar la producción de TNF- α , con un equipo específico de citoquinas de R&D Systems (Minneapolis, MN). El HU-914 inhibió la producción de TNF- α en el hipocampo del hemisferio izquierdo lesionado, pero no afectó el nivel de citoquina en la corteza izquierda. No se detectó aumento de TNF- α en la corteza ni en el hipocampo derechos (**Fig. 8**).

Resumen

La presente invención se refiere a canfenos arilados, los procesos para su preparación y sus usos a los fines de la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones que se relacionan con la estimulación de los receptores CB2 o que se benefician de ella.

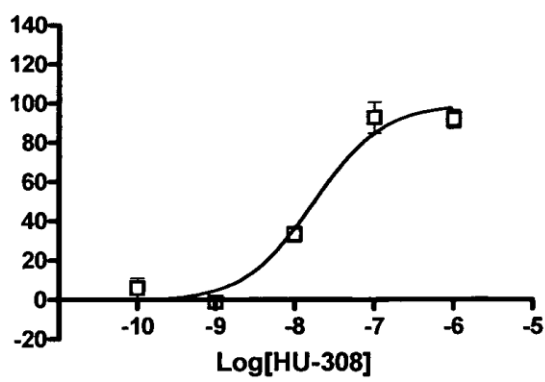


Fig. 1A

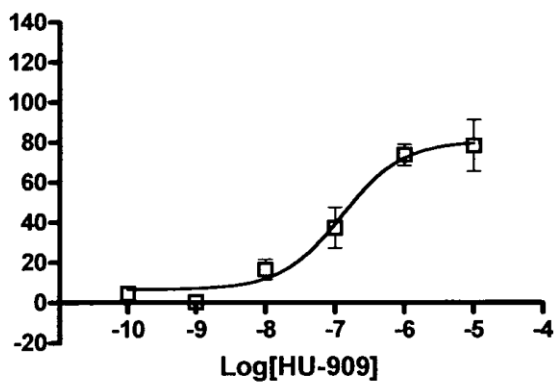


Fig. 1B

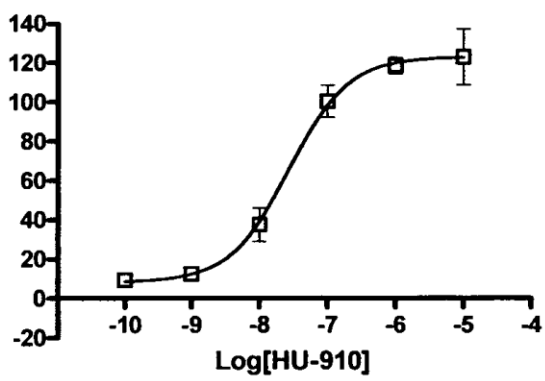


Fig. 1C

2/10

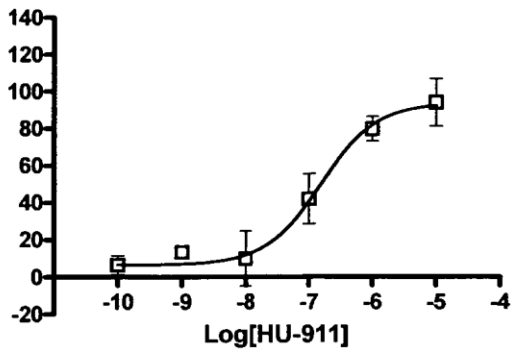


Fig. 1D

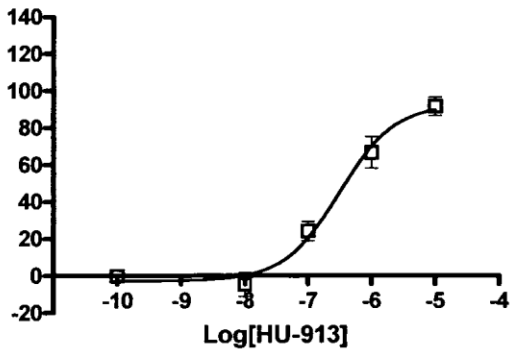


Fig. 1E

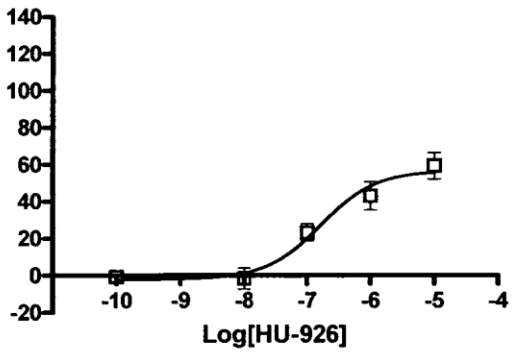


Fig. 1F

3/10

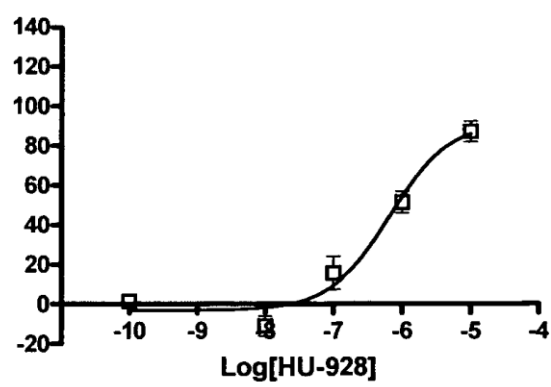


Fig. 1G

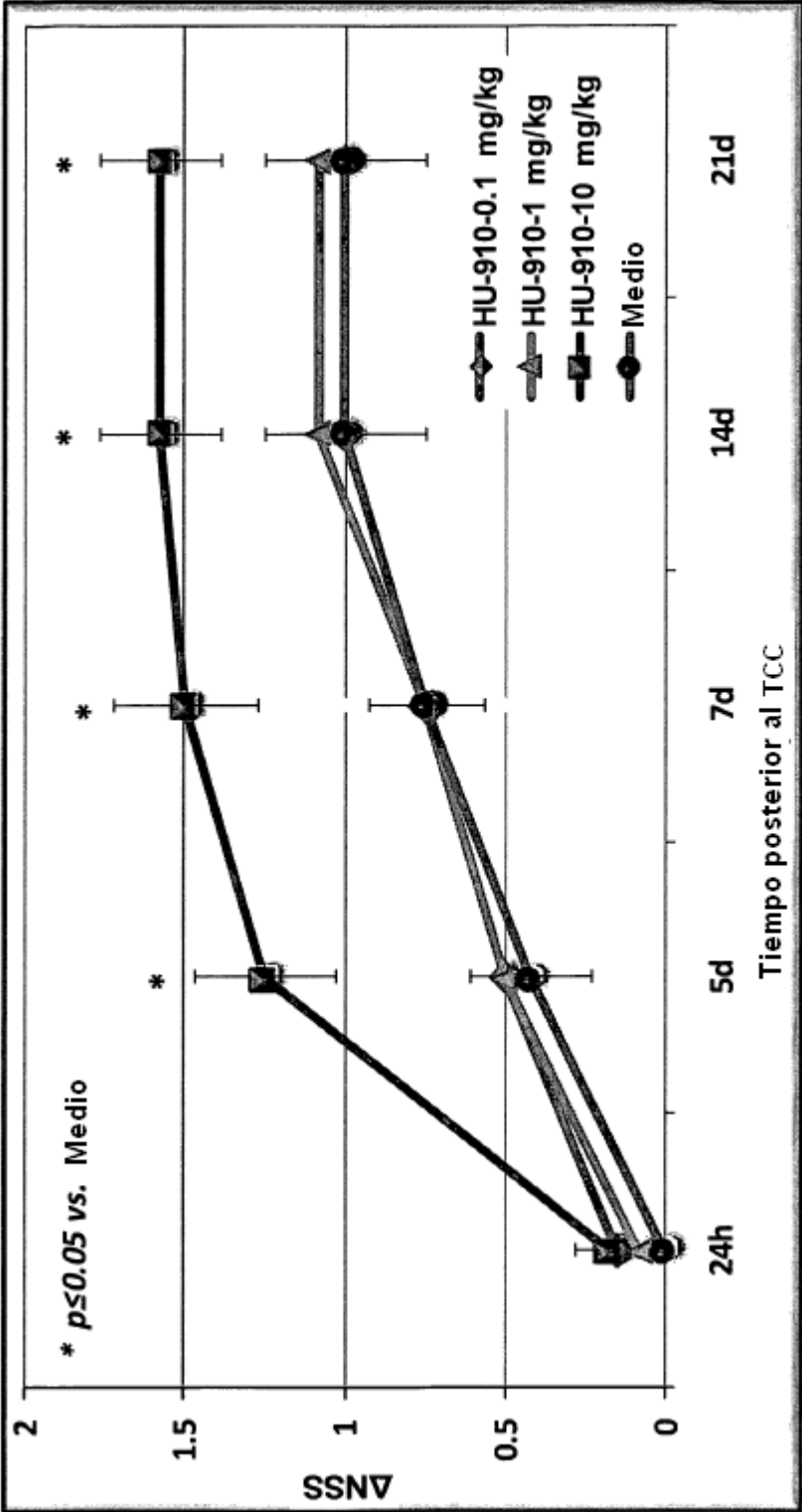


Fig. 2

5/10

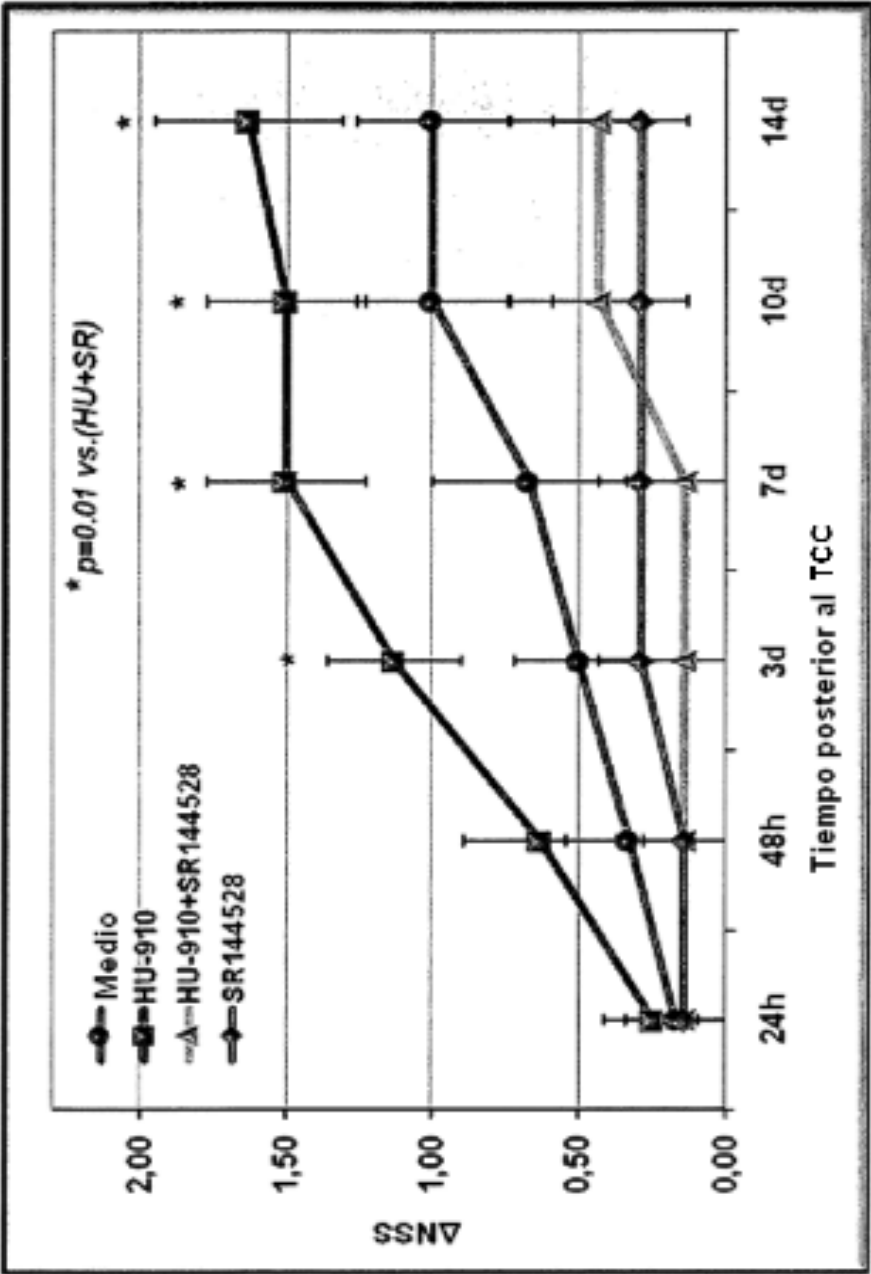


Fig. 3

6/10

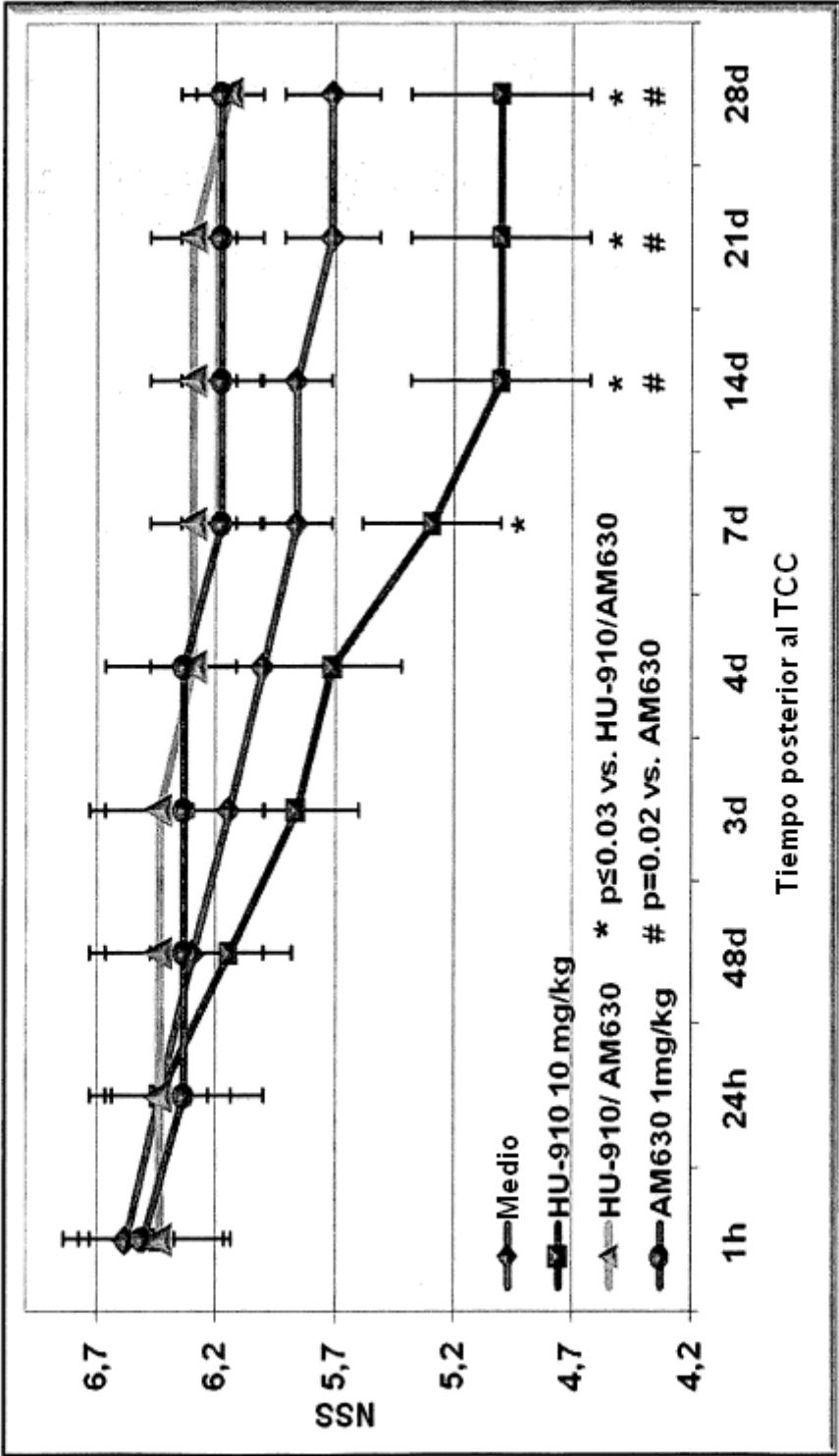


Fig. 4

7/10

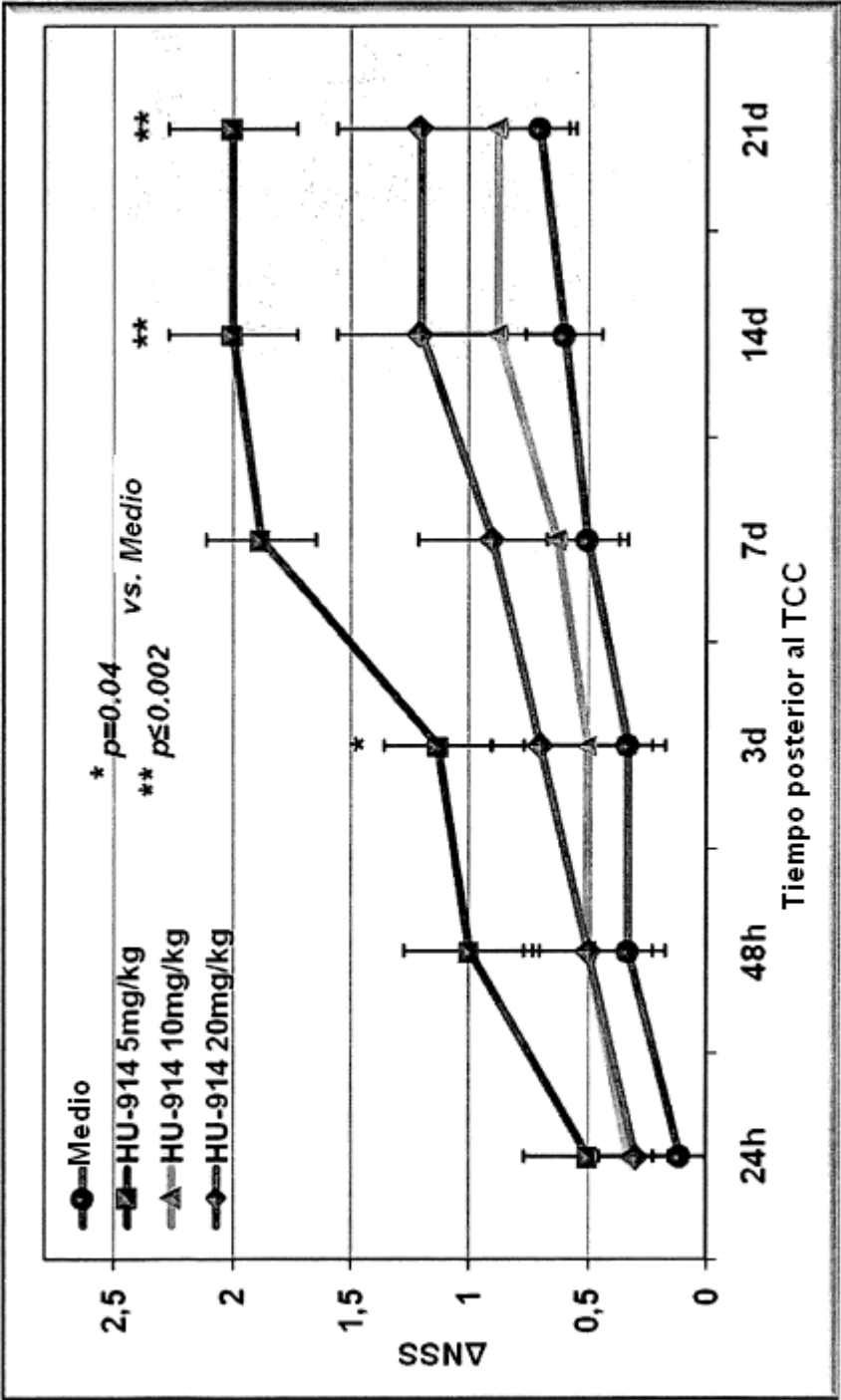


Fig. 5

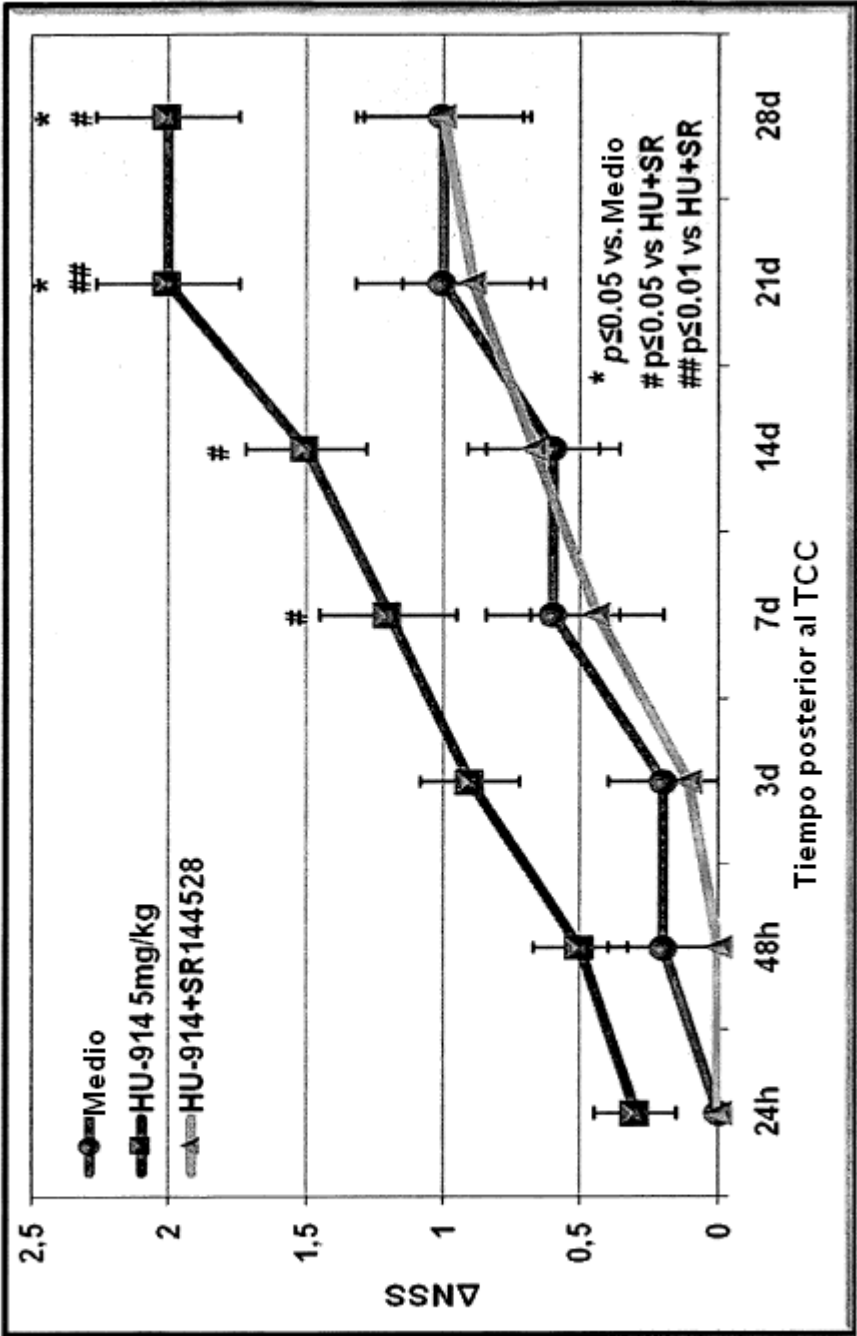


Fig. 6

9/10

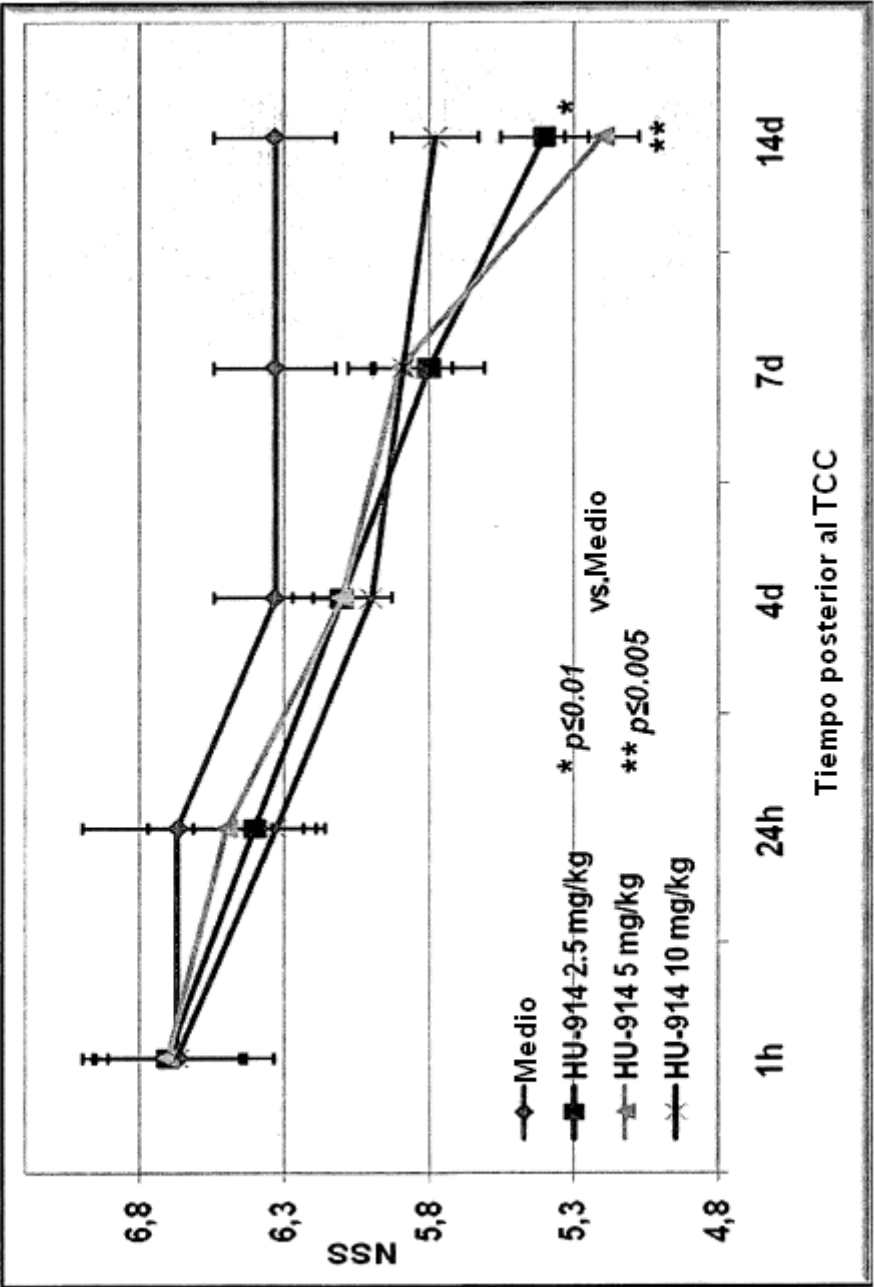


Fig. 7

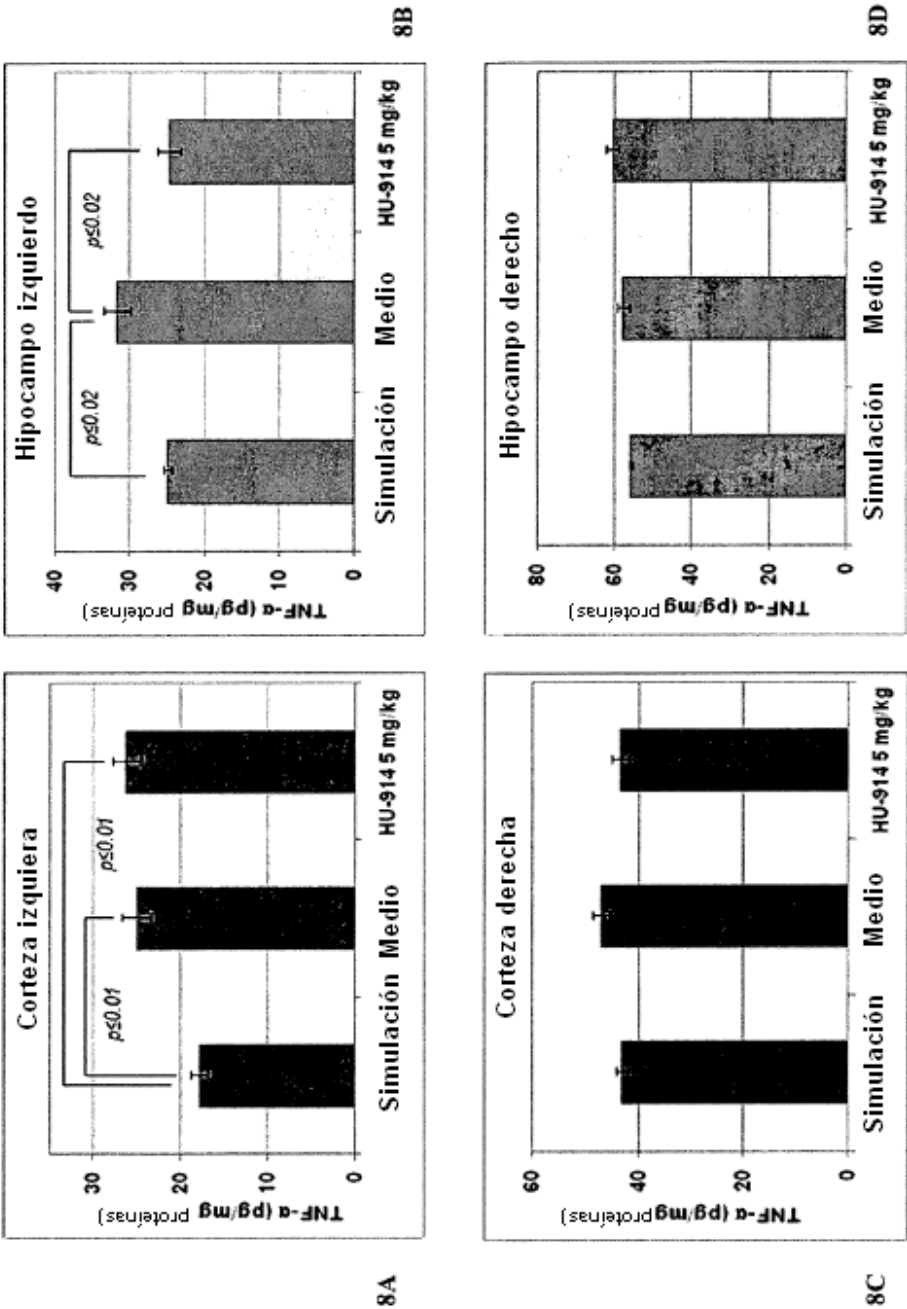


Fig. 8

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned MECHOULAM, Raphael;
MAGID, Lital; SHOHAMI, Esther; BAB, Itai;

acting as Inventors

of Colombian Patent Application No.

Titled: NOVEL ARYLATED CAMPHENES,
PROCESSES FOR THEIR PREPARATION
AND USES THEREOF

with domicile in 12 Tchernichovsky St., 92581
Jerusalem, Israel; 13 Mishol Moran, 99797
Jerusalem, Israel; 34/1 Meron St., 90805
Mevasseret Zion, Israel; 26 Hateena St., 99797
Carmei Yossef, Israel;

hereby declare that they assign all rights of
ownership as well as all rights and privileges
relating thereto without exception over the
following patent application in Colombia:
No.

Titled: NOVEL ARYLATED CAMPHENES,
PROCESSES FOR THEIR PREPARATION
AND USES THEREOF

to YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT
COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY
OF JERUSALEM LTD.

domiciled in Hi -Tech Park, Givat-Ram,
Edmond Safra Campus, 91390 Jerusalem,
Israel.

The assignor and the assignees sign this
document as proof of their acceptance of the
assignment.

Given and signed on the 23rd day of April
of 2012

R. Mechoulam
Signature of Assignor
MECHOULAM, Raphael

L. Magid
Signature of Assignor
MAGID, Lital

Esther Shohami
Signature of Assignor
SHOHAMI, Esther

Itai Bab
Signature of Assignor
BAB, Itai;

Signature of Assignee
YISSUM

Michal Ben-Israel
Signature of Assignee
YISSUM

DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE

CESION

Los Suscritos MECHOULAM, Raphael;
MAGID, Lital; SHOHAMI, Esther; BAB, Itai;

en calidad de Inventores

de la solicitud de patente en Colombia No.

Titulada:

con domicilio en 12 Tchernichovsky St.,
92581 Jerusalén, Israel; 13 Mishol Moran,
99797 Jerusalén, Israel; 34/1 Meron St.,
90805 Mevasseret Zion, Israel; 26 Hateena
St., 99797 Carmei Yossef, Israel;

declaran por el presente documento que
ceden todos los derechos de propiedad que le
correspondan, así como las prerrogativas, sin
excepción alguna, sobre la siguiente solicitud
de patente en Colombia No.

Titulada:

a YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT
COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY
OF JERUSALEM LTD.

domiciliada en Hi -Tech Park, Givat-Ram,
Edmond Safra Campus, 91390 Jerusalén,
Israel.

Los cedentes y el cesionario firman este
documento como prueba de su aceptación de
la cesión.

Dado y firmado a los días del mes de
de 2012

Firma del Cedente
MECHOULAM, Raphael

Firma del Cedente
MAGID, Lital

Firma del Cedente
SHOHAMI, Esther

Firma del Cedente
BAB, Itai

Firma del Cesionario
YISSUM



Brigard & Castro
BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros), YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM LTD.

domiciliado(s) en Hi -Tech Park, Givat-Ram, Edmond Safra Campus, 91390 Jerusalén, Israel.

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, lemas comerciales, nombres comerciales, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias relacionadas con PCT/IL2010/000970.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la Calle 70A No. 4-41, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 2012

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We), YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM LTD.

domiciled in Hi -Tech Park, Givat-Ram, Edmond Safra Campus, 91390 Jerusalem, Israel.

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers related to PCT/IL2010/000970.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Calle 70A No. 4-41, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this 20th day of April 2012

Signature

Name
Title

Yakov Michlin
President & CEO
Renée Ben-Israel
vp - Intellectual Property