



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 776**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4162 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05810125 .4**
96 Fecha de presentación : **18.10.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1804791**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2007**

54 Título: **Moduladores de cannabinoides de tetrahidro piridinil pirazol.**

30 Prioridad: **27.10.2004 US 622641 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.04.2011

73 Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es: **Xia, Mingde;**
Pan, Meng;
Wachter, Michael, P. y
Liotta, Fina

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 357 776 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

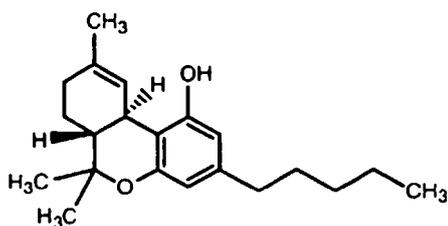
Moduladores de cannabinoides de tetrahidro piridinil pirazol.

5 **Campo de la invención**

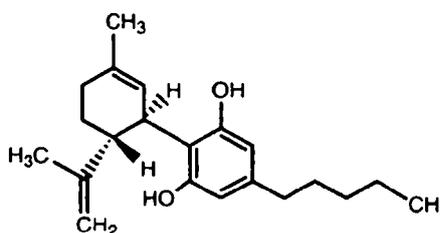
La presente invención se refiere a compuestos moduladores de cannabinoides (CB) de tetrahidro-piridinil pirazol, y a compuestos para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome; trastorno o enfermedad mediados por un receptor de cannabinoides.

10 **Antecedentes de la invención**

15 Antes del descubrimiento de los receptores de cannabinoides CB1 y CB2, el término cannabinoide se usaba para describir los componentes biológicamente activos de *cannabis sativa*, siendo los más abundantes delta-9-tetrahidro-cannabinol (THC) y cannabidiol.



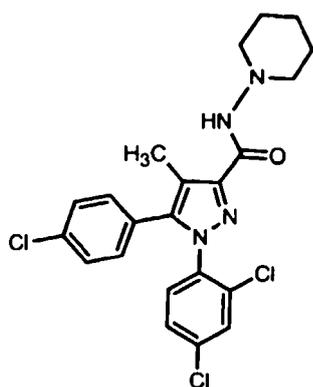
THC



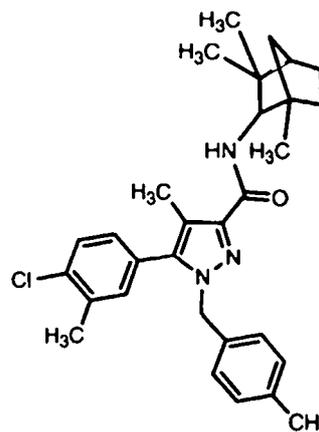
CANNABIDIOL

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

35 Las investigaciones farmacológicas se han centrado en moduladores selectivos del receptor CB de la clase estructural pirazol, que incluyen SR 141716A (la sal monoclóhidrato de SR 141716) y SR 144528.



SR 141716



SR 144528

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

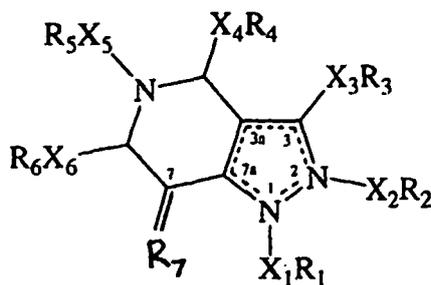
65 Ciertos compuestos (incluyendo SR 141716, SR 144528 y similares), que se clasificaron originalmente como antagonistas selectivos, se considera ahora que actúan como “agonistas inversos” en lugar de antagonistas puros. Los agonistas inversos tienen la capacidad de disminuir el nivel constitutivo de activación del receptor en ausencia de un agonista, en lugar de solo bloquear la activación inducida por la unión del agonista al receptor. La actividad constitutiva

de los receptores CB tiene implicaciones importantes, puesto que hay un nivel de señalización continua por ambos CB1 y CB2, incluso en ausencia de un agonista. Por ejemplo, SR141716A aumenta los niveles de proteína CB1 y sensibiliza las células hacia la acción agonista, indicando de esta manera que los agonistas inversos pueden ser otra clase de ligandos usados para modular el sistema endocannabinoide y las rutas de señalización cadena abajo, activadas por los receptores CB.

Los avances en la síntesis de CB y ligandos cannabimiméticos han promovido el desarrollo de la farmacología de los receptores, y han proporcionado evidencia de la existencia de sub-tipos adicionales de receptores de cannabinoides. Sin embargo, sigue habiendo una necesidad actual de identificar y desarrollar moduladores de receptor de cannabinoides CB1 o CB2 para el tratamiento de una diversidad de síndromes, trastornos y enfermedades modulados por el receptor CB.

Descripción detallada de la invención

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



o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en la que

las líneas discontinuas entre las posiciones 2-3 y las posiciones 3a-7a en la fórmula (I) representan localizaciones para cada uno de los dos dobles enlaces presentes cuando X₁R₁ está presente;

las líneas discontinuas entre las posiciones 3-3a y las posiciones 7a-1 en la fórmula (I) representan localizaciones para cada uno de los dos dobles enlaces presentes cuando X₂R₂ está presente;

X₁ está ausente o es alquileo inferior;

X₂ está ausente o es alquileo inferior;

en la que solo uno de X₁R₁ y X₂R₂ está presente;

X₃ está ausente, o es alquileo inferior, alquilideno inferior o -NH-;

X₄ está ausente o es alquileo inferior;

X₅ está ausente o es alquileo inferior;

X₆ está ausente o es alquileo inferior;

R₁ se selecciona entre hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), sulfonilalquilo, arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo, en los que cada uno de arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, sulfonilamino, sulfonilaminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi inferior;

R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), sulfonilalquilo, arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo, en los que cada uno de arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, sulfonilamino, sulfonilaminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi inferior;

R₃ es -C(O)-Z₁(R₈), -SO₂-NR₉-Z₂(R₁₀) o -C(O)-NR₁₁Z₃(R₁₂);

R₄ es hidrógeno, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi inferior;

ES 2 357 776 T3

R₅ es hidrógeno, alquilamino, alquilaminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi), formilo, acilo, acilarilo, carboxi, carbonilalcoxi, carbonilalcoxiarilo, carbamoilo, carbamoilalquilo, sulfonilalquilo, sulfonilamino, sulfonilaminoalquilo, arilo, sulfonilarilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones con alquilo, halógeno, hidroxilo o alcoxi) o heterociclilo;

R₆ es hidrógeno, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi inferior;

R₇ es CH-arilo o CH-heterociclilo, en los que cada uno del arilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con hidroxilo, oxo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno;

R₈ es arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, oxiarilo, alcoxiarilo o heterociclilo;

R₉ es hidrógeno o alquilo inferior;

R₁₀ es hidrógeno, arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo, en los que cada uno de arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, oxiarilo, alcoxiarilo o heterociclilo;

R₁₁ es hidrógeno, alquilo inferior o acilo;

R₁₂ es hidrógeno o es arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, sulfonilamino, sulfonilaminoalquilo, arilo, oxiarilo, alcoxiarilo o heterociclilo;

cada uno de Z₁ y Z₂ está ausente o es alquilo; y,

Z₃ está ausente, o es -NH-, -SO₂- o alquilo (estando el alquilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi o carbonilalcoxi).

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en la que X₁ está ausente o es alquilenio inferior y R₁ se selecciona entre alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo, en los que cada uno de arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi inferior.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en la que X₁ está ausente o es alquilenio inferior y R₁ se selecciona entre alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), fenilo o ciclohexilo, en los que cada uno del fenilo o ciclohexilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi inferior.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en la que X₁ está ausente o es alquilenio inferior y R₁ se selecciona entre alquilo, fenilo o ciclohexilo, en los que el fenilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en la que X₃ está ausente; R₃ es -C(O)-Z₁(R₈); Z₁ está ausente o es alquilo; y R₈ es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, oxiarilo, alcoxiarilo o heterociclilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en la que X₃ está ausente; R₃ es -C(O)-R₈; y R₈ es heterociclilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en la que X₃ está ausente o es alquilideno inferior; R₃ es -SO₂-NR₉-Z₂(R₁₀); R₉ es hidrógeno o alquilo inferior; Z₂ está ausente o es alquilo inferior; y R₁₀ es arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo.

ES 2 357 776 T3

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en la que X_3 está ausente o es alquilideno inferior; R_3 es $-\text{SO}_2\text{-NH-Z}_2(\text{R}_{10})$; Z_2 está ausente o es alquilo inferior; y R_{10} es arilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ o heterociclilo.

5 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en la que X_3 está ausente o es alquilideno inferior; R_3 es $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}_{11}\text{-Z}_3(\text{R}_{12})$; R_{11} es hidrógeno, alquilo inferior o acilo; Z_3 está ausente o es alquilo (estando el alquilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o carbonilalcoxi); y R_{12} es hidrógeno o es arilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, sulfonilamino, sulfonilaminoalquilo, arilo, oxiarilo, alcoxiarilo o heterociclilo.

15 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en la que X_3 está ausente; R_3 es $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}_{11}\text{-Z}_3(\text{R}_{12})$; R_{11} es hidrógeno o acilo; Z_3 está ausente o es alquilo; y R_{12} es hidrógeno o es fenilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, sulfonilamino, sulfonilaminoalquilo, arilo, oxiarilo, alcoxiarilo o heterociclilo.

20 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en la que X_3 está ausente; R_3 es $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}_{11}\text{-Z}_3(\text{R}_{12})$; R_{11} es hidrógeno o acilo; Z_3 está ausente o es alquilo; y R_{12} es hidrógeno o es fenilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior) o alcoxi.

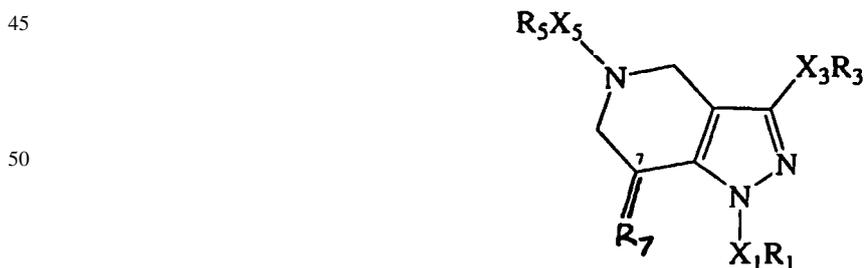
25 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en la que X_4 está ausente; y R_4 es hidrógeno.

30 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en la que X_5 está ausente o es alquileno inferior; y R_5 es hidrógeno, alquilamino, alquilaminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi), formilo, acilo, acilarilo, carboxi, carbonilalcoxi, carbonilalcoxiarilo, carbamoilo, carbamoilalquilo, sulfonilalquilo, sulfonilamino, sulfonilaminoalquilo, arilo, sulfonilarilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones con alquilo, halógeno, hidroxilo o alcoxi) o heterociclilo.

35 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en la que X_6 está ausente; y R_6 es hidrógeno.

40 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en la que R_7 es CH -arilo opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones con alcoxi inferior o halógeno.

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



60 o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en la que X_1 está ausente o es alquileno inferior; X_3 está ausente; X_5 está ausente o es alquileno inferior; R_1 se selecciona entre alquilo, arilo o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, en los que el arilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno; R_3 es $-\text{C}(\text{O})\text{-Z}_1(\text{R}_8)$ o $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}_{11}\text{-Z}_3(\text{R}_{12})$; R_5 es hidrógeno, alquilo, formilo, acilo, carboxi, carbonilalcoxi, carbonilalcoxiarilo, carbamoilalquilo, carbamoildialquilo, sulfonilalquilo, sulfonilaminoalquilo, sulfonilarilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones con alquilo);

65 R_7 es CH -arilo opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones con alcoxi inferior o halógeno; R_8 es heterociclilo; R_{11} es hidrógeno o acilo; R_{12} es arilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, alquilo o alcoxi; Z_1 está ausente; y Z_3 está ausente o es alquilo.

ES 2 357 776 T3

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ia) o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en la que X_1R_1 , X_3R_3 , X_5R_5 y R_7 se seleccionan dependientemente entre

5	Comp	X_1R_1	X_3R_3	X_5R_5	R_7
	1	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	C(O)OCH ₃	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
10	2	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	C(O)O-C(CH ₃) ₃	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
	3	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	C(O)CH ₃	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
	4	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(ciclohexil)-CH ₃	C(O)O-C(CH ₃) ₃	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
15	5	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(ciclohexil)-CH ₃	H	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
	6	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(ciclohexil)-CH ₃	C(O)CH ₃	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
	7	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(ciclohexil)-CH ₃	C(O)OCH ₃	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
20	8	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(ciclohexil)-CH ₃	C(O)O-C(CH ₃) ₃	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
	9	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	C(O)O-C(CH ₃) ₃	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
	10	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	C(O)CH ₃	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
25	11	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	C(O)OCH ₃	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
	12	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	H	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
	13	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(ciclohexil)-CH ₃	C(O)OCH ₃	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
30	14	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(ciclohexil)-CH ₃	C(O)CH ₃	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
	15	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	H	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
	16	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	C(O)OCH ₂ -fenilo	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
35	17	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	SO ₂ CH ₃	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
	18	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	SO ₂ -4-CH ₃ -fenilo	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
	19	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	C(O)NH-CH ₂ CH ₃	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
40	20	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	C(O)O-C(CH ₃) ₃	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno

45

50

55

60

65

ES 2 357 776 T3

(Continuación)

	Comp	X₁R₁	X₃R₃	X₅R₅	R₇
5	21	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	H	(7E)-4-F-bencilideno
	22	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	C(O)CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
	23	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	C(O)OCH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
10	24	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	C(O)NH-CH ₂ CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
	25	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	C(O)OCH ₂ -fenilo	(7E)-4-F-bencilideno
	26	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	SO ₂ -4-CH ₃ -fenilo	(7E)-4-F-bencilideno
15	27	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	SO ₂ CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
	28	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(ciclohexil)-CH ₃	H	(7E)-4-F-bencilideno
20	29	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
	30	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(ciclohexil)-CH ₃	SO ₂ CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
	31	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(ciclohexil)-CH ₃	SO ₂ -4-CH ₃ -fenilo	(7E)-4-F-bencilideno
25	32	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(ciclohexil)-CH ₃	C(O)NH-CH ₂ CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
	33	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	SO ₂ CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
	34	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	C(O)NH-CH ₂ CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
30	35	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	C(O)O-C(CH ₃) ₃	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
	36	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	C(O)O-C(CH ₃) ₃	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
35	37	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	C(O)O-C(CH ₃) ₃	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
40	38	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	H	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
	39	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	SO ₂ N(CH ₃) ₂	(7E)-4-F-bencilideno
45	40	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	SO ₂ CH ₃	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
	41	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	C(O)NH-CH ₂ CH ₃	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
50	42	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	C(O)CH ₃	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
55	43	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	CH ₂ C(O)O-CH ₂ CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
	44	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	C(O)OCH ₃	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
60	45	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	C(O)H	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno

65

ES 2 357 776 T3

(Continuación)

	Comp	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	R ₇
5	46	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	C(O)H	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
	47	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	SO ₂ N(CH ₃) ₂	(7 <i>E</i>)-4-OCH ₃ - bencilideno
10	48	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	CH ₂ C(O)O-CH ₂ CH ₃	(7 <i>E</i>)-4-OCH ₃ - bencilideno
	49	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	H	(7 <i>E</i>)-4-OCH ₃ - bencilideno
15	50	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	H	(7 <i>E</i>)-4-OCH ₃ - bencilideno
20	51	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	CH ₂ C(O)OH	(7 <i>E</i>)-4-OCH ₃ - bencilideno
	52	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	CH ₂ C(O)OH	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
25	53	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	SO ₂ CH ₃	(7 <i>E</i>)-4-OCH ₃ - bencilideno
	54	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	C(O)CH ₃	(7 <i>E</i>)-4-OCH ₃ - bencilideno
	55	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	C(O)OCH ₃	(7 <i>E</i>)-4-OCH ₃ - bencilideno
35	56	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	C(O)NH-CH ₂ CH ₃	(7 <i>E</i>)-4-OCH ₃ - bencilideno
40	57	4-Cl-fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	C(O)O-C(CH ₃) ₃	(7 <i>E</i>)-4-F-bencilideno
	58	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	SO ₂ N(CH ₃) ₂	(7 <i>E</i>)-4-OCH ₃ - bencilideno
45	59	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	CH ₂ C(O)O-CH ₂ CH ₃	(7 <i>E</i>)-4-OCH ₃ - bencilideno
	60	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	C(O)CH ₃	(7 <i>E</i>)-4-OCH ₃ - bencilideno
50	61	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	C(O)NH-CH ₂ CH ₃	(7 <i>E</i>)-4-OCH ₃ - bencilideno
55	62	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	C(O)OCH ₃	(7 <i>E</i>)-4-OCH ₃ - bencilideno
60	63	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	SO ₂ CH ₃	(7 <i>E</i>)-4-OCH ₃ - bencilideno

65

ES 2 357 776 T3

(Continuación)

Comp	X_1R_1	X_3R_3	X_5R_5	R_7	
5	64	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	SO ₂ N(CH ₃) ₂	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
10	65	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	CH ₂ C(O)O-CH ₂ CH ₃	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
	66	4-Cl-fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	H	(7E)-4-F-bencilideno
	67	4-Cl-fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	C(O)OCH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
15	68	4-Cl-fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	C(O)CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
	69	4-Cl-fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	C(O)NH-CH ₂ CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
	70	4-Cl-fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	SO ₂ N(CH ₃) ₂	(7E)-4-F-bencilideno
20	71	4-Cl-fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	SO ₂ CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
	72	4-Cl-fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenil)-CH ₃	CH ₂ C(O)O-CH ₂ CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
25	73	4-Cl-fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	C(O)O-C(CH ₃) ₃	(7E)-4-F-bencilideno
	74	4-Cl-fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo C(CH ₃) ₃	C(O)O-	(7E)-4-F-bencilideno
	75	4-Cl-fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	H	(7E)-4-F-bencilideno
30	76	4-Cl-fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	H	(7E)-4-F-bencilideno
	77	4-Cl-fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	C(O)NH-CH ₂ CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
	78	4-Cl-fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	SO ₂ CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
35	79	4-Cl-fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	C(O)OCH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
	80	4-Cl-fenilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-piridin-2-ilo	C(O)CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
	81	4-Cl-fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	C(O)CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
40	82	4-Cl-fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	C(O)OCH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
	83	4-Cl-fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	C(O)NH-CH ₂ CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
	84	4-Cl-fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c] pirrol-2-ilamida	C(O)O-C(CH ₃) ₃	(7E)-4-F-bencilideno
45	85	4-Cl-fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c] pirrol-2-ilamina	H	(7E)-4-F-bencilideno
50	86	4-Cl-fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c] pirrol-2-ilamina	C(O)CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
	87	4-Cl-fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c] pirrol-2-ilamina	C(O)OCH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
55	88	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c] pirrol-2-ilamina	C(O)O-C(CH ₃) ₃	(7E)-4-F-bencilideno
60	89	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(piridin-2-il)-CH ₃	C(O)O-C(CH ₃) ₃	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno

65

ES 2 357 776 T3

(Continuación)

Comp	X_1R_1	X_3R_3	X_5R_5	R_7
5 90	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c] pirrol-2-ilamina	H	(7E)-4-F-bencilideno
10 91	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c] pirrol-2-ilamina	C(O)CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
92	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c] pirrol-2-ilamina	C(O)OCH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
15 93	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(piridin-2-il)-CH ₃	H	(7E)-4-F-bencilideno
94	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c] pirrol-2-ilamina	C(O)O-C(CH ₃) ₃	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
20 95	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c] pirrol-2-ilamina	H	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
25 96	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(piridin-2-il)-CH ₃	C(O)OCH ₃	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
97	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(piridin-2-il)-CH ₃	C(O)CH ₃	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
30 98	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(piridin-2-il)-CH ₃	C(O)NH-CH ₂ CH ₃	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
35 99	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(piridin-2-il)-CH ₃	SO ₂ CH ₃	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
100	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c] pirrol-2-ilamina	C(O)OCH ₃	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
40 101	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c] pirrol-2-ilamina	C(O)NH-CH ₂ CH ₃	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
45 134	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)-N[C(O)CH ₃]-piperidin-1-ilo	C(O)CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
135	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)-piperidin-1-ilo	C(O)O-C(CH ₃) ₃	(7E)-4-F-bencilideno
136	4-Cl-fenilo	C(O)-N[C(O)CH ₃]-hexahidro- ciclopenta[c]pirrol-2-ilamina	C(O)NH-CH ₂ CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
50 137	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)-piperidin-1-ilo	C(O)O-C(CH ₃) ₃	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
138	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(piridin-2-il)-(R)-CH ₃	C(O)O-C(CH ₃) ₃	(7E)-4-F-bencilideno
55 139	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(piridin-2-il)-(R)-CH ₃	H	(7E)-4-F-bencilideno
140	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(piridin-2-il)-(R)-CH ₃	SO ₂ CH ₃	(7E)-4-F-bencilideno
60 141	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-4-OH-piperidin-1-ilo	C(O)O-C(CH ₃) ₃	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno

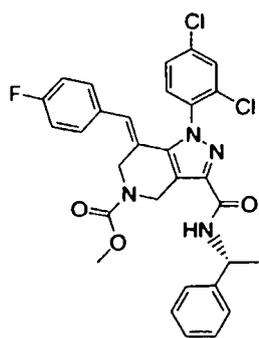
65

ES 2 357 776 T3

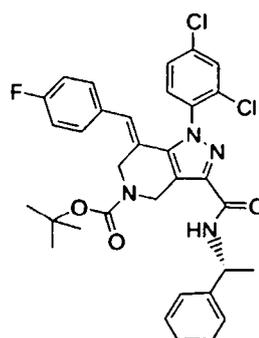
(Continuación)

Comp	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₅ R ₅	R ₇
5 142	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-4-OH-piperidin-1-ilo	H	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
10 143	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-4-OH-piperidin-1-ilo	C(O)O-C(CH ₃) ₃	(7E)-4-F-bencilideno
144	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-4-OH-piperidin-1-ilo	C(O)OCH ₃	(7E)-4-OCH ₃ - bencilideno
15 145	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-4-OH-piperidin-1-ilo	H	(7E)-4-F-bencilideno
146	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-4-OH-piperidin-1-ilo	C(O)OCH ₃	(7E)-4-F-bencilideno

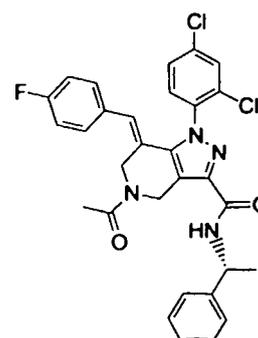
Los compuestos de Fórmula (I) o una sal, isómero o polimorfo de los mismos, incluyen aquellos seleccionados entre:



Comp 1



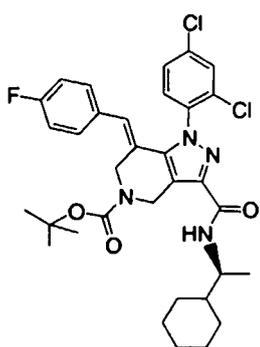
Comp 2



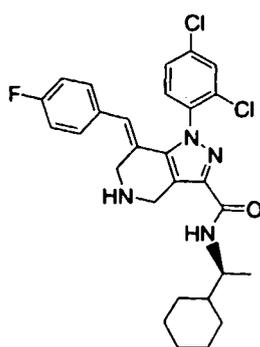
Comp 3

ES 2 357 776 T3

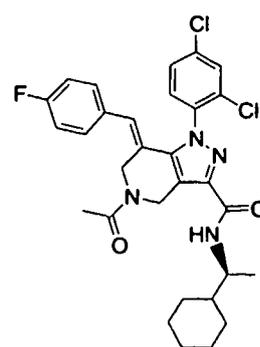
5



Comp 4



Comp 5

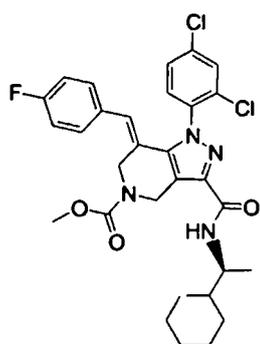


Comp 6

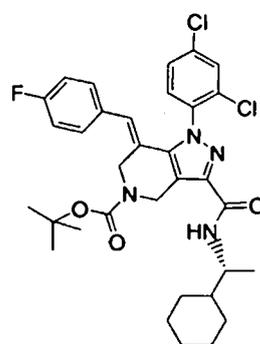
10

15

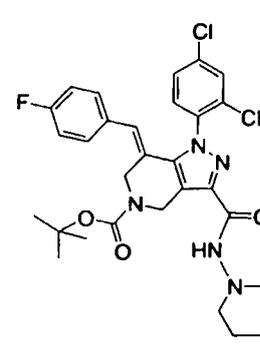
20



Comp 7



Comp 8

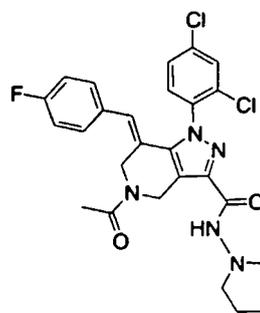


Comp 9

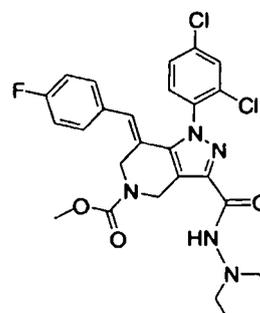
25

30

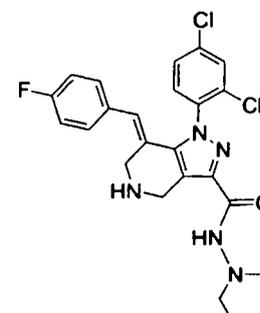
35



Comp 10



Comp 11



Comp 12

40

45

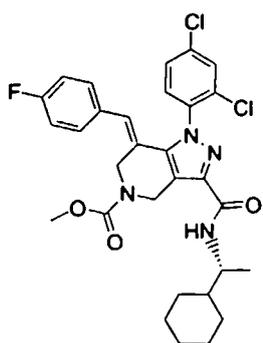
50

55

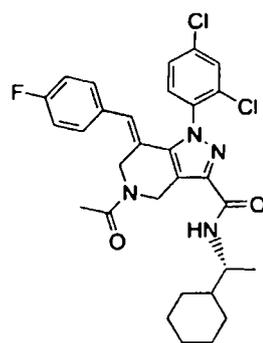
60

65

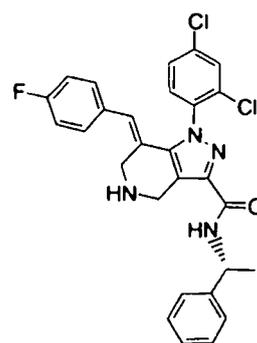
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



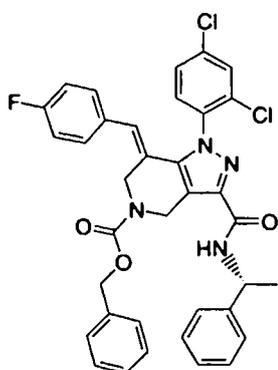
Comp 13



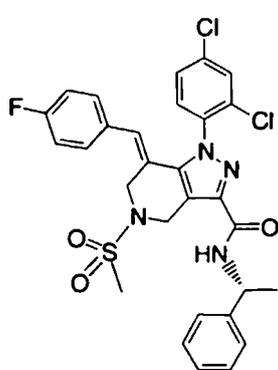
Comp 14



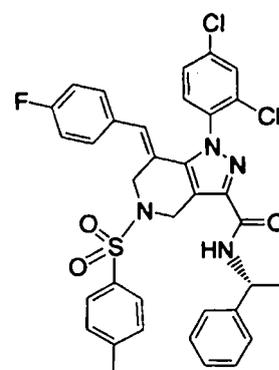
Comp 15



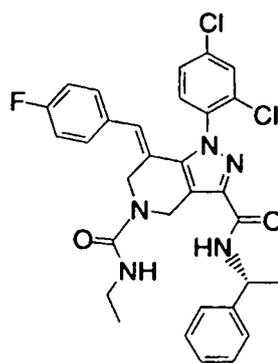
Comp 16



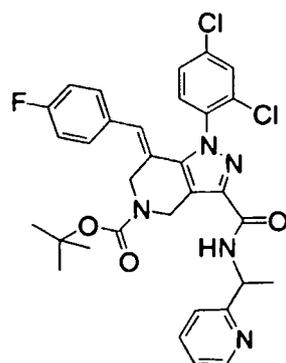
Comp 17



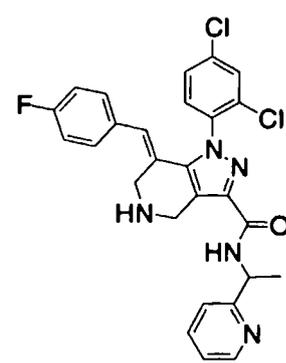
Comp 18



Comp 19

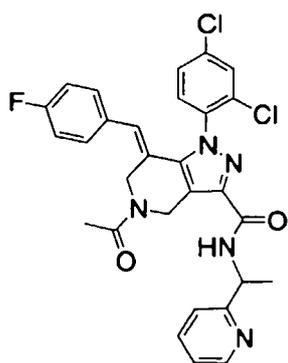


Comp 20



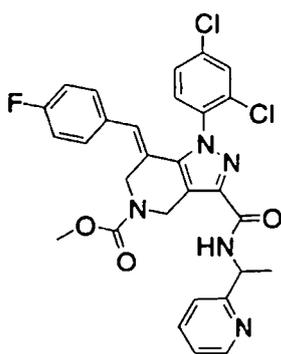
Comp 21

5



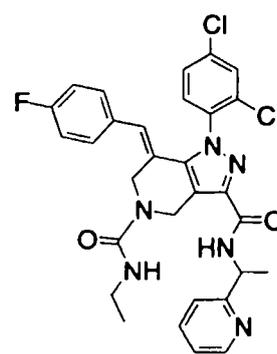
Comp 22

10



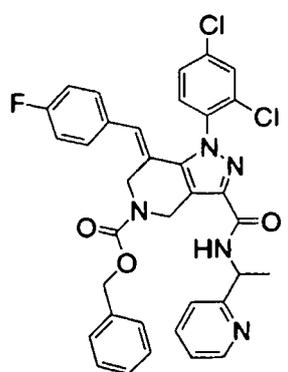
Comp 23

15



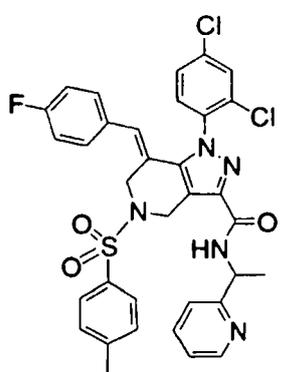
Comp 24

20



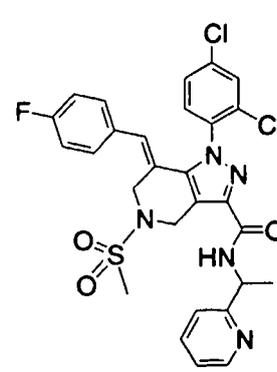
Comp 25

25



Comp 26

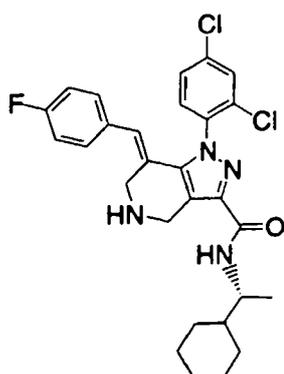
30



Comp 27

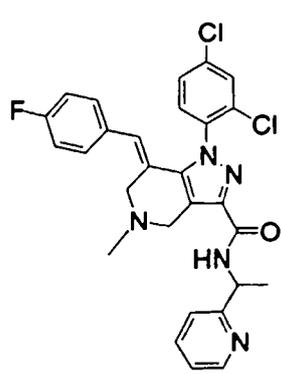
35

40



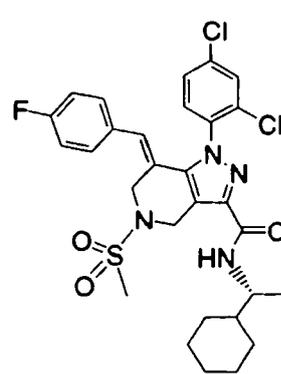
Comp 28

45



Comp 29

50



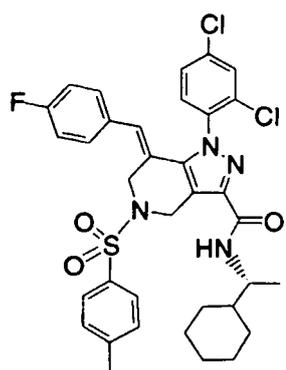
Comp 30

55

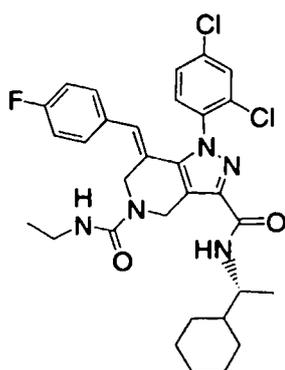
60

65

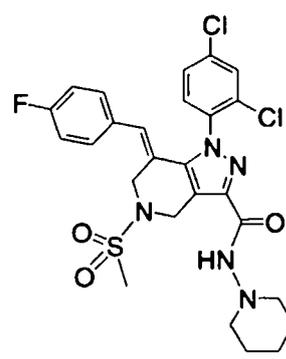
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



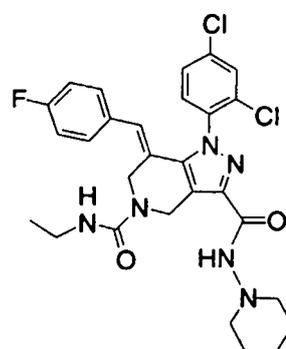
Comp 31



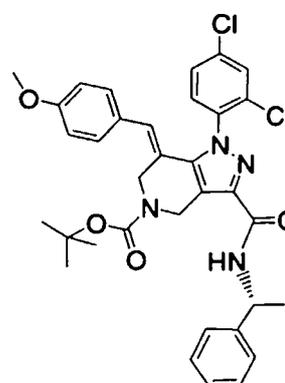
Comp 32



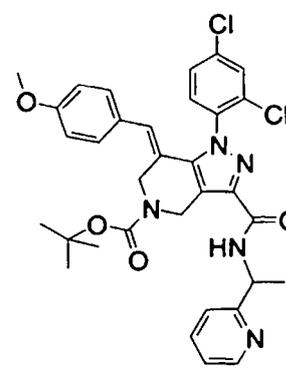
Comp 33



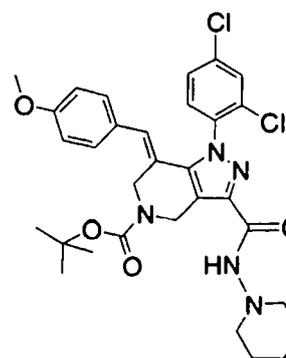
Comp 34



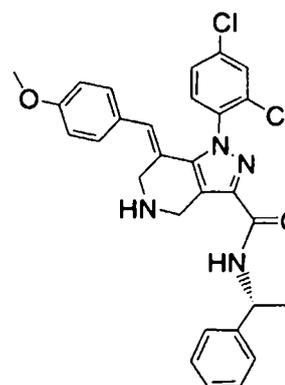
Comp 35



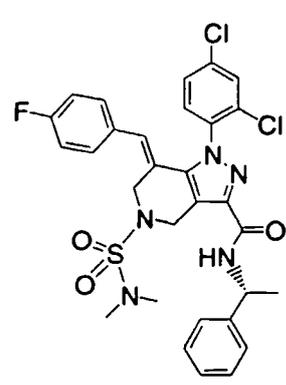
Comp 36



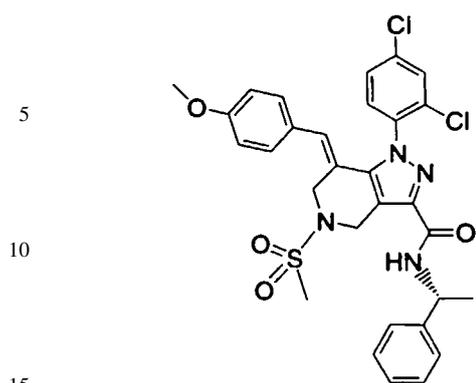
Comp 37



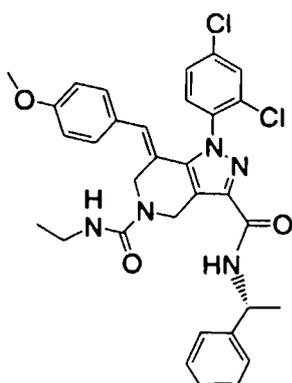
Comp 38



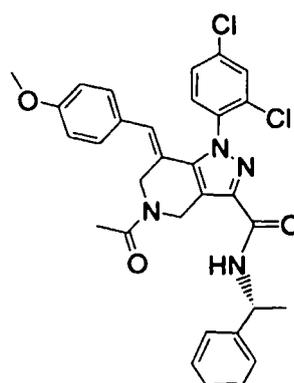
Comp 39



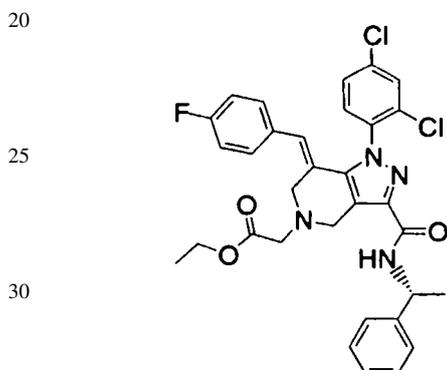
Comp 40



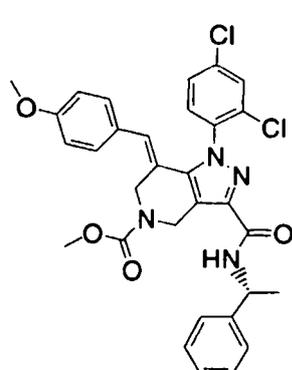
Comp 41



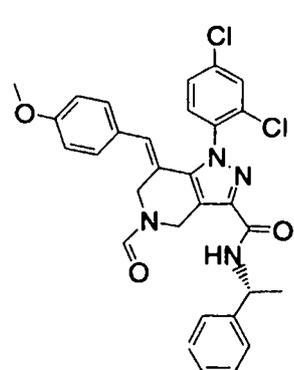
Comp 42



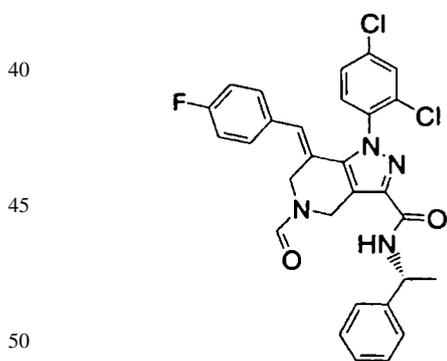
Comp 43



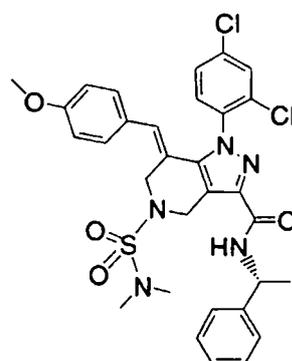
Comp 44



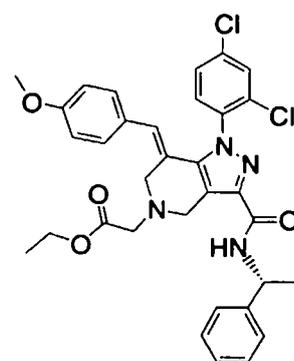
Comp 45



Comp 46



Comp 47



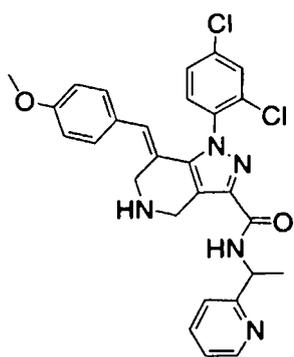
Comp 48

55

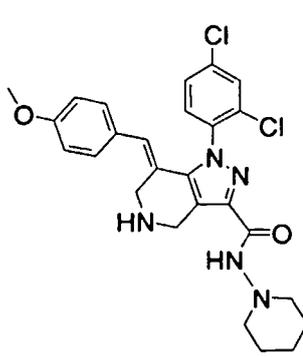
60

65

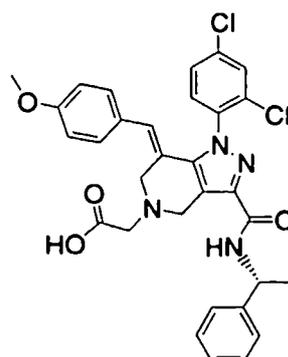
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



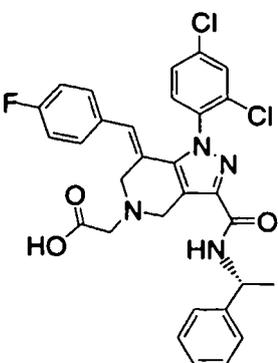
Comp 49



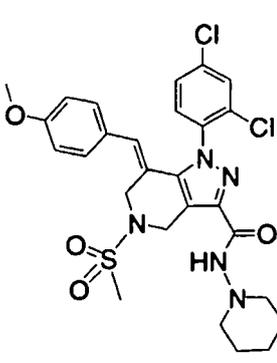
Comp 50



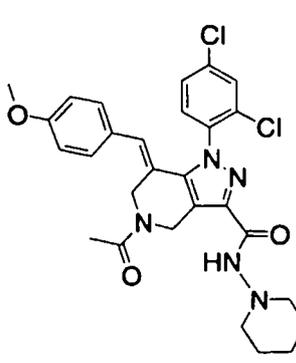
Comp 51



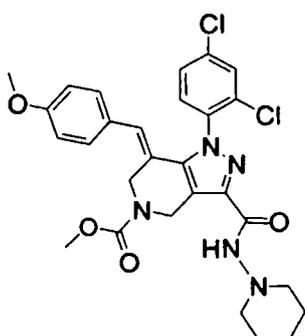
Comp 52



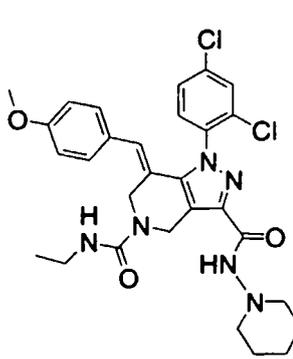
Comp 53



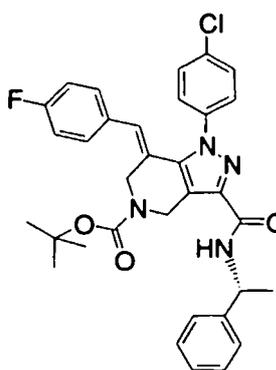
Comp 54



Comp 55

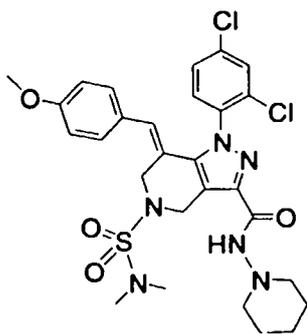


Comp 56

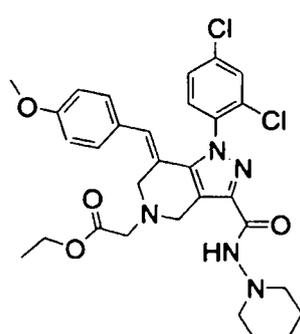


Comp 57

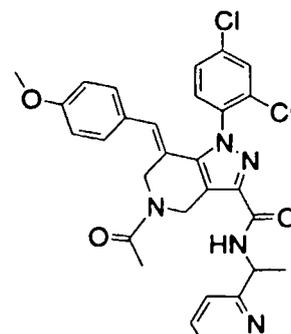
5



Comp 58



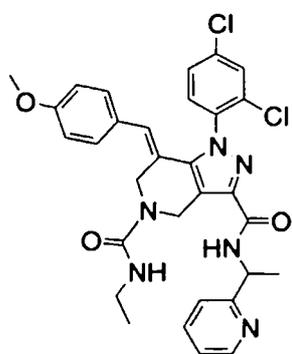
Comp 59



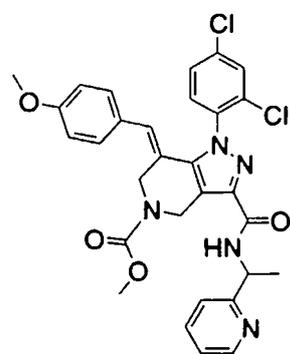
Comp 60

15

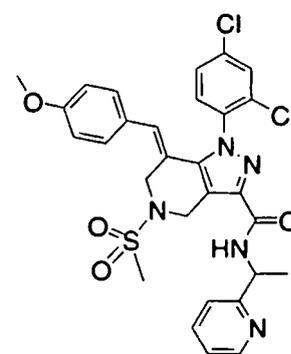
20



Comp 61



Comp 62



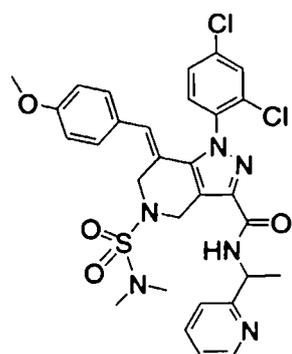
Comp 63

25

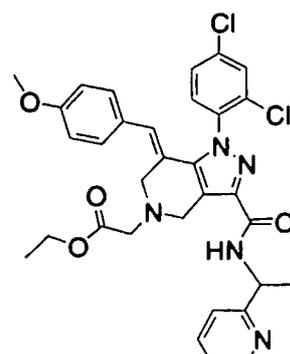
30

35

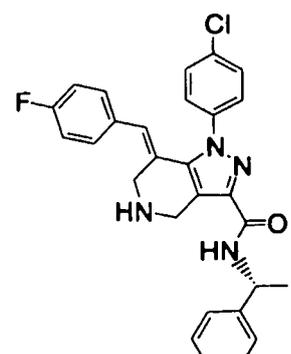
40



Comp 64



Comp 65



Comp 66

45

50

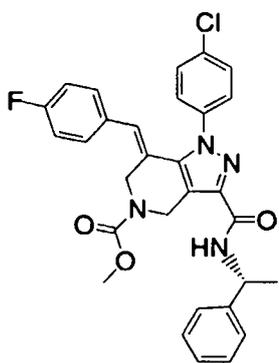
55

60

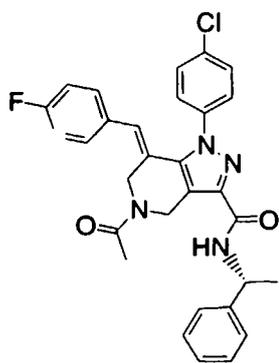
65

ES 2 357 776 T3

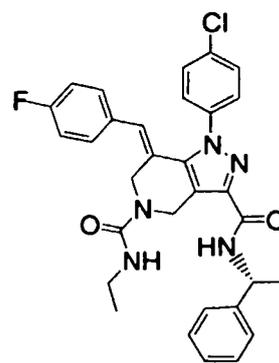
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



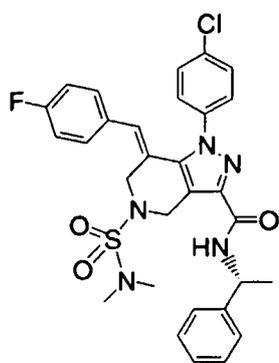
Comp 67



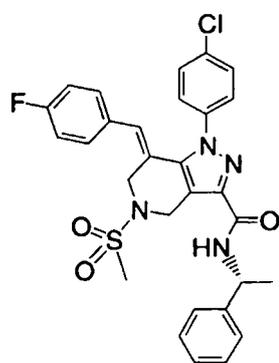
Comp 68



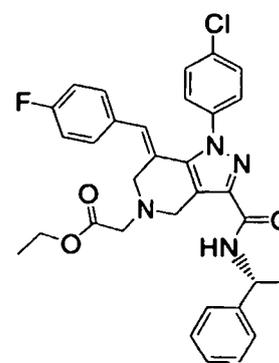
Comp 69



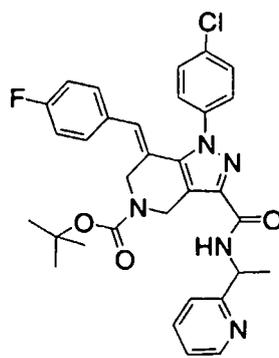
Comp 70



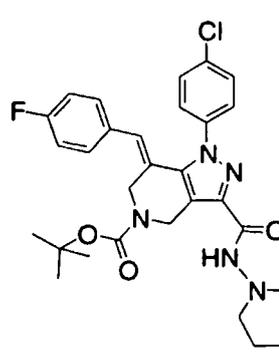
Comp 71



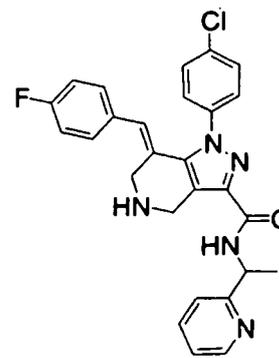
Comp 72



Comp 73



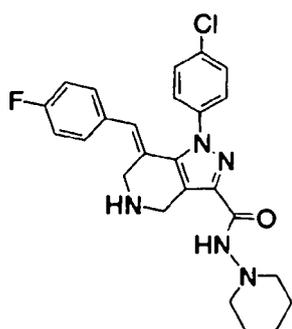
Comp 74



Comp 75

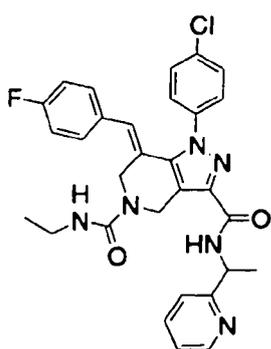
ES 2 357 776 T3

5



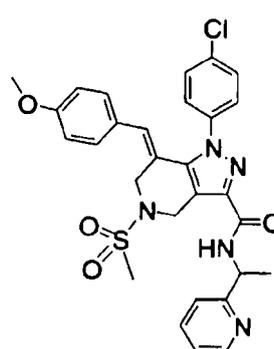
Comp 76

10



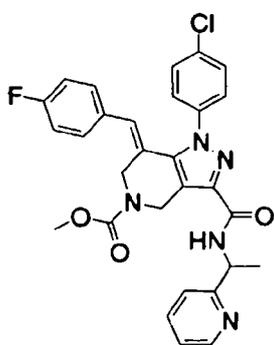
Comp 77

15



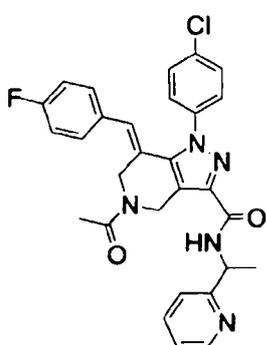
Comp 78

20



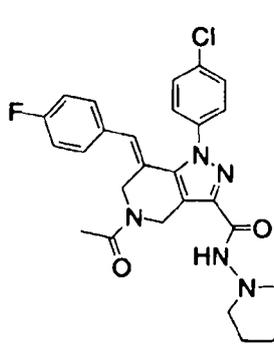
Comp 79

25



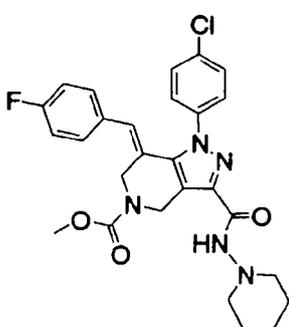
Comp 80

30



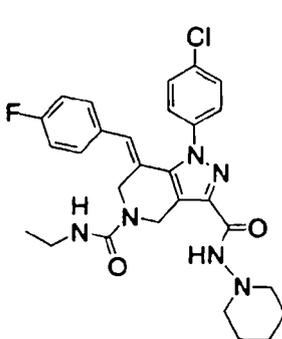
Comp 81

35



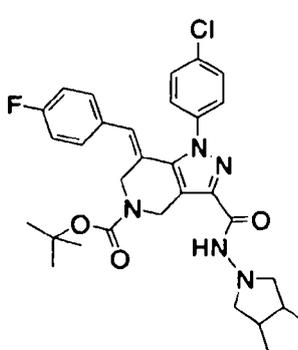
Comp 82

40



Comp 83

45



Comp 84

50

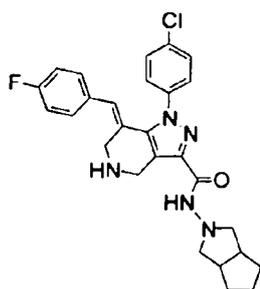
55

60

65

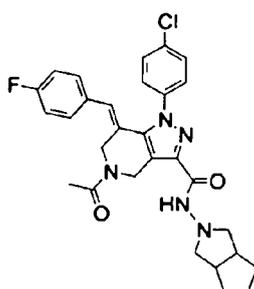
ES 2 357 776 T3

5

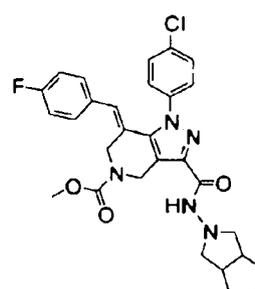


Comp 85

10



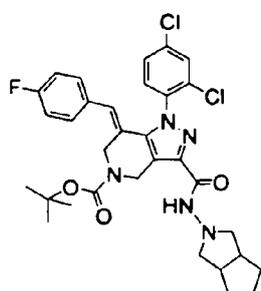
Comp 86



Comp 87

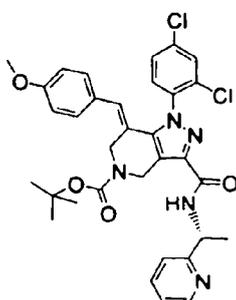
15

20

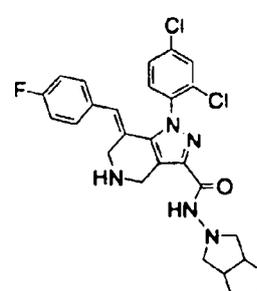


Comp 88

25



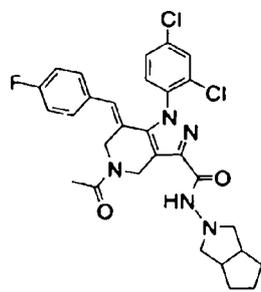
Comp 89



Comp 90

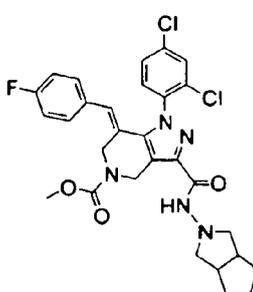
30

35

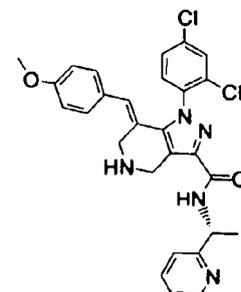


Comp 91

40



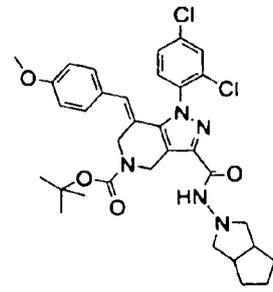
Comp 92



Comp 93

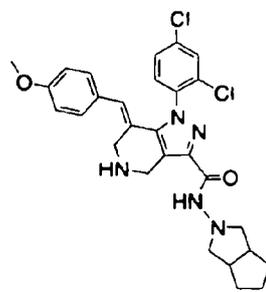
45

50

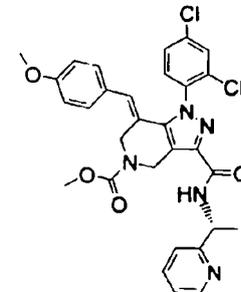


Comp 94

55



Comp 95



Comp 96

60

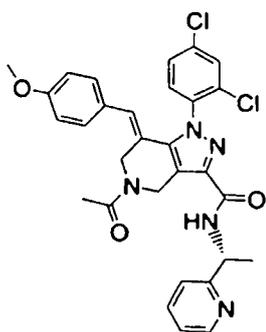
65

ES 2 357 776 T3

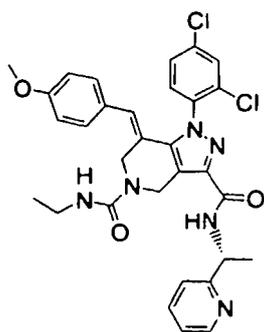
5

10

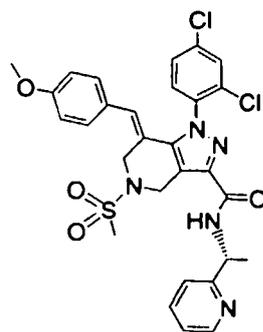
15



Comp 97



Comp 98



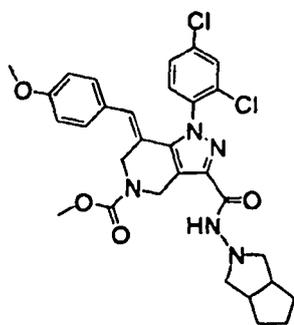
Comp 99

20

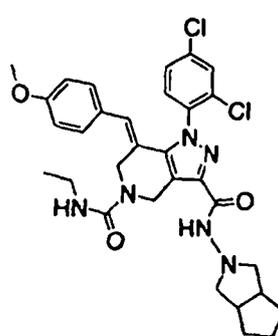
25

30

35



Comp 100

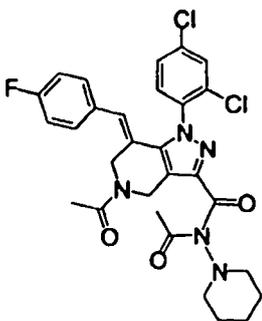


Comp 101

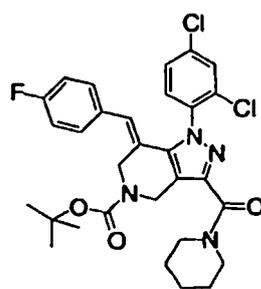
40

45

50



Comp 134



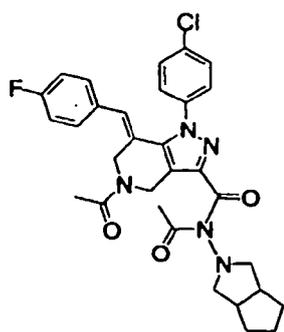
Comp 135

55

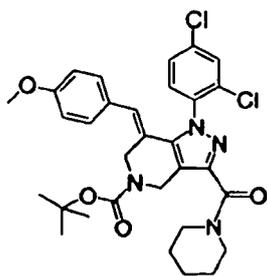
60

65

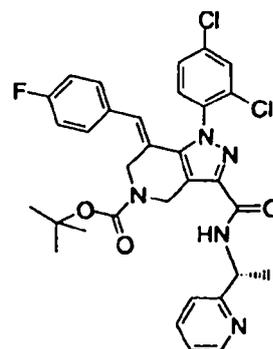
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



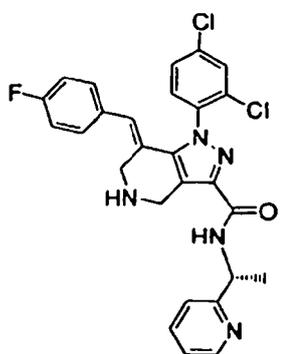
Comp 136



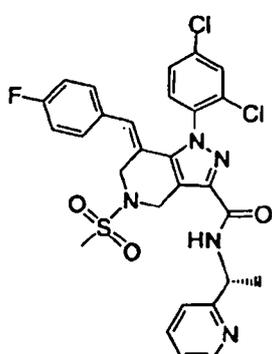
Comp 137



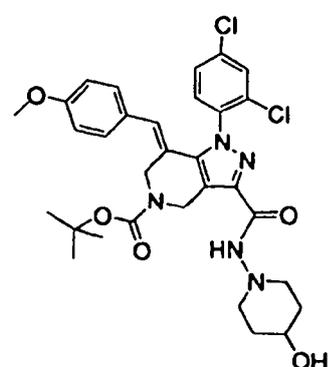
Comp 138



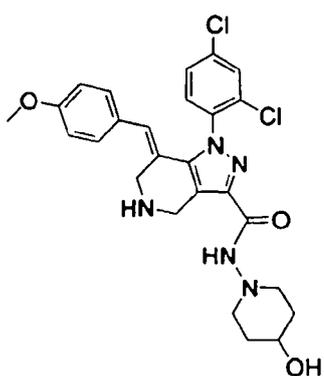
Comp 139



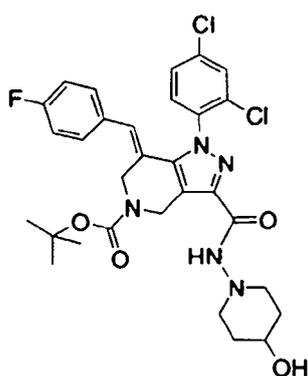
Comp 140



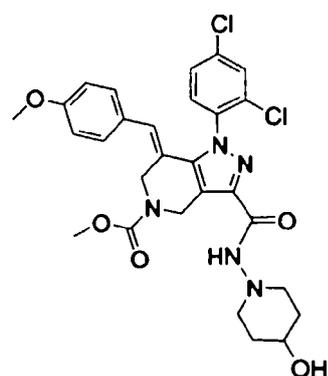
Comp 141



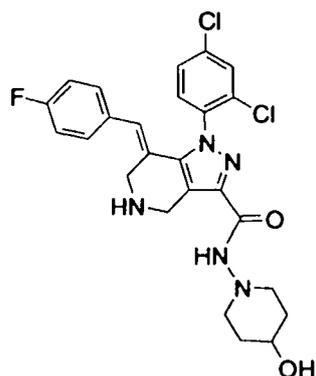
Comp 142



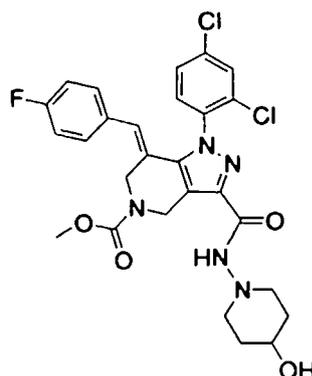
Comp 143



Comp 144



Comp 145



Comp 146

Definiciones

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

El término “*alquilo*” significa un radical hidrocarburo monovalente saturado, de cadena ramificada o lineal de hasta 10 átomos de carbono. Alquilo típicamente incluye, aunque sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares.

El término “*alquilo inferior*” significa un radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono. El punto de unión puede ser en cualquier átomo de carbono del alquilo o alquilo inferior y, cuando está sustituido adicionalmente, las variables sustituyentes pueden ponerse en cualquier átomo de carbono.

El término “*alquileno*” significa un grupo de unión de hidrocarburo monovalente saturado, de cadena ramificada o lineal, de hasta 10 átomos de carbono, en el que el grupo de unión se obtiene mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono. Alquileno típicamente incluye, aunque sin limitación, metileno, etileno, propileno, isopropileno, n-butileno, t-butileno, pentileno, hexileno, heptileno y similares. El término “*alquileno inferior*” significa un grupo de unión alquileno de hasta 4 átomos de carbono. El punto de unión puede ser en cualquier átomo de carbono del alquileno o alquileno inferior y, cuando está sustituido adicionalmente, las variables sustituyentes pueden ponerse en cualquier átomo de carbono.

El término “*alquilideno*” significa un grupo de unión alquileno de 1 a 10 átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace formado entre dos átomos de carbono adyacentes, en el que el doble enlace se obtiene mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono. Los átomos pueden estar orientados alrededor del doble enlace en conformación *cis* (E) o *trans* (Z). Alquilideno típicamente incluye, aunque sin limitación, metilideno, vinilideno, propilideno, iso-propilideno, metalileno, alilideno (2-propenilideno), crotileno (2-butenileno), prenileno (3-metil-2-butenileno) y similares. El término “*alquilideno inferior*” significa un radical o grupo de unión de 1 a 4 átomos de carbono. El punto de unión puede ser en cualquier átomo de carbono del alquilideno o alquilideno inferior y, cuando está sustituido adicionalmente, las variables sustituyentes pueden ponerse en cualquier átomo de carbono.

El término “*alcoxi*” significa un radical alquilo, alquileno o alquilideno de hasta 10 átomos de carbono unido mediante un átomo de oxígeno, con lo que el punto de unión se forma mediante la retirada del átomo de hidrógeno de un sustituyente hidróxido en un radical precursor. El término “*alcoxi inferior*” significa un radical alquilo, alquileno o alquilideno de hasta 4 átomos de carbono. Alcoxi inferior típicamente incluye, aunque sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares. Cuando está sustituido adicionalmente, las variables sustituyentes pueden ponerse en cualquier átomo de carbono del alcoxi.

El término “*cicloalquilo*” significa un radical o grupo de unión de un sistema de anillo de hidrocarburo, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, policíclico o con puente. Un anillo de 3 a 20 átomos de carbono puede designarse mediante cicloalquilo C₃₋₂₀; un anillo de 3 a 12 átomos de carbono puede designarse mediante cicloalquilo C₃₋₁₂, un anillo de 3 a 8 átomos de carbono puede designarse mediante cicloalquilo C₃₋₈ y similares.

Cicloalquilo típicamente incluye, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, indanilo, indenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalenilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidro-benzociclooctenilo, fluorenilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octenilo, biciclo[3.2.1]octenilo, adamantanilo, octahidro-4,7-metano-1H-indenilo, octahidro-2,5-metano-pentalenilo (denominado también hexahidro-2,5-metano-pentalenilo) y similares. Cuando está sustituido adicionalmente, las variables sustituyentes pueden ponerse en cualquier átomo de carbono del anillo.

ES 2 357 776 T3

El término “*heterociclilo*” significa un radical o grupo de unión de un sistema de anillo de hidrocarburo saturado, parcialmente insaturado o insaturado, monocíclico, policíclico o con puente, en el que al menos un átomo de carbono del anillo se ha reemplazado con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S. Un sistema de anillo de heterociclilo incluye adicionalmente un sistema de anillo que tiene hasta 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo o un sistema de anillo que tiene de 0 a 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo y 1 átomo de oxígeno o azufre como miembro del anillo. Cuando lo permitan las valencias disponibles, hasta dos miembros del anillo adyacentes puede ser un heteroátomo, siendo un heteroátomo nitrógeno y el otro se selecciona entre N, O o S. Un radical heterociclilo se obtiene mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono o nitrógeno del anillo. Un grupo de unión heterociclilo se obtiene mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno de cada uno de los átomos de carbono o nitrógeno en el anillo.

Heterociclilo típicamente incluye, aunque sin limitación, furilo, tienilo, 2H-pirrol, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2-imidazolinilo (denominado también 4,5-dihidro-1*H*-imidazolilo), imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, 2*H*-pirano, 4*H*-pirano, piridinilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditiano, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, azepanilo, indolizínulo, indolilo, isoindolilo, 3*H*-indolilo, indolinilo, benzo[*b*]furilo, benzo[*b*]tienilo, 1*H*-indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4*H*-quinolizínulo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, quinuclidinilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, 1,3-benzodioxolilo (conocido también como 1,3-metilendioxifenilo), 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo (conocido también como 1,4-etilendioxifenilo), benzo-dihidro-furilo, benzo-tetrahidro-piranilo, benzo-dihidro-tienilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-ciclohepta(*b*)tienilo, 5,6,7-trihidro-4*H*-ciclohexa(*b*)tienilo, 5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta(*b*)tienilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 1-aza-bicyclo[2.2.2]octilo, 8-aza-bicyclo[3.2.1]octilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptilo y similares.

El término “*arilo*” significa un radical o grupo de unión de un sistema de anillo de hidrocarburo, insaturado, monocíclico o policíclico, con electrones π conjugados, de 6, 9, 10 ó 14 átomos de carbono. Un radical arilo se obtiene mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono del anillo. Un grupo de unión arileno se obtiene mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono en el anillo. Arilo típicamente incluye, aunque sin limitación, fenilo, naftalenilo, azuleno, antraceno y similares.

El término “*acilo*” significa un radical de fórmula -C(O)-alquilo.

El término “*alcoxiarilo*” significa un radical de fórmula -O-alquil-arilo.

El término “*alquilamino*” significa un radical de fórmula -alquil-NH₂.

El término “*alquilaminoalquilo*” significa un radical de fórmula -alquil-NH(alquilo) o -alquil-N(alquil)₂.

El término “*aminoalquilo*” significa un radical de fórmula -NH(alquilo) o -N(alquil)₂.

El término “*carbamoilo*” significa un radical de fórmula -C(O)NH₂.

El término “*carbamoilalquilo*” significa un radical de fórmula -C(O)NH(alquilo) o -C(O)N(alquil)₂.

El término “*carbonilalcoxi*” significa un radical de fórmula -C(O)O-alquilo.

El término “*carboxi*” significa un radical de fórmula -C(O)OH o -CO₂H.

El término “*formilo*” significa un radical de fórmula -C(O)H.

El término “*halo*” o “*halógeno*” significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “*oxiarilo*” significa un radical de fórmula -O-arilo.

El término “*sulfonilalquilo*” significa un radical de fórmula -SO₂-alquilo.

El término “*sulfonilamino*” significa un radical de fórmula -SO₂NH₂.

El término “*sulfonilaminoalquilo*” significa un radical de fórmula -SO₂NH-alquilo o -SO₂N(alquil)₂.

El término “*sustituido*” significa que uno o más átomos de hidrógeno en una molécula nuclear, se han reemplazado con uno o más radicales o grupos de unión, en los que el grupo de unión, por definición, también está sustituido adicionalmente. Un especialista en la técnica espera, óptimamente, que la capacidad de un radical o grupo de unión particular de reemplazar un átomo de hidrógeno de como resultado una molécula nuclear químicamente estable.

La expresión “*seleccionado dependientemente*” significa que una o más variables sustituyentes están presentes en una combinación especificada (por ejemplo, grupos de sustituyentes que aparecen comúnmente en una lista tabulada).

ES 2 357 776 T3

La nomenclatura de sustituyentes usada en la divulgación de la presente invención se obtuvo usando reglas de nomenclatura bien conocidas por los especialistas en la técnica (por ejemplo, IUPAC).

5 Formas Farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para su uso en medicinas, las “sales farmacéuticamente aceptables” de los compuestos de la presente invención se refieren a formas de sal no tóxicas ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácidos que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto de acuerdo con a invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

Adicionalmente, cuando los compuestos de la presente invención llevan un resto ácido adecuado, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o magnesio; y sales formadas con los ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario. De esta manera, las sales representativas farmacéuticamente aceptables incluyen las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, camsilato (o camfosulfonato), carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, fumarato, gluconato, glutamato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, mandelato, mesilato, nitrato, oleato, pamoato, palmitato, fosfato/difosfato, salicilato, estearato, sulfato, succinato, tartrato, tosilato.

De esta manera, en los procedimientos de tratamiento de la presente invención, el término “*administrar*” abarcará los medios para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descritos en el presente documento con un compuesto descrito específicamente o un compuesto que obviamente podría incluirse dentro del alcance de la invención, aunque no se describa específicamente, para ciertos de los presentes compuestos.

La presente invención contempla compuestos de diversos isómeros y mezclas de los mismos. El término “*isómero*” se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero que difieren en las propiedades físicas y/o químicas. Dichas sustancias tienen el mismo número y clase de átomos, pero difieren en estructura. La diferencia estructural podría ser en la constitución (isómeros geométricos) o en la capacidad para girar el plano de la luz polarizada (estereoisómeros).

El término “*estereoisómero*” se refiere a isómeros de idéntica constitución que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y diastereómeros son estereoisómeros en los que un átomo de carbono sustituido asimétricamente actúa como un centro quiral. El término “*quiral*” se refiere a una molécula que no es superponible sobre su imagen especular, lo que implica la ausencia de un eje y un plano o centro de simetría. El término “*enantiómero*” se refiere a una de un par de especies moleculares que son imágenes especulares entre sí, y que no son superponibles. El término “*diastereómero*” se refiere a estereoisómeros que no están relacionados como imágenes especulares. Los símbolos “*R*” y “*S*” representan la configuración de los sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quirales. Los símbolos “*R*” y “*S*” denotan las configuraciones relativas de los sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quirales.

El término “*racemato*” o “*mezcla racémica*” se refiere a un compuesto de cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, compuesto que carece de actividad óptica. El término “*actividad óptica*” se refiere al grado en el que una molécula quiral o mezcla no racémica de moléculas quirales gira el plano de la luz polarizada.

El término “*isómero geométrico*” se refiere a isómeros que difieren en la orientación de los átomos sustituyentes en relación con un doble enlace carbono-carbono, con un anillo de cicloalquilo o con un sistema bicíclico con puente. Los átomos sustituyentes (distintos de H), en cada lado de un doble enlace carbono-carbono, pueden estar en una configuración E o Z. En la configuración “*E*” (lados opuestos) o “*silla*”, los sustituyentes están en lados opuestos, en relación con el doble enlace carbono-carbono; en la configuración “*Z*” (mismo lado) o “*bote*”, los sustituyentes están orientados en el mismo lado, en relación con el doble enlace carbono-carbono. Los átomos sustituyentes (distintos de H) unidos a un anillo carbocíclico pueden estar en una configuración cis o trans. En la configuración “*cis*”, los sustituyentes están en el mismo lado, en relación al plano del anillo; en la configuración “*trans*”, los sustituyentes están en lados opuestos, en relación al plano del anillo. Los compuestos que tienen una mezcla de especies “*cis*” y “*trans*” se denominan “*cis/trans*”. Los átomos sustituyentes (distintos de H) unidos a un sistema bicíclico con puente pueden estar en una configuración “*endo*” o “*exo*”. En la configuración “*endo*”, los sustituyentes están unidos a un punto de enlace (no un enlace terminal) hacia el mayor de los dos enlaces tipo puente restantes; en la configuración “*exo*”, los sustituyentes están unidos a un punto de enlace hacia el menor de los dos enlaces tipo puente restantes.

Debe entenderse que los diversos sustituyentes estereoisómeros, isómeros geométricos y mezclas de los mismos usados para preparar los compuestos de la presente invención están disponibles en el mercado, pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado o pueden prepararse como mezclas isoméricas

ES 2 357 776 T3

y después obtenerse como isómeros resueltos usando técnicas bien conocidas por los especialistas habituales en la técnica.

5 Los descriptores isoméricos “R”, “S”, “S*”, “R*”, “E”, “Z”, “cis”, “trans”, “exo” y “endo” se usan como se describe en el presente documento para indicar configuración o configuraciones del átomo relativas a una molécula nuclear, y se pretende usarlos como se define en la bibliografía (IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Sección E), Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30).

10 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como isómeros individuales por cualquiera de síntesis específica para el isómero o resolverse a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen formar la base libre de cada isómero de un par isomérico usando una sal ópticamente activa (seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), formando un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico (seguido de separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral) o resolviendo una mezcla isomérica de partida o un producto final usando TLC preparativa (cromatografía de capa fina) o una
15 columna de HPLC quiral.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más polimorfos o formas cristalinas amorfas y, como tales, se pretende incluirlos en el alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o con disolventes orgánicos comunes, y también se pretende incluirlos
20 dentro del alcance de la presente invención.

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

30 *Uso Terapéutico*

Los receptores de cannabinoides CB1 y CB2 pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR), una super-familia de receptores con un patrón distintivo de siete dominios transmembrana, que inhibe los canales de calcio de tipo N y/o adenilato ciclasa para inhibir los canales de calcio de tipo Q.

35 Los receptores CB1 están presentes en el SNC, expresados predominantemente en regiones del cerebro asociadas con la memoria y el movimiento, tales como el hipocampo (almacenamiento de memoria), cerebelo (coordinación de la función motora, postura y equilibrio), ganglios basales (control del movimiento), hipotálamo (regulación térmica, liberación neuroendocrina, apetito), médula espinal (nocicepción), corteza cerebral (emesis) y regiones periféricas, tales como órganos linfoides (inmunidad medida por células e innata), células vasculares de músculo liso (presión sanguínea), tracto gastrointestinal (antiinflamatoria innata en el esófago, duodeno, yeyuno, íleon y colon, controlando la motilidad esofágica y gastrointestinal), células de músculo liso del pulmón (broncodilatación), cuerpo ciliar del ojo (presión intraocular).

45 Los receptores CB2 parecen expresarse principalmente de forma periférica en el tejido linfóide (inmunidad mediada por células e innata), terminales nerviosos periféricos (sistema nervioso periférico), células inmunes del bazo (modulación del sistema inmune) y retina (presión intraocular). Se ha encontrado ARNm de CB2 en el SNC en células granulares cerebelares (coordinando la función motora). La evidencia farmacológica y fisiológica también sugiere que haya otros subtipos de receptor de cannabinoides que aún tienen que clonarse y caracterizarse.

50 Cuando la activación o inhibición de un receptor CB parece mediar diversos síndromes, trastornos o enfermedades, las áreas potenciales de aplicación clínica incluyen, aunque sin limitación, controlar el apetito, regular el metabolismo, diabetes, reducir la presión intraocular asociada con glaucoma, tratar trastornos sociales y del humor, tratar trastornos relacionados con crisis convulsivas, tratar trastornos de toxicomanía, potenciar el aprendizaje, cognición y memoria, controlar la contracción de órganos y espasmos musculares, tratar trastornos del intestino, tratar trastornos respiratorios, tratar trastornos de la actividad locomotora o del movimiento, tratar trastornos inmunes e inflamación, regular el crecimiento celular, uso en el tratamiento del dolor, uso como un agente neuroprotector y similares.

60 De esta manera, los moduladores de receptor de cannabinoides, incluyendo los compuestos de fórmula (I) o (Ia) de la presente invención, son útiles para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un receptor de cannabinoides incluyendo, aunque sin limitación, controlar el apetito, regular el metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma, dolor, trastornos sociales y del humor, trastornos relacionados con crisis convulsivas, trastornos de toxicomanía, trastornos del aprendizaje, cognición y/o memoria, trastornos del intestino, trastornos respiratorios, trastornos de la actividad locomotora, trastornos del movimiento, trastornos inmunes o trastornos por inflamación, controlar la contracción de órganos y espasmos musculares, potenciar el aprendizaje, cognición y/o memoria, regular el crecimiento celular, proporcionando neuroprotección y similares.

ES 2 357 776 T3

La presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un receptor de cannabinoides en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

5 La presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un receptor de cannabinoides en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (Ia) o una composición del mismo.

10 La presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un receptor de cannabinoides en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto un producto y/o terapia de combinación que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico.

15 La presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un receptor de cannabinoides en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto un producto y/o terapia de combinación que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmulas (Ia) y un agente terapéutico.

20 Los agentes terapéuticos contemplados para su uso en un producto y/o terapia de combinación de la presente invención incluyen un agente anticonvulsivo o anticonceptivo. Los agentes anticonvulsivos incluyen, aunque no se limitan a, topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína y similares y mezclas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los agentes anticonceptivos incluyen, aunque no se limitan a, un anticonceptivo sólo de progestágeno y anticonceptivos que incluyen tanto un componente progestágeno como un componente estrógeno. La invención incluye adicionalmente una composición farmacéutica en la que el anticonceptivo es un anticonceptivo oral, y en la que el anticonceptivo incluye opcionalmente un componente ácido fólico.

25 La invención también incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento de anticoncepción en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto una composición, comprendiendo la composición un anticonceptivo y un agonista inverso o compuesto antagonista del receptor CB1 de fórmulas (I) o (Ia), reduciendo la composición el deseo de fumar en el sujeto y/o ayudando al sujeto a perder peso.

30 La presente invención incluye moduladores de receptor de cannabinoides útiles para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un receptor CB. La utilidad de un compuesto de la presente invención o una composición del mismo como un modulador de CB puede determinarse de acuerdo con los procedimientos desvelados en el presente documento. El alcance de dicho uso incluye tratar, mejorar o prevenir una pluralidad de síndromes, trastornos o enfermedades mediados por receptor CB.

35 La presente invención también se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un receptor CB en un sujeto que lo necesite, en el que el síndrome, trastorno o enfermedad está relacionado con el apetito, metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma, trastornos sociales y del humor, crisis convulsivas, toxicomanía, aprendizaje, cognición o memoria, contracción de órganos o espasmos musculares, trastornos del intestino, trastornos respiratorios, trastornos de la actividad locomotora o del movimiento, trastornos inmunes e inflamación, crecimiento celular no regulado, tratamiento del dolor, neuroprotección y similares.

40 Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para su uso como un modulador de receptor CB incluye un compuesto que tiene una constante de inhibición media (CI_{50}) para la actividad de unión al receptor CB de entre aproximadamente $50 \mu M$ a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente $25 \mu M$ a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente $15 \mu M$ a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente $10 \mu M$ a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente $1 \mu M$ a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente $0,1 \text{ nM}$; o aproximadamente $0,1 \text{ nM}$.

45 Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para su uso como un modulador de receptor CB de la invención incluye un compuesto que tiene una CI_{50} de agonista de CB1 para la actividad de unión de un agonista de CB1 de entre aproximadamente $50 \mu M$ a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente $25 \mu M$ a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente $15 \mu M$ a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente $10 \mu M$ a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente $1 \mu M$ a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente $0,1 \text{ nM}$; o aproximadamente $0,1 \text{ nM}$.

65 Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para su uso como un modulador de receptor CB de la invención incluye un compuesto que tiene una CI_{50} de antagonista de CB1 para la actividad de unión de un antagonista de CB1 de entre aproximadamente $50 \mu M$ a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$; entre aproximadamente $25 \mu M$ a aproximadamente $0,01 \text{ nM}$;

entre aproximadamente 15 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 10 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 1 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,1 nM; o aproximadamente 0,1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para su uso como un modulador de receptor CB de la invención incluye un compuesto que tiene una Cl_{50} de agonista de CB1 inverso para la actividad de unión de un agonista inverso de CB1 de entre aproximadamente 50 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 25 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 15 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 10 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 1 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,1 nM; o aproximadamente 0,1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para su uso como un modulador de receptor CB de la invención incluye un compuesto que tiene una Cl_{50} de agonista de CB2 para la actividad de unión de un agonista de CB2 de entre aproximadamente 50 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 25 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 15 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 10 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 1 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,1 nM; o aproximadamente 0,1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para su uso como un modulador de receptor CB de la invención incluye un compuesto que tiene una Cl_{50} de antagonista de CB2 para la actividad de unión de un antagonista de CB2 de entre aproximadamente 50 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 25 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 15 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 10 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 1 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,1 nM; o aproximadamente 0,1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para su uso como un modulador de receptor CB de la invención incluye un compuesto que tiene una Cl_{50} de agonista inverso de CB2 para la actividad de unión de un agonista inverso de CB2 de entre aproximadamente 50 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 25 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 15 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 10 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 1 μM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,1 nM; o aproximadamente 0,1 nM.

La expresión “receptor de cannabinoides” se refiere a uno cualquiera de los subtipos conocidos o desconocidos hasta ahora de la clase de receptores de cannabinoides que pueden unirse mediante un compuesto modulador de cannabinoides de la presente invención; en particular, un receptor de cannabinoides seleccionado entre el grupo constituido por un receptor CB1 y un receptor CB2. El término “modulador” se refiere adicionalmente al uso de un compuesto de la invención como un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor CB.

La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un receptor CB en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición del mismo, siendo el receptor de cannabinoides un receptor CB1 o CB2; y siendo el compuesto un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un receptor CB en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con un agente terapéutico, tal como un agente anticonvulsivo o anticonceptivo o una composición del mismo, siendo el receptor de cannabinoides un receptor CB1 o CB2; y siendo el compuesto un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

Debe entenderse que los agentes anticonceptivos adecuados para su uso en un producto y/o terapia de combinación no están limitados a anticonceptivos orales, sino que también incluyen otros anticonceptivos disponibles habitualmente, tales como aquellos que se administran por vía transdérmica, por inyección o por implante.

ES 2 357 776 T3

Excepto como se especifica adicionalmente, “producto y/o terapia de combinación” significa una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) junto con uno o más agentes terapéuticos. Las dosificaciones del compuesto de fórmula (I) o (Ia) y el uno o más agentes terapéuticos se ajustan cuando se combinan para conseguir una cantidad eficaz.

El término “*sujeto*”, como se usa en el presente documento, se refiere a un paciente, que puede ser un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimentación, y que está en riesgo de (o que susceptible de) desarrollar un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un receptor CB.

El término “*administrar*” debe interpretarse de acuerdo con la presente invención como que incluye administrar terapéutica o profilácticamente una cantidad eficaz de una composición o medicamento de la presente invención en momentos diferentes durante el transcurso de una terapia o concurrentemente como un producto en una forma combinada.

La administración profiláctica puede darse antes de la manifestación de los síntomas característicos de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un receptor CB, de manera que el síndrome, trastorno o enfermedad se trata, mejora, previene, o se retrasa de otra manera en su evolución. Debe entenderse adicionalmente la presente invención como que abarca todas las pautas de tratamiento terapéutico o profiláctico usadas por los especialistas en la técnica.

El término “*cantidad eficaz*” se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina, u otro médico, que incluye aliviar los síntomas del síndrome, trastorno o enfermedad que se está tratando. La cantidad eficaz de un compuesto de la invención es de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

Cuando en la presente invención se hace referencia a la administración de una combinación de un compuesto de fórmula (I) y un agente anticonvulsivo o anticonceptivo, el término “*cantidad eficaz*” significa aquella cantidad de la combinación de agentes tomados juntos de manera que el efecto combinado suscita la respuesta biológica o medicinal deseada.

Como apreciarán los especialistas en la técnica, las cantidades eficaces de los componentes que comprenden el producto de combinación pueden optimizarse y combinarse independientemente para conseguir un resultado sinérgico, con lo que la patología se reduce más de lo que lo haría si los componentes del producto de combinación se usaran en solitario.

Por ejemplo, la cantidad eficaz de un producto y/o terapia de combinación que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) y topiramato sería la cantidad del compuesto de fórmula (I) y la cantidad de topiramato que cuando se toman juntos o secuencialmente tienen un efecto combinado que es eficaz. Además, un especialista en la técnica reconocerá que en el caso de un producto y/o terapia de combinación con una cantidad eficaz, como en el ejemplo anterior, la cantidad del compuesto de fórmula (I) y/o la cantidad del anticonvulsivo (por ejemplo, topiramato) individualmente puede ser eficaz o no.

Cuando en la presente invención se hace referencia a la administración de un producto y/o terapia de combinación, el presente compuesto y el agente anticonvulsivo o anticonceptivo pueden co-administrarse por cualquier medio adecuado, simultáneamente, secuencialmente o en una sola composición farmacéutica. Cuando el presente compuesto o compuestos y los componentes de agente anticonvulsivo o anticonceptivo se administran por separado, el número de dosificaciones de cada compuesto o compuestos dadas por día, pueden no ser necesariamente iguales, por ejemplo cuando un compuesto puede tener una mayor duración de actividad y, por lo tanto, se administrará menos frecuentemente.

El compuesto o compuestos de fórmula (I) y el agente o agentes anticonvulsivos o anticonceptivos pueden administrarse por la misma vía de administración o una vía diferente. El compuesto o compuestos de fórmula (I) y el agente o agentes anticonvulsivos o anticonceptivos pueden administrarse por la misma vía de administración o una vía diferente.

Son ejemplos adecuados de procedimientos de administración la vía oral, intravenosa (iv), intramuscular (im), y subcutánea (sc). Los compuestos pueden administrarse también directamente al sistema nervioso incluyendo, aunque sin limitación, las vías de administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o peri-espinal, por suministro mediante agujas intracraneales o intravertebrales y/o catéteres, con o sin dispositivos de bombeo.

El compuesto o compuestos de fórmula (I) y el agente o agentes anticonvulsivos o anticonceptivos pueden administrarse de acuerdo con pautas simultáneas o alternas, en momentos iguales o diferentes durante el transcurso de la terapia, concurrentemente, en formas divididas o individuales.

Las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarlas fácilmente los especialistas en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la potencia de la preparación y el avance de la pato-

logía. Además, los factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo sexo, edad, peso del paciente, dieta, tiempo de administración y enfermedades concomitantes, dará como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

5 El término “*síndrome, trastorno, o enfermedad mediado por receptor CB*” se refiere a síndromes, trastornos o enfermedades asociados con una respuesta biológica mediada por un receptor CB de manera que existe molestia o disminución de la esperanza de vida del organismo.

10 Los síndromes, trastornos o enfermedades mediados por receptor CB pueden ocurrir tanto en animales como en seres humanos, e incluyen síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con apetito, metabolismo, diabetes, obesidad, presión intraocular asociada con glaucoma, social, humor, crisis convulsivas, toxicomanía, aprendizaje, cognición, memoria, contracción de órganos, espasmos musculares, intestino, respiratorio, actividad locomotora, movimiento, inmune, inflamación, crecimiento celular, dolor o neurodegenerativos.

15 Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el apetito incluyen obesidad, estado de sobrepeso, anorexia, bulimia, caquexia, apetito mal regulado y similares.

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

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

30 Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con la diabetes incluyen mala regulación de glucosa, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensión, obesidad y similares.

35 La diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina) es un trastorno metabólico (es decir, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo) en el que una mala regulación de la glucosa y resistencia a la insulina dan como resultado complicaciones médicas crónicas y a largo plazo tanto para adolescentes como para adultos, afectando a los ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos y puede conducir a ceguera, enfermedad renal en fase final, infarto de miocardio o amputación de miembros y similares. La mala regulación de la glucosa incluye la incapacidad de fabricar suficiente insulina (secreción anormal de insulina) y la incapacidad de usar eficazmente la insulina (resistencia a la acción de la insulina en órganos y tejidos diana). Los individuos que padecen diabetes mellitus tipo II tienen una deficiencia relativa de insulina. Es decir, en dichos individuos, los niveles de insulina en plasma son de normales a altos en términos absolutos, aunque son menores que los predichos para el nivel de glucosa en plasma que está presente.

45 La diabetes mellitus tipo II se caracteriza por los siguiente indicios o síntomas clínicos: concentración de glucosa en plasma persistentemente elevada o hiperglucemia; poliuria; polidipsia y/o polifagia; complicaciones microvasculares crónicas, tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares tales como hiperlipidemia e hipertensión. Estas complicaciones micro- y macro-vasculares pueden conducir a ceguera, enfermedad renal en fase final, amputación de miembros e infarto de miocardio.

50 El Síndrome de Resistencia a Insulina (SRI) (denominado también Síndrome X, Síndrome Metabólico o Síndrome Metabólico X) es un trastorno que presenta factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular, incluyendo intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, dislipidemia (por ejemplo, alto contenido de triglicéridos, bajo contenido de colesterol HDL y similares), hipertensión y obesidad.

55 Los síndromes, trastornos o enfermedades sociales o del humor incluyen depresión, ansiedad, psicosis, trastornos afectivos sociales o trastornos cognitivos y similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con toxicomanía incluyen drogadicción, abstinencia de drogas, alcoholismo, abstinencia del alcohol, abstinencia de nicotina, adicción a la cocaína, abstinencia de cocaína, adicción a la heroína, abstinencia de heroína y similares.

60 Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionado con aprendizaje, cognición o memoria incluyen pérdida o deterioro de la memoria como resultado de la edad, enfermedad, efectos secundarios de medicaciones (acontecimientos adversos) y similares.

65 Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con espasmos musculares incluyen esclerosis múltiple, parálisis y similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con la actividad locomotora y el movimiento incluyen apoplejía, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, epilepsia y similares.

ES 2 357 776 T3

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el intestino incluyen trastornos asociados con fallos de motilidad intestinal (acompañados de dolor, diarrea o estreñimiento o sin ellos), síndrome del intestino irritable (y otras formas de fallos de motilidad intestinal y similares), enfermedades inflamatorias del intestino (tales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y similares) y enfermedad celiaca.

5 Los síndromes, trastornos o enfermedades respiratorios incluyen trastorno pulmonar obstructivo crónico, enfisema, asma, bronquitis y similares.

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

15 Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el crecimiento celular incluyen proliferación celular mal regulada en mamíferos, proliferación celular en cáncer de mama, proliferación celular en cáncer de próstata y similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el dolor incluyen dolor mediado por rutas centrales y periféricas, dolor de huesos y articulaciones, dolor asociado con dolor de cabeza tipo migraña, dolor por cáncer, calambres menstruales, dolor del parto y similares.

20 Los síndromes, trastornos o enfermedades neurodegenerativos incluyen enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, epilepsia, isquemia o lesión bioquímica secundaria colateral a traumatismo craneal o lesión cerebral, inflamación cerebral, lesión en el ojo o apoplejía y similares.

25 La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista de receptor de cannabinoides en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista de cannabinoides de la presente invención o una composición del mismo.

30 La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista de receptor de cannabinoides en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista de cannabinoides de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsivo o una composición del mismo.

35 La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista inverso de receptor de cannabinoides en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista inverso de cannabinoides de la presente invención o una composición del mismo.

40 La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista inverso de receptor de cannabinoides en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista inverso de cannabinoides de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsivo o una composición del mismo.

45 La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista inverso de receptor de cannabinoides en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista inverso de cannabinoides de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con uno o más anticonceptivos o una composición de los mismos.

50 La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un antagonista de receptor de cannabinoides en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto antagonista de cannabinoides de la presente invención o una composición del mismo.

55 La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un antagonista de receptor de cannabinoides en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto antagonista de cannabinoides de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsivo o una composición del mismo.

60 La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un antagonista de receptor de cannabinoides en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto antagonista de cannabinoides de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con uno o más anticonceptivos o una composición de los mismos.

ES 2 357 776 T3

La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista del receptor CB1 en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista de CB1 de la presente invención o una composición del mismo.

5

La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista del receptor CB1 en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista de CB1 de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsivo o una composición del mismo.

10

La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista inverso de CB1 de la presente invención o una composición del mismo.

15

La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista inverso de CB1 de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsivo o una composición del mismo.

20

La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista inverso de CB1 de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con uno o más anticonceptivos o una composición de los mismos.

25

La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista inverso del receptor CB1 relacionado con el apetito, relacionado con la obesidad o relacionado con el metabolismo en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista inverso de CB1 de la presente invención o una composición del mismo.

30

La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista inverso del receptor CB1 relacionado con el apetito, relacionado con la obesidad o relacionado con el metabolismo en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista inverso de CB1 de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsivo o una composición del mismo.

35

La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista inverso del receptor CB1 relacionado con el apetito, relacionado con la obesidad o relacionado con el metabolismo en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista inverso de CB1 de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con uno o más anticonceptivos o una composición de los mismos.

40

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el apetito incluyen obesidad, estado de sobrepeso, anorexia, bulimia, caquexia, apetito mal regulado y similares.

45

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

50

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

55

La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un antagonista del receptor CB1 en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto antagonista de CB1 de la presente invención o una composición del mismo.

60

La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un antagonista del receptor CB1 en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto antagonista de CB1 de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsivo o una composición del mismo.

65

ES 2 357 776 T3

5 La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un antagonista del receptor CB1 en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto antagonista de CB1 de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con uno o más anticonceptivos o una composición de los mismos.

10 La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista del receptor CB2 en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista de CB2 de la presente invención o una composición del mismo.

15 La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista del receptor CB2 en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista de CB2 de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsivo o una composición del mismo.

20 La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista inverso del receptor CB2 en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista inverso de CB2 de la presente invención o una composición del mismo.

25 La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista inverso del receptor CB2 en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista inverso de CB2 de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsivo o una composición del mismo.

30 La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un antagonista del receptor CB2 en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto antagonista de CB2 de la presente invención o una composición del mismo.

35 La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un antagonista del receptor CB2 en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto antagonista de CB2 de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsivo o una composición del mismo.

40 La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con diabetes, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con la obesidad o un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el aprendizaje, la cognición o la memoria en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición del mismo.

45 La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con diabetes, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con la obesidad o un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el aprendizaje, la cognición o la memoria en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsivo o una composición del mismo.

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

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

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

65 Dichas composiciones farmacéuticas son particularmente útiles para tratar a un sujeto que padece un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con diabetes, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con la obesidad, o un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el aprendizaje, la cognición o la memoria.

ES 2 357 776 T3

Los anticonvulsivos útiles en la presente invención, junto con un compuesto de fórmula (I) o (Ia) incluyen, aunque sin limitación, topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína y similares, y mezclas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 El topiramato, 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)- β -D-fructopiranosulfamato, actualmente se comercializa para el tratamiento de crisis convulsivas en pacientes con epilepsia parcial simple y compleja y crisis convulsivas en pacientes con crisis convulsivas generalizadas primarios o secundarios en Estados Unidos, Europa y muchos otros mercados en todo el mundo. El topiramato actualmente está disponible para administración oral en comprimidos redondos que contienen 25 mg, 100 mg o 200 mg de agente activo, y como cápsulas de salpicado de 15 mg y 25 mg, para administración oral como cápsulas enteras, o abiertas y salpicadas sobre alimentos blandos. La Patente de Estados Unidos N° 4.513.006, incorporada en el presente documento por referencia, describe topiramato y análogos de topiramato, su fabricación y uso para tratar la epilepsia. Además, el topiramato puede prepararse por el procedimiento descrito en las Patentes de Estados Unidos N° 5.242.942 y 5.384.327, que se incorporan por referencia en el presente documento. La expresión “análogos de topiramato”, como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos de sulfamato de fórmula (I), que se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 4.513.006 (véase, por ejemplo, columna 1, líneas 10 15 36-65 del documento U.S. 4.513.006).

Para su uso en la presente invención, junto con un compuesto de fórmula (I) o (Ia), el topiramato (o un análogo de topiramato) puede administrarse en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg al día, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 650 mg al día, más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 325 mg una o dos veces al día.

La carbamazepina, 5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida, es un anticonvulsivo y analgésico específico para la neuralgia trigeminal, disponible para administración oral como comprimidos masticables de 100 mg, comprimidos de 200 mg, comprimidos de LP (liberación prolongada) de 100, 200, y 400 mg, y como una suspensión de 100 mg/5 ml (cucharadita); la Patente de Estados Unidos N° 2.948.718, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad, describe carbamazepina y sus procedimientos de uso.

Para su uso en la presente invención, junto con un compuesto de fórmula (I) o (Ia), la carbamazepina puede administrarse en el intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 1200 mg/día; preferentemente, aproximadamente 400 mg/día.

El ácido valproico, ácido 2-propilpentanoico o ácido dipropilacético, es un agente antiepiléptico disponible en el mercado como cápsulas elásticas blandas que contienen 250 mg de ácido valproico, y como un jarabe que contiene el equivalente de 250 mg de ácido valproico por cada 5 ml, como la sal sódica. El ácido valproico y diversas sales farmacéuticamente aceptables se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 4.699.927, que se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad.

Para su uso en la presente invención, junto con un compuesto de fórmula (I) o (Ia), el ácido valproico puede administrarse en el intervalo de aproximadamente 250 a aproximadamente 2500 mg/día; preferentemente, aproximadamente 1000 mg/día.

La lamotrigina, 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, es un fármaco antiepiléptico disponible en el mercado para administración oral en forma de comprimidos que contienen 25 mg, 100 mg, 150 mg, y 200 mg de lamotrigina, y como comprimidos dispersables masticables, que contienen 2 mg, 5 mg, o 25 mg de lamotrigina. La lamotrigina y sus usos se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.486.354, que se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad.

Para su uso en la presente invención, junto con un compuesto de fórmula (I) o (Ia), la lamotrigina puede administrarse en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 600 mg/día en una a dos dosis; preferentemente, de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg/día; más preferentemente, aproximadamente 200 mg/día.

La gabapentina, ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético, está disponible en el mercado para el tratamiento conjunto de epilepsia y para neuralgia postherpética en adultos, en forma de cápsulas que contienen 100 mg, 300 mg, y 400 mg de gabapentina, comprimidos revestidos con película que contienen 600 mg y 800 mg de gabapentina, y una solución oral que contiene 250 mg/5 ml de gabapentina. La gabapentina y sus procedimientos de uso se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 4.024.175 y 4.087.544, incorporadas en el presente documento por referencia en su totalidad.

Para su uso en la presente invención, junto con un compuesto de fórmula (I) o (Ia), la gabapentina puede administrarse en el intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 3600 mg/día en dos a tres dosis divididas; preferentemente, aproximadamente 300 a aproximadamente 1800 mg/día; más preferentemente, aproximadamente 900 mg/día.

La fenitoína sódica, sal 5,5-difenilhidantoína sódica, es un anticonvulsivo, que está disponible en el mercado para administración oral en forma de cápsulas, que contiene 100 mg, 200 mg o 300 mg de fenitoína sódica.

ES 2 357 776 T3

Para su uso en la presente invención, junto con un compuesto de fórmula (I) o (Ia), la fenitoína sódica puede administrarse en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg/día; preferentemente, de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 mg/día; más preferentemente, aproximadamente 300 mg/día.

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

10 Los anticonceptivos adecuados para su uso en un producto y/o terapia de combinación incluyen, por ejemplo, ORTHO CYCLEN[®], ORTHO TRI-CYCLEN[®], ORTHO TRI-CYCLEN LO[®], y ORTHO EVRA[®], todos disponibles en Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, NJ. Debe entenderse también que los anticonceptivos adecuados para su uso en la invención abarcan aquellos anticonceptivos que incluyen un componente ácido fólico.

15 El fumar y/o la obesidad se han identificado como factores de riesgo en mujeres que toman anticonceptivos orales. Se ha descubierto que los antagonistas y agonistas inversos del receptor CB1 son agentes terapéuticos útiles para reducir el deseo de fumar, y para ayudar a los pacientes con trastornos alimentarios a perder peso.

20 Por consiguiente, la invención incluye adicionalmente un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento de reducción de los factores de riesgo asociados con el fumar y/o la obesidad para mujeres que toman anticonceptivos, coadministrando con un anticonceptivo al menos uno de un antagonista y/o agonista inverso del receptor CB1 del compuesto receptor CB1 de fórmula (I) o (Ia).

El uso de dichos compuestos o una composición farmacéutica o medicamento de los mismos es para reducir el deseo de fumar y/o ayudar a perder peso para pacientes que están tomando anticonceptivos.

25 *Composiciones Farmacéuticas*

30 El término “*composición*” se refiere a un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se obtenga como resultado, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. La invención comprende adicionalmente mezclar uno o más de los compuestos de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable; e incluye aquellas composiciones resultantes de dicho procedimiento. Los procedimientos contemplados incluyen técnicas farmacéuticas tanto tradicionales como modernas.

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

40 El término “*medicamento*” se refiere a un producto para su uso para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un receptor de cannabinoides .

45 “*Vehículo farmacéuticamente aceptable*” significa entidades moleculares y composiciones que son de una pureza y calidad suficiente para su uso en la formulación de una composición de la invención y que, cuando se administran apropiadamente a un animal o un ser humano, no producen una reacción adversa, alérgica u otra.

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

50 La presente invención incluye un procedimiento para fabricar la composición o medicamento que comprende mezclar cualquiera de los presentes compuestos y un vehículo farmacéuticamente aceptable, e incluye aquellas composiciones o medicamentos resultantes de dicho procedimiento. Se contemplan procedimientos que incluyen técnicas farmacéuticas tanto convencionales como no convencionales. Otros ejemplos incluyen una composición o medicamento que comprende una mezcla de al menos dos de los presentes compuestos en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 La composición o medicamento puede administrarse en una gran diversidad de formas farmacéuticas unitarias, dependiendo del procedimiento de administración; en el que dichos procedimientos incluyen (sin limitación) oral, sublingual, nasal (inhalado o insuflado), transdérmico, rectal, vaginal, tópico (con o sin oclusión), intravenoso (bolo o infusión) o por inyección (por vía intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratumoral o parenteral) usando una forma farmacéutica adecuada, bien conocida por los especialistas habituales en el área de la administración farmacéutica. Por consiguiente, la expresión “*unidad posológica*” o “*forma farmacéutica*”, como alternativa, se usa para referirse (sin limitación) a un comprimido, píldora, cápsula, solución, jarabe, elixir, emulsión, suspensión, supositorio, polvo, gránulo o solución estéril, emulsión o suspensión (para inyección desde una ampolla o usando un dispositivo tal como un auto-inyector o para su uso como un aerosol, pulverizador o gota). Adicionalmente, la composición puede proporcionarse en una forma adecuada para administración semanal o mensual (por ejemplo, como una sal insoluble del compuesto activo (tal como la sal decanoato), adaptada para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular).

ES 2 357 776 T3

Al preparar una forma farmacéutica, el ingrediente activo principal (tal como un compuesto de la presente invención o una sal, racemato, enantiómero, o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo) se mezcla opcionalmente con uno o más vehículos farmacéuticos (tales como un almidón, azúcar, diluyente, agente de granulación, lubricante, emoliente, aglutinante, agente disgregante y similares), uno o más excipientes farmacéuticos inertes (tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, jarabe y similares), uno o más ingredientes de formación de comprimidos convencionales (tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, cualquiera de una diversidad de gomas y similares) y un diluyente (tal como agua y similares) para formar una composición homogénea (con lo que el ingrediente activo se dispersa o suspende uniformemente por toda la mezcla), que puede subdividirse fácilmente en unidades posológicas que contienen cantidades iguales de un compuesto de la presente invención.

Los aglutinantes incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales (tales como glucosa, beta-lactosa y similares), edulcorantes de maíz y gomas naturales y sintéticas (tales como goma arábiga, tragacanto, oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares). Los agentes disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, goma de agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Debido a la facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan una forma farmacéutica unitaria oral ventajosa, en la que se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar revestidos con azúcar o con película o se les puede dar un revestimiento entérico por técnicas convencionales. Los comprimidos pueden revestirse también o combinarse de otra manera, proporcionando un efecto terapéutico prolongado. Por ejemplo, la forma farmacéutica puede comprender un componente de dosificación interno y otro de dosificación externo, en la que el componente externo está en forma de una envoltura sobre el componente interno. Los dos componentes pueden estar separados, adicionalmente, por una capa, que resiste a la disgregación en el estómago (tal como una capa entérica) y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o una capa que retrasa o sostiene la liberación. Puede usarse una diversidad de capas o materiales de revestimiento entéricos y no entéricos (tales como ácidos poliméricos, gomas laca, alcohol acetílico, acetato de celulosa y similares) o combinaciones de los mismos.

Las formas líquidas en las que un compuesto de la presente invención puede incorporarse para la administración oral incluyen (sin limitación), soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas (usando un agente de dispersión o suspensión adecuado de goma sintética o natural, tal como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinil-pirrolidona, gelatina y similares), emulsiones aromatizadas (usando un aceite comestible adecuado, tal como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete y similares), elixires y otras formas líquidas similares con una diversidad de vehículos farmacéuticamente aceptables.

Como se sabe también en la técnica, los compuestos pueden administrarse, como alternativa, por vía parenteral por inyección. Para administración parenteral, las soluciones estériles o las suspensiones inyectables pueden ser vehículos parenterales en los que se emplean vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las soluciones estériles son un vehículo parenteral preferido. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desea administración intravenosa. Una formulación parenteral puede consistir en el ingrediente activo disuelto en o mezclado con el vehículo líquido inerte apropiado. Los vehículos líquidos aceptables comprenden disolventes acuosos y similares, y otros ingredientes opcionales para ayudar en la solubilidad o conservación. Dichos disolventes acuosos incluyen agua estéril, solución de Ringer o una solución salina acuosa isotónica. Como alternativa, puede emplearse un aceite no volátil estéril como un agente disolvente. Otros ingredientes opcionales incluyen aceites vegetales (tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo y similares), disolventes orgánicos (tales como solcetal, glicerol, formilo y similares), conservantes, agentes de isotoniado, solubilizadores, estabilizadores, agentes de alivio del dolor y similares. Una formulación parenteral se prepara disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en el vehículo líquido, con lo que la unidad de dosificación final contiene del 0,005 al 10% en peso del ingrediente activo.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía intranasal usando un vehículo intranasal adecuado. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía tópica usando un vehículo transdérmico tópico adecuado o un parche transdérmico. La administración a través de un sistema de suministro transdérmico requiere una pauta de dosificación continua, en lugar de una intermitente.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también mediante una composición de disolución rápida o de liberación lenta, incluyendo la composición un vehículo biodegradable de disolución rápida o de liberación lenta (tal como un vehículo polimérico y similares) y un compuesto de la invención. Los vehículos de disolución rápida o de liberación lenta se conocen bien en la técnica, y se usan para formar complejos que capturan en su interior un compuesto o compuestos activo y que se degradan/disuelven rápidamente o lentamente en un entorno adecuado (por ejemplo, acuoso, ácido, básico, etc.). Dichas partículas son útiles porque se degradan/disuelven en fluidos corporales y liberan el compuesto o compuestos activos en su interior. El tamaño de partícula de un compuesto de la presente invención, vehículo o cualquier excipiente usado en dicha composición puede ajustarse óptimamente usando técnicas conocidas por los especialistas habituales en la técnica.

La presente invención incluye una composición de un compuesto de la presente invención o profármaco del mismo, presente en una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz, necesaria para el alivio sintomático a un sujeto que lo necesite.

ES 2 357 776 T3

Una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o profármaco del mismo puede variar de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1 g y puede estar constituida en cualquier forma adecuada para el procedimiento y pauta de administración seleccionados para el sujeto.

5 Dependiendo del sujeto y de la enfermedad a tratar, la cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz para una persona con un peso corporal medio de aproximadamente 70 kg por día, puede variar de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; o, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg.

10 Una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz, y un procedimiento y pauta de administración óptimos, pueden determinarlos fácilmente los especialistas en la técnica, y variará dependiendo de factores asociados con el paciente particular a tratar (edad, peso, dieta y tiempo de administración), la gravedad de la afección a tratar, el compuesto y unidad posológica que se esté empleando, el modo de administración y la potencia de la preparación.

15 Las unidades posológicas pueden administrarse para conseguir la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz en una pauta de aproximadamente una vez al día a aproximadamente 5 veces al día. La unidad de dosificación preferida para la administración oral es un comprimido que contiene 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 o 500 mg del ingrediente activo.

20 Un ejemplo de la presente invención incluye compuestos representativos para su uso en los procedimientos y composiciones farmacéuticas terapéuticos descritos en el presente documento, seleccionados entre:

éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etil-carbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

25 éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etil-carbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

30 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

éster metílico del ácido (7E)-3-[(1S)-1-ciclohexil-etilcarbamoil]-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluorobenciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

35 piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

40 piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

éster metílico del ácido (7E)-3-[(1R)-1-ciclohexil-etilcarbamoil]-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

45 [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

50 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

éster bencilico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

55 [(1R)-(1-fenil-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

[(1R)-(1-fenil-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-(toluen-4-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

60 5-etilamida 3-[(1R)-(1-fenil-etil)-amida] del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico,

éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

65 (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

ES 2 357 776 T3

(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

5 éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

5-etilamida 3-[(1-piridin-2-il-etil)-amida] del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico,

10 éster bencílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-(toluen-4-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

15 (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

20 (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

25 [(R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-(toluen-4-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

30 3-[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida } 5-etilamida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico,

35 piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

5-etilamida 3-piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico,

40 éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-[(1R)-1-feniletilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

45 éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

50 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-dimetilsulfamoil-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

55 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-metanosulfonil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

5-etilamida 3-[(1R)-1-fenil-etil]-amida } del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico,

60 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

65 éster etílico del ácido (7E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-acético,

éster etílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-[(1R)-1-feniletilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

ES 2 357 776 T3

[(1*R*)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-formil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

[(1*R*)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-formil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

[(1*R*)-(1-fenil-etil)-amida del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-dimetilsulfamoil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

éster etílico del ácido (7*E*)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-[(1*R*)-1-feniletilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il]-acético,

(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

piperidin-1-ilamida del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

piperidin-1-ilamida del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-metanosulfonil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

piperidin-1-ilamida del ácido (7*E*)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

éster metílico del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxílico,

5-etilamida 3-piperidin-1-ilamida del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3,5-dicarboxílico,

éster terc-butílico del ácido (7*E*)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1*R*)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxílico,

piperidin-1-ilamida del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-dimetilsulfamoil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

éster etílico del ácido (7*E*)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il]-acético,

(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7*E*)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

5-etilamida 3-[(1-piridin-2-il-etil)-amida] del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3,5-dicarboxílico,

éster metílico del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxílico,

(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-metanosulfonil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-dimetilsulfamoil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

éster etílico del ácido (7*E*)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il]-acético,

[(1*R*)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7*E*)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

éster metílico del ácido (7*E*)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1*R*)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxílico,

[(1*R*)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7*E*)-5-acetil-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

5-etilamida 3-[(1*R*)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7*E*)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3,5-dicarboxílico,

ES 2 357 776 T3

[(1*R*)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7*E*)-1-(4-cloro-fenil)-5-dimetilsulfamoil-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

5 [(1*R*)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7*E*)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

éster etílico del ácido (7*E*)-[1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1*R*)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il]-acético,

10 5-etilamida 3-[(1-piridin-2-il-etil)-amida] del ácido (7*E*)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3,5-dicarboxílico,

(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7*E*)-1-(4-cloro-fenil)-5-metanosulfonil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

15 éster metílico del ácido (7*E*)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxílico,

20 (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7*E*)-5-acetil-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

éster metílico del ácido (7*E*)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(hexahidro-ciclopenta[*c*]pirrol-2-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxílico,

25 éster terc-butílico del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-[(1*R*)-1-piridin-2-il-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxílico,

(hexahidro-ciclopenta[*c*]pirrol-2-il)-amida del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

30 (hexahidro-ciclopenta[*c*]pirrol-2-il)-amida del ácido (7*E*)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

35 éster metílico del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(hexahidro-ciclopenta[*c*]pirrol-2-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxílico,

[(1*R*)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

40 (hexahidro-ciclopenta[*c*]pirrol-2-il)-amida del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

éster metílico del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-[(1*R*)-1-piridin-2-il-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxílico,

45 [(1*R*)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (7*E*)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

50 5-etilamida 3-[(1*R*)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3,5-dicarboxílico,

[(1*R*)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-metanosulfonil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

55 éster metílico del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-3-(hexahidro-ciclopenta[*c*]pirrol-2-ilcarbamoil)-7-(4-metoxi-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxílico,

éster terc-butílico del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1*R*)-1-piridin-2-il-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxílico,

60 [(1*R*)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico,

65 [(1*R*)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-carboxílico, o

éster metílico del ácido (7*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxílico.

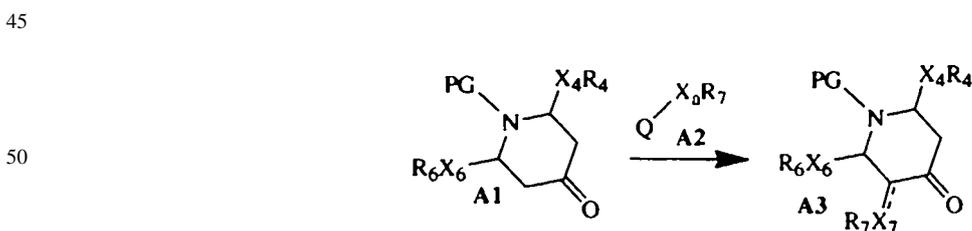
Procedimientos Sintéticos

Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los esquemas sintéticos generales descritos a continuación, y se ilustran más particularmente en los siguientes ejemplos sintéticos específicos. Los esquemas generales y ejemplos específicos se ofrecen a modo de ilustración; la invención no debería considerarse limitada por las reacciones químicas y condiciones expresadas. Los procedimientos para preparar los diversos materiales de partida usados en los esquemas y ejemplos están dentro de las habilidades de las personas versadas en la técnica. No se ha hecho ningún intento de optimizar los rendimientos obtenidos en ninguna de las reacciones de ejemplo. Un especialista en la técnica sabría cómo aumentar dichos rendimientos por variaciones rutinarias en los tiempos, temperaturas, disolventes y/o reactivos de reacción.

Las expresiones usadas en la descripción de la invención son las usadas habitualmente y los especialistas en la técnica las conocen. Cuando se usan en el presente documento, las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

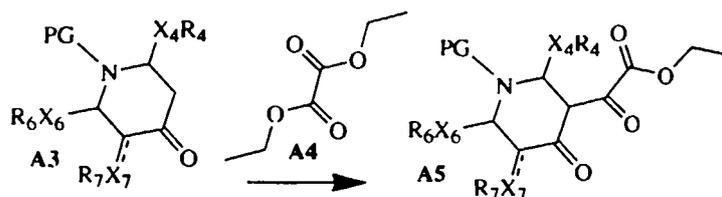
15	Comp	compuesto
	EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
20	DCM	diclorometano
	DMAP	4-dimetilamino-piridina
	EtOAc	acetato de etilo
25	KtOBu	terc-butoxi potásico o terc-butóxido potásico
	LDA	diisopropilamina de litio
30	LiHMDS o LHMDS	bis(trimetilsilil)amiduro de litio
	min(s)/h(s)	minutos(s)/hora(s)
	N ₂	Nitrógeno
35	TA/ta/t.a.	temperatura ambiente
	TEA o Et ₃ N	Trietilamina
40	THF	tetrahidrofurano

Esquema A

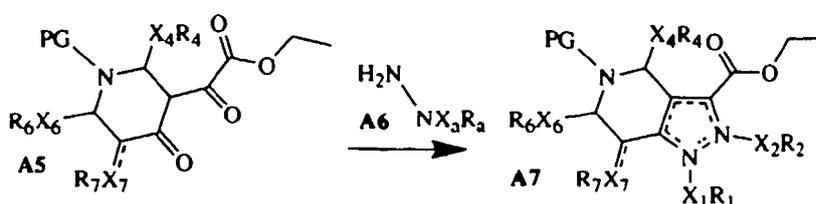


Se añaden morfolina y un catalizador (tal como una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico monohidrato y similares) a una solución de una oxo-piperidina protegida (en la que PG se refiere a un grupo protector tal como Boc, CBz, Fmoc, benzhidrido y similares), Compuesto A1, (en un disolvente tal como benceno y similares) y se hace reaccionar a la temperatura de reflujo durante aproximadamente 2 h. El compuesto A2 (en la que Q-X_a es un grupo de reacción adecuado y en la que ciertas porciones de Q-X_a se incorporan en X₇R₇ como un producto de la reacción) se añade gota a gota, y la mezcla se hace reaccionar a la temperatura de reflujo durante una noche proporcionando el Compuesto A3.

65



Una solución del Compuesto A3 (en un disolvente tal como THF y similares) se añade gota a gota a una solución de reactivo (tal como LHMDs, en un disolvente tal como THF y similares) a -78°C en una atmósfera inerte (usando un gas tal como nitrógeno y similares) y se hace reaccionar, con agitación, a -78°C durante aproximadamente 1 h. Una solución del Compuesto A4 (en un disolvente tal como THF y similares) se añade lentamente a -78°C y la mezcla se agita a -78°C durante aproximadamente 1 h. La mezcla se deja calentar a t.a., después se agita a t.a. durante una noche, proporcionando el Compuesto A5, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

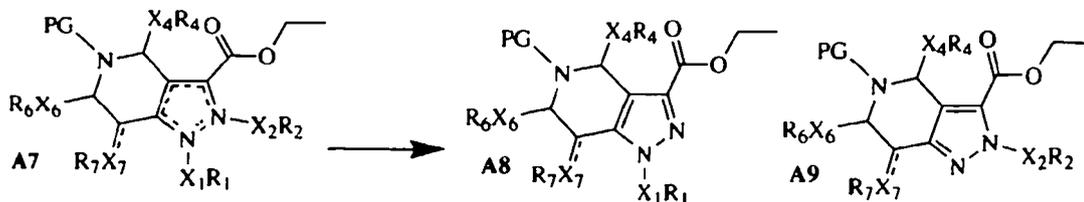


Una hidrazina anhidra, Compuesto A6, se añade a una solución del Compuesto A5 (en un disolvente, tal como uno o más de MeOH, EtOH, CH_2Cl_2 y similares) y la mezcla se agita a t.a. durante una noche, proporcionando el Compuesto A7.

El resto sustituyente X_aR_a en el Compuesto A6 representa la posibilidad de que, después de la separación de los isómeros, el grupo amina sustituido puede encontrarse en la posición N^1 , como X_1R_1 o en la posición N^2 , como X_2R_2 . El Compuesto A7 representa una mezcla de isómeros, en la que está presente una mezcla de isómeros X_1R_1 y X_2R_2 .

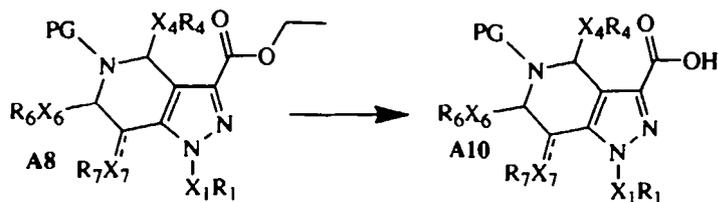
El clorhidrato o diclorhidrato de hidrazina, Compuesto A6, puede convertirse en la base libre por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica. En los ejemplos de la presente invención, la base libre se prepara *in situ* (como se muestra para fines ilustrativos en este Esquema) o por separado (añadido después a la mezcla de reacción), por reacción con K_2CO_3 .

Como se ilustra en este Esquema, el Compuesto A6 puede estar sustituido adicionalmente con una diversidad de sustituyentes X_aR_a (como se ha definido previamente en el presente documento). En muchos casos, la hidrazina sustituida, Compuesto A6, está disponible en el mercado. Cuando no está disponible en el mercado, puede prepararse un Compuesto A6 particularmente sustituido, por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica. Más específicamente, un resto sustituyente X_aR_a halogenado se hace reaccionar con una solución de hidrazina hidrato a reflujo y se usa sin purificación adicional como el Compuesto A6.

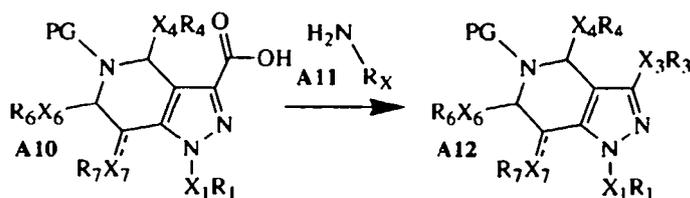


La mezcla isomérica del Compuesto A7 se separa (por cromatografía ultrarrápida o cromatografía sobre gel de sílice, se eluye con una mezcla del disolvente adecuado, tal como una mezcla de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 30% de EtOAc y similares con hexano y similares) proporcionando un isómero principal purificado, Compuesto A8, y un isómero minoritario, Compuesto A9. El isómero principal, Compuesto A8, está sustituido en la posición N^1 con X_1R_1 (X_2R_2 está necesariamente ausente). El isómero minoritario, Compuesto A9, está sustituido en la posición N^2 con X_2R_2 (en la que X_1R_1 está ausente).

ES 2 357 776 T3



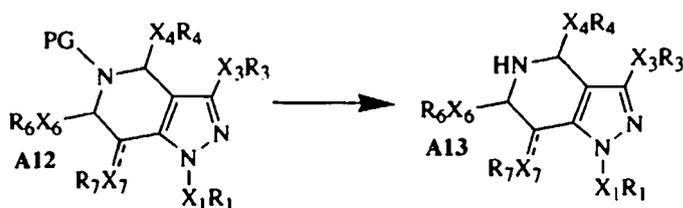
10 Se añade una solución acuosa de un agente hidrolizante (tal como una solución acuosa de LiOH y similares en un disolvente, tal como uno o más de THF, MeOH, EtOH y similares) a una solución del Compuesto A8 (en un disolvente, tal como THF y similares). La mezcla se agita a t.a. durante aproximadamente 4 hrs, después se concentra, se diluye (usando agua y similares) y se acidifica (a aproximadamente pH 4 usando un ácido, tal como HCl y similares, que tiene una concentración de de aproximadamente 1 N a aproximadamente 3 N) proporcionando el Compuesto A10.



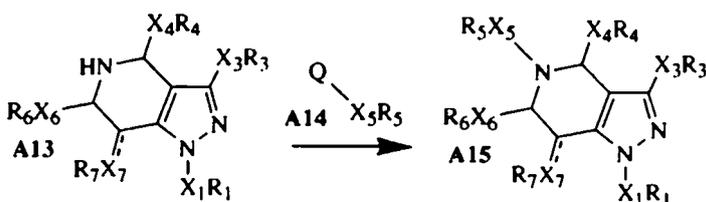
20 Una solución de reactivo (tal como uno o más de EDCI, HOBt, DMAP y similares) se añade en una porción a una solución del Compuesto A10 (en un disolvente tal como DMF, CH₂Cl₂ y similares) y la mezcla se agita durante aproximadamente 30 mins. Una solución de reactivo del Compuesto A11 (usando un reactivo tal como Et₃N y similares) y un catalizador (tal como una cantidad catalítica de DMAP y similares) se añaden a la mezcla del Compuesto A10, que se agita durante una noche a t.a., proporcionando el Compuesto A12.

25 Para fines de ilustración en este Esquema, el resto sustituyente X₃R₃, Compuesto A12 (en el que X₃ está ausente y R₃ es como se ha definido anteriormente) incorpora la parte -C(O)- del sustituyente C₃ del Compuesto A10 y -NH₂ de la parte NH₂ del Compuesto A11.

30 En general, el Compuesto A11 es una amina sustituida disponible en el mercado. Cuando no está disponible en el mercado, una amina particularmente sustituida, Compuesto A11, puede prepararse por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica.



40 Un agente de desprotección (tal como TFA y similares, cuando PG es Boc) se añade lentamente a una solución del Compuesto A12 (en un disolvente tal como CH₂Cl₂ y similares), y la mezcla se agita a t.a. durante aproximadamente 1 h proporcionando el Compuesto A13.



50 Una solución del Compuesto A13 (en un disolvente tal como DCM y similares) se enfría en un baño de hielo. Un reactivo (tal como TEA y similares) y el Compuesto A14 (en la que Q es un grupo saliente, tal como halógeno) se añaden secuencial y lentamente. La mezcla se deja calentar a t.a., después se agita durante 1 h, proporcionando el Compuesto A15, representativo de un compuesto de Fórmula (I).

ES 2 357 776 T3

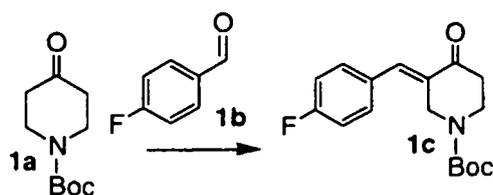
Los ejemplos sintéticos que siguen en el presente documento describen más completamente la preparación de los compuestos particulares incluidos dentro del alcance de la presente invención.

5 Ejemplo 1

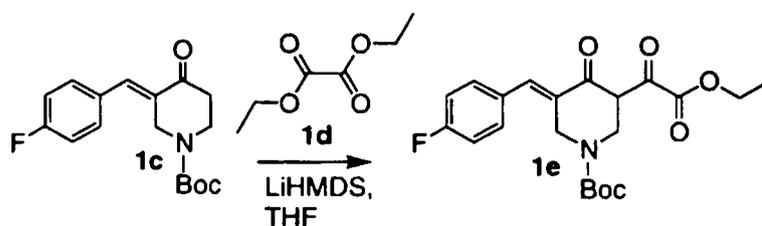
Éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etil-carbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (Comp 1)

10 Éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etil-carbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (Comp 2)

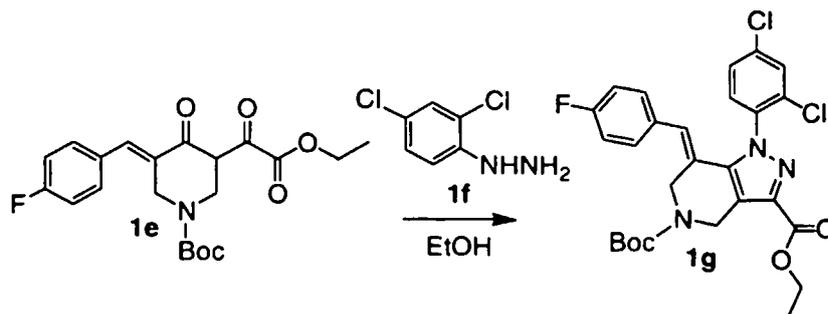
15 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico (Comp 15)



Se añadieron morfolina (1,9 ml, 22 mmol) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (20 mg) a una solución de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico, Compuesto 1a (4,0 g, 20 mmol) en benceno (8 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, después se añadió p-fluorobenzaldehído, Compuesto 1b (2,1 ml, 20 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, después se lavó con HCl 1 N (2 x) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó dando un producto bruto que se purificó en columna de gel de sílice con EtOAc al 15%/hexano, proporcionando éster terc-butílico del ácido 3-(4-fluoro-benciliden)-4-oxo-piperidina-1-carboxílico, Compuesto 1c (1,7 g, 27,9%).

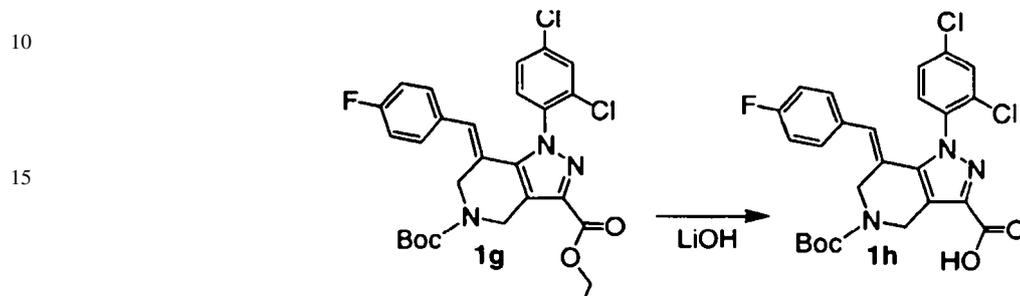


Se añadió una solución del Compuesto 1c (1,4 g, 4,6 mmol) en THF (2 ml) a una solución de LHMDS (5,5 ml de solución 1,0 M en THF) en THF (10 ml) a -78°C y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió lentamente oxalato de dietilo, Compuesto 1d (0,62 ml, 4,6 mmol) en THF (2 ml) a -78°C y después se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se dejó que la mezcla se calentara gradualmente a temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y se recogió en EtOAc (200 ml), después se lavó con HCl 1 N (2 x 100 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó dando el éster, Compuesto 1e (1,3 g, 70%) en forma de un aceite naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

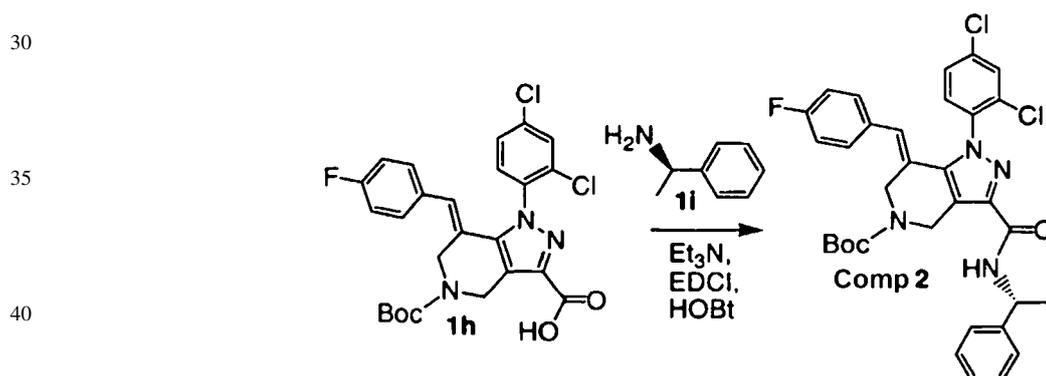


ES 2 357 776 T3

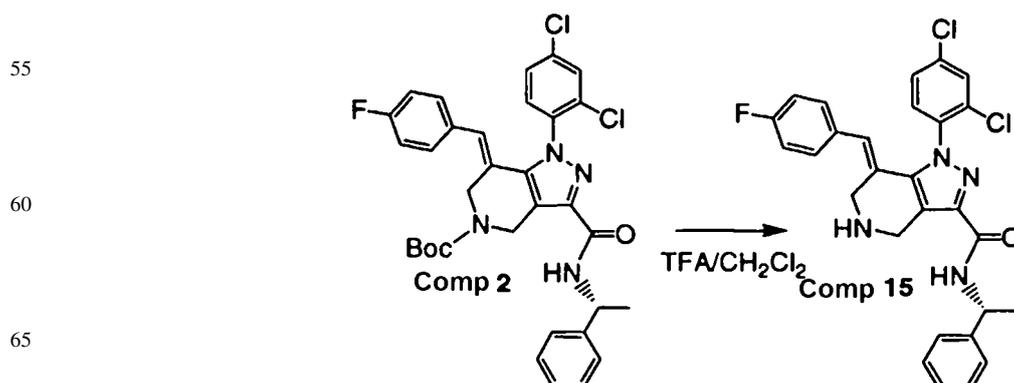
Se añadió (2,4-dicloro-fenil)-hidrazina anhidra, Compuesto 1f (0,52 g, 2,94 mmol) a una solución del Compuesto 1e (1,2 g, 2,95 mmol) en etanol (30 ml) y se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc, después se lavó con HCl 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó dando un producto bruto que se purificó en una columna de gel de sílice con EtOAc al 30%/Hexano, proporcionando 3-etil éster de 5-terc-butil éster del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico, Compuesto 1g (0,6 g, 37,5%).



El Compuesto 1g (0,6 g, 1,1 mmol) se disolvió en THF (15 ml), después se añadieron LiOH acuoso (0,161 g en 5 ml de agua) y etanol (1,7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se concentró, se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó a pH 4 con HCl 1 N. La suspensión acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó dando 5-terc-butil éster del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico, Compuesto 1h (0,55 g, 96%).



El Compuesto 1h (0,30 g, 0,58 mmol) se recogió en DMF (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml, después se añadieron EDCI (175 mg, 0,91 mmol) y HOBt (0,1 g, 0,74 mmol) en una porción, y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Se añadieron (*R*)-(+)- α -metil bencilamina, Compuesto 1i (0,1 ml, 0,7 mmol), Et₃N (0,2 ml, 1,4 mmol) y una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)-piridina (5 mg). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, después se lavó con HCl 1 N (5 x 10 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, después se concentró y se purificó en columna de gel de sílice con EtOAc al 20%/Hexano dando el Compuesto 2 (0,3 g, 83%). EM 621.



ES 2 357 776 T3

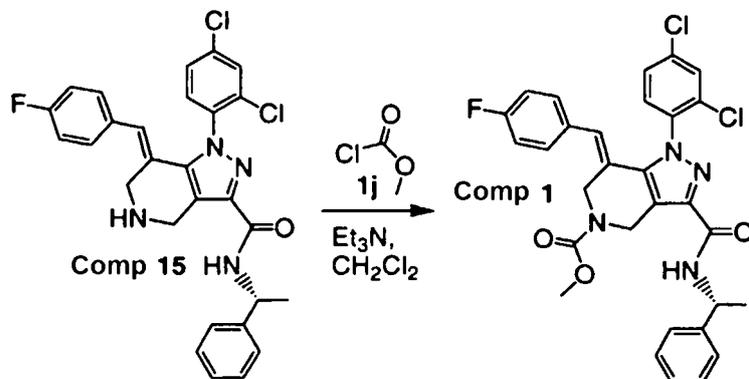
El Compuesto 2 (0,3 g, 0,48 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (8 ml) y se añadió TFA (4 ml) lentamente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró. El aceite amarillo obtenido se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaOH 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó dando el Compuesto 15 (0,24 g, 96%). EM 521.

5

10

15

20



25

Una solución del Compuesto 15 (0,052 g, 0,1 mmol) disuelto en DCM (2 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron TEA (0,04 ml, 0,29 mmol) y cloroformiato de metilo, Compuesto 1j (9,9 mg, 0,1 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, después se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó en una placa preparativa de gel de sílice usando EtOAc al 40%/Hexano dando el Compuesto 1 (46 mg, 80%). EM 579.

30

(Tabla pasa a página siguiente)

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 357 776 T3

Siguiendo las etapas pertinentes en el procedimiento del Ejemplo 1 y sustituyendo los materiales de partida, reactivos y disolventes apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

5	Comp	Nombre	EM
	3	[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7 <i>E</i>)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-carboxílico	563
10	4	éster terc-butílico del ácido (7 <i>E</i>)-3-[(1 <i>S</i>)-1-ciclohexil-etilcarbamoil]-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-5-carboxílico	627
15	5	[(1 <i>S</i>)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (7 <i>E</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-carboxílico	527
	6	[(1 <i>S</i>)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (7 <i>E</i>)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-carboxílico	569
20	7	éster metílico del ácido (7 <i>E</i>)-3-[(1 <i>S</i>)-1-ciclohexil-etilcarbamoil]-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-5-carboxílico	585
25	8	éster terc-butílico del ácido (7 <i>E</i>)-3-[(1 <i>R</i>)-1-ciclohexil-etilcarbamoil]-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-5-carboxílico	627
	9	éster terc-butílico del ácido (7 <i>E</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-5-carboxílico	600
30	10	piperidin-1-ilamida del ácido (7 <i>E</i>)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-carboxílico	542
35	11	éster metílico del ácido (7 <i>E</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-5-carboxílico	558
	12	piperidin-1-ilamida del ácido (7 <i>E</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-carboxílico	500
40	13	éster metílico del ácido (7 <i>E</i>)-3-[(1 <i>R</i>)-1-ciclohexil-etilcarbamoil]-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-5-carboxílico	585
45	14	[(1 <i>R</i>)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (7 <i>E</i>)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-carboxílico	569
	16	éster bencílico del ácido (7 <i>E</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-5-carboxílico	655
50	17	[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7 <i>E</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-carboxílico	599
55	18	[(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-amida del ácido (7 <i>E</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-(toluen-4-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-carboxílico	675
60	19	5-etilamida 3-[(1 <i>R</i>)-(1-fenil-etil)-amida] del ácido (7 <i>E</i>)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3,5-dicarboxílico	592

65

ES 2 357 776 T3

(Continuación)

Comp	Nombre	EM
5		
20	éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	622
10		
21	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	522
15		
22	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	564
20		
23	éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	580
25		
24	5-etilamida 3-[(1-piridin-2-il-etil)-amida] del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico	593
25		
25	éster bencílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	656
30		
26	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-(toluen-4-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	676
35		
27	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	600
40		
28	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	527
45		
29	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	536
50		
30	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	605
55		
31	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-(toluen-4-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	681
60		
32	3-[[[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida] 5-etilamida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico	598
65		
33	piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	578

ES 2 357 776 T3

(Continuación)

Comp	Nombre	EM
5		
34	5-etilamida 3-piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico	571
10		
35	éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	633
15		
36	éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	634
20		
37	éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	612
25		
38	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	533
30		
39	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-dimetilsulfamoil-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	628
35		
40	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-metanosulfonil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	611
40		
41	5-etilamida 3-[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico	604
45		
42	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	575
45		
43	éster etílico del ácido (7E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	607
50		
44	éster etílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	591
55		
45	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-formil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	561
50		
46	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-formil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	549
55		
47	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-dimetilsulfamoil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	640
60		
48	éster etílico del ácido (7E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-acético	619
65		
49	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	534

ES 2 357 776 T3

(Continuación)

5	Comp	Nombre	EM
50		piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	512
10	51	ácido (7E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-acético	591
15	52	ácido (7E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-acético	579
20	53	piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-metanosulfonyl-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	590
25	54	piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	554
30	55	éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	570
35	56	5-etilamida 3-piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico	583
40	57	éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	587
45	58	piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-dimetilsulfamoil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	619
50	59	éster etílico del ácido (7E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-acético	598
55	60	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	576
60	61	5-etilamida 3-[(1-piridin-2-il-etil)-amida] del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico	605
65	62	éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	592
70	63	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-metanosulfonyl-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	612
75	64	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-dimetilsulfamoil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	641
80	65	éster etílico del ácido (7E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-acético	620

ES 2 357 776 T3

(Continuación)

Comp	Nombre	EM
5 66	[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida del ácido (4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	487
10 67	éster metílico del ácido (7 <i>E</i>)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	545
15 68	[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7 <i>E</i>)-5-acetil-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	529
20 69	5-etilamida 3-[(1 <i>R</i>)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (7 <i>E</i>)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico	558
25 70	[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7 <i>E</i>)-1-(4-cloro-fenil)-5-dimetilsulfamoil-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	594
30 71	[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7 <i>E</i>)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-carboxílico	565
35 72	éster etílico del ácido (7 <i>E</i>)-[1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il]-acético	573
40 73	éster terc-butílico del ácido (7 <i>E</i>)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c]piridin-5-carboxílico	588
45 74	éster terc-butílico del ácido (7 <i>E</i>)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c]piridin-5-carboxílico	566
50 75	(1-piridin-2-il-etil)-amida (7 <i>E</i>)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3- ácido carboxílico	488
55 76	piperidin-1-ilamida del ácido (7 <i>E</i>)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	466
60 77	5-etilamida 3-[(1-piridin-2-il-etil)-amida] del ácido (7 <i>E</i>)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico	559
65 78	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7 <i>E</i>)-1-(4-cloro-fenil)-5-metanosulfonil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	566
70 79	éster metílico del ácido (7 <i>E</i>)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	546
75 80	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7 <i>E</i>)-5-acetil-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	530
80 81	piperidin-1-ilamida del ácido (7 <i>E</i>)-5-acetil-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	508

ES 2 357 776 T3

(Continuación)

5	Comp	Nombre	EM
	82	éster metílico del ácido (7E)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	524
10	83	5-etilamida 3-piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico	537
15	84	éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	592
20	85	(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (7E)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	492
	86	(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	534
25	87	éster metílico del ácido (7E)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	550
30	88	éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	626
35	89	éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-[(1R)-1-piridin-2-il-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	634
40	90	(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	526
45	91	(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	568
50	92	éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	584
55	93	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	534
60	94	éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-3-(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilcarbamoil)-7-(4-metoxi-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	638

65

ES 2 357 776 T3

(Continuación)

Comp	Nombre	EM
5	(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-	538
95	7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-	
10	carboxílico	
96	éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-	592
15	[(1R)-1-piridin-2-il-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-	
97	carboxílico	
16	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-	576
20	metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-carboxílico	
98	5-etilamida 3-[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida} del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-	605
25	7-(4-metoxi-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico	
99	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-	612
30	metanosulfonil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirazolo[4,3-	
100	c]piridin-3-carboxílico	
35	éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-3-(hexahidro-	596
101	ciclopenta[c]pirrol-2-ilcarbamoil)-7-(4-metoxi-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-	
40	pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	
101	5-etilamida 3-[(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida] del ácido (7E)-1-(2,4-	609
45	dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-	
134	dicarboxílico	
50	acetil-piperidin-1-il-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-	584
135	benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	
55	éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-	585
136	(piperidina-1-carbonil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	
60	acetil-(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(4-	576
137	cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-	
65	3-carboxílico	
138	éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-	597
138	benciliden)-3-(piperidina-1-carbonil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-	
138	c]piridin-5-carboxílico	
138	éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-	622
138	[(1R)-1-piridin-2-il-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-	
138	carboxílico	

ES 2 357 776 T3

(Continuación)

Comp	Nombre	EM
5	139 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	522
10	140 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	600
15	141 éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-ilcarbamoil)-7-(4-metoxi-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	628
20	142 (4-hidroxi-piperidin-1-il)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	528
25	143 éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	616
30	144 éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-ilcarbamoil)-7-(4-metoxi-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	586
35	145 (4-hidroxi-piperidin-1-il)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	516
40	146 éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico	574

Un especialista en la técnica puede preparar compuestos adicionales de acuerdo con los procedimientos sintéticos de la presente invención que difieran únicamente en los posibles materiales de partida, reactivos y condiciones usadas en los presentes procedimientos.

Ejemplos biológicos

Los siguientes ejemplos ilustran que los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor CB útiles para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un receptor de cannabinoides en un sujeto que lo necesite.

Ejemplo 1

Ensayo de Unión para Agonistas o Agonistas Inversos de CB1 o CB2

Los receptores CB1 y CB2 humanos se expresaron de forma estable en células SK-N-MC transfectadas con pcDNA3 CB-1 (humano) o pcDNA3 CB-2 (humano). Las células se cultivaron en matraces de cultivo celular T-180, en condiciones convencionales de cultivo celular, a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5%. Las células se recogieron por tripsinización y se homogeneizaron en un tampón de homogenización (Tris 10 mM, MgCl₂ 0,2 mM, KCl 5 mM, con inhibidores tipo proteasa, de aprotinina, leupeptina, pepstatina A y bacitracina) y se centrifugaron (2000 g). El sobrenadante se centrifugó después en sacarosa 2 M (31,300 g) produciendo un sedimento de membrana semipurificado. El sedimento se resuspendió en homogenización y se almacenó a -80°C.

En el día del ensayo, el sedimento se descongeló sobre hielo y se diluyó en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 2,5 mM, 0,5 mg/ml de albúmina de suero bovino libre de ácido graso, pH 7,5). El sedimento de membrana diluido se añadió con tampón, un compuesto de ensayo o un vehículo patrón, y un compuesto de

ES 2 357 776 T3

unión competitiva radiomarcado (0,2 nM) a los pocillos de una placa de polipropileno de 96 pocillos. La unión no específica se midió en los pocillos que contenían un compuesto de referencia (10 uM). La placa se cubrió y se incubó durante 90 minutos a 30°C. Los contenidos se aspiraron después en una placa inferior de filtro Packard Unifilter GF/C prehumedecida con polietilenoimina al 0,5%. Los pocillos de la placa de polipropileno se enjuagaron y se aspiraron siete veces con una solución de solución salina al 0,9%-Tween 20 al 0,5%. La placa Unifilter se secó, se añadió un cóctel de centelleo a cada pocillo y los recuentos que representan la unión se cuantificaron en un contador de centelleo TopCount.

10 *Resultados de la Unión al Receptor CB1 y CB2*

Para los compuestos ensayados se obtuvo un valor de unión Cl_{50} a partir de estudios de inhibición porcentual en los que se usaron diversas concentraciones de ensayo. El valor de unión (en μM) se calculó por regresión lineal.

15 Para los compuestos sin un valor de unión Cl_{50} , el porcentaje de inhibición (%) se obtuvo a una concentración de ensayo de 0,2 μM .

TABLA 1

Cl₅₀ de Unión al Receptor Canabinoide CB1 (μM)

Comp	Cl₅₀	Comp	Cl₅₀	Comp	Cl₅₀
1	0,003	50	0,1	99	0,002
2	0,03	51	49%	100	0,007
3	0,01	52	38%	101	68%
4	48%	53	0,03		
5	48%	54	0,04		
6	0,1	55	0,005		
7	0,04	56	0,02		

ES 2 357 776 T3

TABLA 1 (continuación)

	Comp	Cl₅₀	Comp	C₁₅₀	Comp	Cl₅₀
5	8	0,06	57	0,03		
	9	55%	58	0,02		
	10	0,07	59	0,04		
10	11	0,05	60	0,02		
	12	0,1	61	0,02		
	13	0,002	62	0,005		
15	14	0,008	63	0,006		
	15	0,01	64	0,006		
	16	0,02	65	0,01		
20	17	0,002	66	0,02		
	18	0,01	67	0,005		
	19	0,007	68	0,02		
25	20	0,04	69	0,03		
	21	0,05	70	0,009		
	22	0,03	71	0,004		
30	23	0,01	72	0,01		
	24	0,02	73	50%		
35	25	0,05	74	39%		
	26	0,03	75	0,2		
	27	0,005	76	48%		
40	28	0,02	77	0,08		
	29	0,06	78	0,007		
	30	0,007	79	0,01		
45	31	0,03	80	0,1		
	32	0,02	81	10%		
	33	0,03	82	0,06		
50	34	0,05	83	32%		
	35	0,02	84	30%	134	50%
55	36	0,04	85	45%	135	40%
	37	0,09	86	46%	136	39%
	38	0,01	87	0,05	137	34%
60	39	0,002	88	53%	138	0,03
	40	0,002	89	0,02	139	0,04
	41	0,009	90	0,03	140	96%
65						

ES 2 357 776 T3

TABLA 1 (continuación)

	Comp	Cl_{50}	Comp	Cl_{50}	Comp	Cl_{50}
5	42	0,005	91	0,05	141	6%
	43	0,002	92	0,02	142	10%
	44	0,002	93	0,03	143	4%
10	45	0,003	94	70%	144	42%
	46	0,006	95	0,08	145	12%
	47	0,002	96	0,003	146	40%
15	48	0,004	97	0,007		
	49	0,1	98	0,008		

TABLA 2

Cl₅₀ de Unión al Receptor Canabinoide CB2 (μM)

	Comp	Cl_{50}	Comp	Cl_{50}	Comp	Cl_{50}
25	1	26%	49	19%	97	33%
	2	16%	50	20%	98	17%
30	3	20%	51	19%	99	32%
	4	9%	52	7%	100	63%
35	5	8%	53	29%	101	15%
	6	14%	54	24%		
40	7	13%	55	66%		
	8	34%	56	28%		
	9	8%	57	13%		
45	10	63%	58	53%		
	11	15%	59	23%		
	12	5%	60	28%		
50	13	11%	61	7%		
	14	16%	62	70%		
	15	23%	63	48%		
55	16	27%	64	62%		
	17	36%	65	39%		
	18	48%	66	5%		
60	19	10%	67	19%		
	20	14%	68	11%		
65	21	5%	69	0%		

ES 2 357 776 T3

TABLA 2 (continuación)

	Comp	Cl ₅₀	Comp	Cl ₅₀	Comp	Cl ₅₀
5	22	2%	70	13%		
	23	18%	71	3%		
	24	6%	72	17%		
10	25	17%	73	6%		
	26	24%	74	3%		
	27	16%	75	0%		
15	28	31%	76	0%		
	29	6%	77	0%		
	30	1%	78	17%		
20	31	29%	79	13%		
	32	6%	80	0%		
	33	15%	81	22%		
25	34	12%	82	32%		
	35	27%	83	19%		
30	36	27%	84	12%	134	26%
	37	27%	85	11%	135	28%
	38	25%	86	24%	136	22%
35	39	42%	87	16%	137	42%
	40	47%	88	0%	138	21%
	41	27%	89	27%	139	16%
40	42	38%	90	15%	140	9%
	43	36%	91	14%	141	9%
	44	69%	92	4%	142	0%
45	45	45%	93	7%	143	0%
	46	18%	94	38%	144	27%
50	47	66%	95	20%	145	5%
	48	38%	96	56%	146	11%

55 Ejemplo 2

Ensayo Funcional Basado en Células para los Efectos de Agonista y Agonista Inverso de CB1 o CB2 sobre la Actividad de Adenilato Ciclasa Intra-Celular

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

65 En el momento inicial, o durante condiciones de no unión a ligando, estos receptores son constitutivamente activos, y suprimen tónicamente la actividad de la adenilato ciclasa. La unión de un agonista provoca la activación adicional del receptor y produce una supresión adicional de la actividad de la adenilato ciclasa. La unión de un agonista inverso inhibe la actividad constitutiva de los receptores y da como resultado un aumento en la actividad de adenilato ciclasa.

ES 2 357 776 T3

Controlando la actividad intracelular de la adenilato ciclasa, puede determinarse la capacidad de los compuestos para actuar como agonistas o agonistas inversos.

5 *Ensayo*

Los compuestos de ensayo se evaluaron en células SK-N-MC que, usando procedimientos de transfección convencionales, se transfectaron de forma estable con ADNc humano para el receptor CB1 pcDNA3-CRE β -gal y pcDNA3 (humano) o receptor CB2 pcDNA3 (humano). Expresando CRE β -gal, las células produjeron β -galactosidasa en respuesta a la activación del promotor CRE por AMPc. Las células que expresan CRE β -gal y cualquiera del receptor CB1 o CB2 humano producirán menos β -galactosidasa cuando se tratan con un agonista de CB1/CB2 y producirán más β -galactosidasa cuando se tratan con un agonista inverso de CB1/CB2.

15 *Crecimiento Celular*

Las células se cultivaron en placas de 96 pocillos, en condiciones de cultivo celular convencionales, a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5%. Después de 3 días, el medio se retiró y se añadió un compuesto de ensayo en un medio (en el que el medio se complementó con L-glutamina 2 mM, piruvato sódico 1 M, FBS (suero bovino fetal) al 0,1%, con bajo contenido de ácido graso y antibióticos) a la célula. Las placas se incubaron después durante 30 minutos a 37°C y las células de la placa se trataron después con forskolina durante un periodo de 4-6 horas, después se lavaron y se lisaron. La actividad de β -galactosidasa se cuantificó usando un kit de reactivos disponible en el mercado (Promega Corp. Madison, WI) y un Lector de Placa Vmax (Molecular Devices, Inc).

25 *Cambio Mediado por el Receptor CB1 en la Expresión de CRE β -gal*

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

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

35 *Resultados del Receptor CB1*

El valor de CE₅₀ para la actividad funcional para los compuestos ensayados se calculó por regresión lineal, y se obtuvo a partir de estudios en los que se usaron concentraciones variables de compuesto.

Cuando el valor de CE₅₀ no se obtuvo para un compuesto de ensayo, el valor mostrado en % representa un cambio en la actividad funcional y se obtuvo a partir de un estudio en el que se usó una sola concentración de compuesto.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 357 776 T3

TABLA 3

CE₅₀ del Agonista Inverso Funcional del Receptor CBI (μM)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Comp	CE₅₀	Comp	CE₅₀	Comp	CE₅₀
1	0,001	37	0,005	76	0,03
2	0,01	38	0,005	77	0,01
3	0,003	39	0,001	78	0,003
6	0,03	40	0,001	79	0,003
7	0,01	41	0,0002	80	0,009
8	0,20	42	0,001	87	0,001
9	0,02	43	0,0006	89	0,005
10	0,02	44	0,0002	90	0,008
11	0,04	45	0,0001	91	0,003
12	0,08	46	0,0001	92	0,002
13	0,01	48	0,0002	93	0,008
14	0,004	49	0,001	95	0,009
15	0,01	50	0,002	96	0,001
16	0,06	53	0,005	97	0,01
17	0,006	54	0,005	98	0,004
18	0,08	55	0,002	99	0,003
19	0,005	56	0,007	100	0,001
20	0,02	57	0,02		
21	0,07	58	0,003		
22	0,004	59	0,03		
23	0,004	60	0,007		
24	0,02	61	0,005		

ES 2 357 776 T3

TABLA 3 (continuación)

	Comp	CE₅₀	Comp	CE₅₀	Comp	CE₅₀
5	25	0,09	62	0,002		
	26	0,02	63	0,003		
	27	0,006	64	0,001	134	0,02
10	28	0,008	65	0,009	138	0,009
	29	0,006	66	0,01	139	0,03
15	30	0,001	67	0,001	140	0,002
	31	1,1	68	0,003	141	10
	32	0,003	69	0,005	142	10
20	33	0,009	70	0,001	145	10
	34	0,009	71	0,001		
	35	0,004	72	0,005		
25	36	0,006	75	0,04		

Cambio Mediado por el Receptor CB2 en la Expresión de CRE β -gal

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

35 El cambio en la actividad de β -galactosidasa se determinó estableciendo un valor de actividad de la célula tratada con vehículo como 100%, y expresando la actividad de β -galactosidasa medida en una célula tratada con compuesto correspondiente, como un porcentaje de la actividad de la célula tratada con vehículo.

Resultados de Unión al Receptor CB2

40 El valor de CE₅₀ (μ M) para la actividad funcional para los compuestos ensayados se calculó por regresión lineal, y se obtuvo a partir de estudios en los que se usaron concentraciones variables de compuesto.

Ejemplo 3

Tratamiento Agudo (Ratones Ob/Ob)

50 El efecto de la administración aguda, mono-dosis, de un compuesto de la invención se ensaya en ratones ob/ob obesos, hiperfágicos. Los animales se administran por vía oral (sonda) con compuesto de ensayo o con vehículo. Se controla el peso corporal, los triglicéridos en plasma y la glucosa en plasma.

55 Se espera que los animales a los que se administró un compuesto de ensayo tengan una disminución relativamente dependiente de la dosis en el peso corporal, triglicéridos en plasma y glucosa en plasma, comparados con los animales a los que se administró el vehículo.

Ejemplo 4

Modelo de Colitis Inducida por Aceite de Mostaza

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

ES 2 357 776 T3

Inducción de Colitis

Se usan ratones CD-1 macho y aceite de mostaza fresco (AM) (isotiocianato de alilo).

5 Los ratones se anestesian brevemente con ketamina/xilaxina y una solución de AM al 0,5% en etanol al 30% (50 μ l) se administra por vía intracolónica (hasta una profundidad de 4 cm) mediante una jeringa (equipada con una aguja 22 G con punta de bola).

10 Se administra por vía oral un compuesto de ensayo un día antes de la inducción de la colitis para evaluar una pauta profiláctica o un día después de la inducción para evaluar una pauta terapéutica. Un compuesto de ensayo se administra por vía oral al día siguiente.

Dos días después de la administración del AM, se administra la última dosis del compuesto de ensayo.

15 Tres días después de la administración del AM, los animales se sacrifican. Los colon se reseccionan, se examinan para ver si hay señales de inflamación, se pesan después de la retirada de los contenidos fecales y se mide la longitud desde el extremo aboral del ciego hasta el ano. Los contenidos fecales se examinan para ver si hay señales de diarrea. El colon distal entre el primer y el cuarto centímetro se retira y se pone en formalina tamponada neutra al 10% para el análisis histológico.

20

Observaciones Macroscópicas y Criterios

25 A las observaciones macroscópicas de inflamación del colon (una medida del daño al colon), peso y longitud del colon y consistencia y aspecto de la deposición, se les asigna una puntuación y se usa para evaluar la gravedad de la colitis.

30 Las cuatro puntuaciones de observación para cada colon se combinan, con lo que una puntuación combinada de 0 representa un colon normal y una puntuación combinada de 15 representa un colon muy afectado. Se realizan análisis estadísticos en Graphpad Prism 4.0 usando ANOVA.

		Puntuación de Peso				
		0	1	2	3	4
35	Ganancia de Peso	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
		Puntuación de Longitud				
		0	1	2	3	4
40	Acortamiento	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
		Puntuación de Deposición				
		0	1	2	3	
45	Formación de Bola Fecal	normal (bien formada)	forma suelta, húmeda	amorfa, húmeda, pegajosa	diarrea	
		Puntuación de Daños				
		0	1	2	3	4
50	Inflamación	no observada	eritema moderado observado	eritema moderado distribuido más ampliamente	eritema grave, distribuido extensiva-mente	úlceras penetrantes, lesiones sangrantes

55

Examen Microscópico (Histológico)

60 Los análisis histológicos de tejidos consisten en teñir secciones de tejido embebidas en parafina con un colorante de hematoxilina-eosina. Los tejidos los examina un investigador usando microscopía óptica, que desconoce los grupos de muestra.

65

ES 2 357 776 T3

Observaciones Histológicas y Criterios

A las observaciones microscópicas del daño epitelial, infiltración celular y daño o alteración de la arquitectura del músculo liso (una medición del daño en el músculo) se les asigna una puntuación, y se usan para evaluar la gravedad de la colitis.

Las puntuaciones para cada colon se combinan, con lo que una puntuación combinada de 0 representa un colon normal y una puntuación combinada de 9 representa un colon muy afectado. Se realizan análisis estadísticos en Graphpad Prism 4.0 usando ANOVA.

Criterios y Observaciones

		Puntuación del Daño Epitelial			
		0	1	2	3
Pérdida de Epitelio		intacto	≤1/3 pérdida	>1/3 a 2/3 pérdida	>2/3 pérdida
		Puntuación de Infiltración Celular			
		0	1	2	3
Áreas Focales de Infiltración		ninguna	1-2 áreas focales	>2 áreas focales	N/A
Presencia de Células Infiltradas		ninguna	≤1/3 longitud del colon	total >1/3 a 2/3 longitud total del colon	≥ 2/3 longitud total del colon
		Puntuación de la Arquitectura			
		0	1	2	3
Daño al Músculo (cualquier evidencia de edema, hiperplasia o pérdida de arquitectura)		sin daño observado	≤1/3 longitud total de todo el colon	≤2/3 longitud total	≥2/3 longitud total del colon

Resultados de la Pauta de Tratamiento Profiláctico y Terapéutico de la Colitis

Cada uno de los resultados de la Puntuación Macroscópica y la Puntuación Microscópica para cada grupo de tratamiento en las pautas profiláctica y terapéutica se combinan en una puntuación media y se expresan como % de inhibición de colitis (% Inh).

Ejemplo 5

Modelo de Colitis Inducida por Dextrano Sulfato Sódico (DSS)

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

ES 2 357 776 T3

Inducción de Colitis

A ratones Balb/c hembra se les proporciona una solución de DSS al 5% (peso molecular 45 kD) en agua corriente a discreción, durante un periodo de 7 días. La solución de DSS se repone cada día y se mide la cantidad consumida.

A los ratones se les administra por vía oral un compuesto de ensayo en el día de la inducción de la colitis y después al día siguiente. Seis días después de la administración inicial de DSS, se administra la última dosis del compuesto de ensayo.

Siete días después de la administración inicial de DSS, los animales se sacrifican. Los colon se reseccionan, se examinan para ver si hay señales de inflamación, se pesan después de la retirada de los contenidos fecales y se mide la longitud desde el extremo aboral del ciego hasta el ano. Los contenidos fecales se examinan para ver si hay señales de diarrea. El colon distal entre el primer y el cuarto centímetro se retira y se pone en formalina tamponada neutra al 10% para el análisis histológico.

Observaciones Macroscópicas y Criterios

A las observaciones macroscópicas de inflamación del colon (una medida del daño al colon), longitud del colon y consistencia y aspecto de la deposición, se les asigna una puntuación y se usa para evaluar la gravedad de la colitis.

Las tres puntuaciones de observación para cada colon se combinan, con lo que una puntuación combinada de 0 representa un colon normal y una puntuación combinada de 11 representa un colon muy afectado. Se realizan análisis estadísticos en Graphpad Prism 4.0 usando ANOVA.

		Puntuación de Peso				
		0	1	2	3	4
Ganancia de Peso		<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
		Puntuación de Longitud				
		0	1	2	3	4
Acortamiento		<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
		Puntuación de Deposición				
		0	1	2	3	
Formación de Bola Fecal		normal (bien formada)	forma suelta, húmeda	amorfa, húmeda, pegajosa	diarrea grave	
		Puntuación de Daños				
		0	1	2	3	4
Inflamación		no observada	enrojecimiento moderado observado	enrojecimiento moderado distribuido más ampliamente	enrojecimiento grave, distribuido extensiva mente	úlceras penetrantes, lesiones sangrantes

Examen Microscópico (Histológico)

Los análisis histológicos de tejidos consisten en teñir secciones de tejido embebidas en parafina con un colorante de hematoxilina-eosina. Los tejidos los examina un investigador usando microscopía óptica que desconoce los grupos de muestra.

Observaciones Histológicas y Criterios

A las observaciones microscópicas del daño epitelial, infiltración celular y daño o alteración de la arquitectura del músculo liso (una medición del daño en el músculo) se les asigna una puntuación y se usan para evaluar la gravedad de la colitis.

ES 2 357 776 T3

Las puntuaciones para cada colon se combinan, con lo que una puntuación combinada de 0 representa un colon normal y una puntuación combinada de 9 representa un colon muy afectado. Se realizan análisis estadísticos en Graphpad Prism 4.0 usando ANOVA.

5 *Criterios y Observaciones*

		Puntuación del Daño Epitelial			
		0	1	2	3
10	Pérdida de Epitelio	intacto	≤1/3 pérdida	>1/3 a 2/3 pérdida	>2/3 pérdida
		Puntuación de Infiltración Celular			
		0	1	2	3
15	Áreas Focales de Infiltración	ninguna	1-2 áreas focales	>2 áreas focales	N/A
20	Presencia de Células Infiltradas	ninguna	≤1/3 longitud del colon	de >1/3 a 2/3 longitud total del colon	≥ 2/3 longitud total del colon
		Puntuación de la Arquitectura			
		0	1	2	3
25	Daño al Músculo (cualquier evidencia de edema, hiperplasia o pérdida de arquitectura)	sin daño observado	≤1/3 longitud total del colon	≤2/3 longitud total del colon	≥2/3 longitud total del colon
30					
35					

40 *Resultados de la Pauta de Tratamiento de Colitis*

Cada uno de los resultados de la Puntuación Macroscópica y la Puntuación Microscópica para cada grupo de tratamiento se combinan en una puntuación media y se expresan como % de inhibición de colitis (% Inh).

Debe entenderse que la descripción anterior de la invención y los diversos ejemplos de la misma han hecho hincapié en ciertos aspectos. Otros numerosos equivalentes no elaborados o analizados específicamente pueden estar, no obstante, dentro del espíritu y alcance de la presente invención o de las siguientes reivindicaciones, y se pretende que estén incluidos.

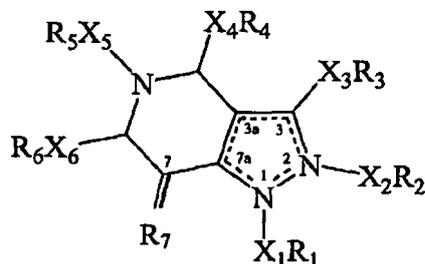
55

60

65

REIVINDICACIONES

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



o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en la que

las líneas discontinuas entre las posiciones 2-3 y las posiciones 3a-7a en la fórmula (I) representan localizaciones para cada uno de los dos dobles enlaces presentes cuando X_1R_1 está presente;

las líneas discontinuas entre las posiciones 3-3a y las posiciones 7a-1 en la fórmula (I) representan localizaciones para cada uno de los dos dobles enlaces presentes cuando X_2R_2 está presente;

X_1 está ausente o es alquileo inferior;

X_2 está ausente o es alquileo inferior;

en la que solo uno de X_1R_1 y X_2R_2 está presente;

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

X_4 está ausente o es alquileo inferior;

X_5 está ausente o es alquileo inferior;

X_6 está ausente o es alquileo inferior;

R_1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), sulfonilalquilo, arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo, en los que cada uno de arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, sulfonilamino, sulfonilaminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi inferior;

R_2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), sulfonilalquilo, arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo, en los que cada uno de arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, sulfonilamino, sulfonilaminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi inferior;

R_3 es $-C(O)-Z_1(R_8)$, $-SO_2-NR_9-Z_2(R_{10})$ o $-C(O)-NR_{11}Z_3(R_{12})$;

R_4 es hidrógeno, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi inferior;

R_5 es hidrógeno, alquilamino, alquilaminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi), formilo, acilo, acilarilo, carboxi, carbonilalcoxi, carbonilalcoxiarilo, carbamoilo, carbamoilalquilo, sulfonilalquilo, sulfonilamino, sulfonilaminoalquilo, arilo, sulfonilarilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones con alquilo, halógeno, hidroxilo o alcoxi) o heterociclilo;

R_6 es hidrógeno, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi inferior;

R_7 es CH-arilo o CH-heterociclilo, en los que cada uno del arilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con hidroxilo, oxo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno;

ES 2 357 776 T3

R_8 es arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, oxiarilo, alcoxiarilo o heterociclilo;

R_9 es hidrógeno o alquilo inferior;

R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo, en las que cada uno de arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, oxiarilo, alcoxiarilo o heterociclilo;

R_{11} es hidrógeno, alquilo inferior o acilo;

R_{12} es hidrógeno o es arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, sulfonilamino, sulfonilaminoalquilo, arilo, oxiarilo, alcoxiarilo o heterociclilo;

cada uno de Z_1 y Z_2 está ausente o es alquilo; y,

Z_3 está ausente, o es $-NH-$, $-SO_2-$ o alquilo (estando el alquilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi o carbonilalcoxi), en donde inferior significa un radical de hasta 4 átomos de carbono e isómero significa estereoisómeros o isómeros geométricos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en el que X_1 está ausente o es alquilo inferior y R_1 se selecciona entre alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo, en los que cada uno de arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi inferior.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en el que X_1 está ausente o es alquilo inferior y R_1 se selecciona entre alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), fenilo o ciclohexilo, en los que cada uno del fenilo o ciclohexilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), hidroxilo o alcoxi inferior.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en el que X_1 está ausente o es alquilo inferior y R_1 se selecciona entre alquilo, fenilo o ciclohexilo, en los que el fenilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en el que X_3 está ausente; R_3 es $-C(O)-Z_1(R_8)$; Z_1 está ausente o es alquilo; y R_8 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, oxiarilo, alcoxiarilo o heterociclilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en el que X_3 está ausente; R_3 es $-C(O)-R_8$; y R_8 es heterociclilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en el que X_3 está ausente o es alquilideno inferior; R_3 es $-SO_2-NR_9-Z_2(R_{10})$; R_9 es hidrógeno o alquilo inferior; Z_2 está ausente o es alquilo inferior; y R_{10} es arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en el que X_3 está ausente o es alquilideno inferior; R_3 es $-SO_2-NH-Z_2(R_{10})$; Z_2 está ausente o es alquilo inferior; y R_{10} es arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en el que X_3 está ausente o es alquilideno inferior; R_3 es $-C(O)-NR_{11}-Z_3(R_{12})$; R_{11} es hidrógeno, alquilo inferior o acilo; Z_3 está ausente o es alquilo (estando el alquilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o carbonilalcoxi); y R_{12} es hidrógeno o es arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, sulfonilamino, sulfonilaminoalquilo, arilo, oxiarilo, alcoxiarilo o heterociclilo.

ES 2 357 776 T3

10. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en el que X_3 está ausente; R_3 es $-C(O)-NR_{11}-Z_3(R_{12})$; R_{11} es hidrógeno o acilo; Z_3 está ausente o es alquilo; y R_{12} es hidrógeno o es fenilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, sulfonilamino, sulfonilaminoalquilo, arilo, oxiarilo, alcoxiarilo o heterociclilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en el que X_3 está ausente; R_3 es $-C(O)-NR_{11}-Z_3(R_{12})$; R_{11} es hidrógeno o acilo; Z_3 está ausente o es alquilo; y R_{12} es hidrógeno o es fenilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior) o alcoxi.

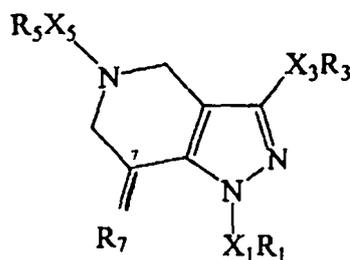
12. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en el que X_4 está ausente; y R_4 es hidrógeno.

13. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en el que X_5 está ausente o es alquilenio inferior; y R_5 es hidrógeno, alquilamino, alquilaminoalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi), formilo, acilo, acilarilo, carboxi, carbonilalcoxi, carbonilalcoxiarilo, carbamoilo, carbamoilalquilo, sulfonilalquilo, sulfonilamino, sulfonilaminoalquilo, arilo, sulfonilarilo (opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones con alquilo, halógeno, hidroxilo o alcoxi) o heterociclilo.

14. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en el que X_6 está ausente; y R_6 es hidrógeno.

15. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en el que R_7 es CH-arilo, opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones con alcoxi inferior o halógeno.

16. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, isómero o polimorfo del mismo, que es un compuesto de fórmula (Ia):



o una sal, isómero o polimorfo del mismo, en la que X_1 está ausente o es alquilenio inferior; X_3 está ausente; X_5 está ausente o es alquilenio inferior; R_1 se selecciona entre alquilo, arilo o cicloalquilo C_3-C_{12} , en los que el arilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno; R_3 es $-C(O)-Z_1(R_8)$ o $-C(O)-NR_{11}-Z_3(R_{12})$; R_4 es hidrógeno; R_5 es hidrógeno, alquilo, formilo, acilo, carboxi, carbonilalcoxi, carbonilalcoxiarilo, carbamoilalquilo, carbamoildialquilo, sulfonilalquilo, sulfonilaminoalquilo, sulfonilarilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alquilo); R_6 es hidrógeno; R_7 es CH-arilo opcionalmente sustituido en el arilo en una o más posiciones con alcoxi inferior o halógeno; R_8 es heterociclilo; R_{11} es hidrógeno o acilo; R_{12} es arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, alquilo o alcoxi; Z_1 está ausente; y Z_3 está ausente o es alquilo.

17. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, isómero o polimorfo del mismo seleccionado entre:

éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etil-carbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etil-carbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

éster metílico del ácido (7E)-3-[(1S)-1-ciclohexil-etilcarbamoil]-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

ES 2 357 776 T3

- piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,
- piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- éster metílico del ácido (7E)-3-[(1R)-1-ciclohexil-etilcarbamoil]-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,
- [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- éster bencílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,
- [(1R)-(1-fenil-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- [(1R)-(1-fenil-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-(toluen-4-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- 5-etilamida 3-[(1R)-(1-fenil-etil)-amida] del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico,
- éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,
- (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,
- 5-etilamida 3-[(1-piridin-2-il-etil)-amida] del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico,
- éster bencílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,
- (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-(toluen-4-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-(toluen-4-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- 3-[[[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida] 5-etilamida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico,

ES 2 357 776 T3

piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

5 5-etilamida 3-piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico,

éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

10 éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

15 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

20 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-dimetilsulfamoil-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-metanosulfonil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

25 5-etilamida 3-[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico,

[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

30 éster etílico del ácido (7E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-acético,

35 éster etílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-[(1R)-1-feniletilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-formil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

40 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-formil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-dimetilsulfamoil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

45 éster etílico del ácido (7E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-[(1R)-1-feniletilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-acético,

50 (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

55 piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-metanosulfonil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

60 éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

65 5-etilamida 3-piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico,

éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

ES 2 357 776 T3

- piperidin-1-ilamida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-dimetilsulfamoil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- éster etílico del ácido (7E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-acético,
- (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- 5-etilamida 3-[(1-piridin-2-il-etil)-amida] del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico,
- éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,
- (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-metanosulfonil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-dimetilsulfamoil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- éster etílico del ácido (7E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-acético,
- [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- éster metílico del ácido (7E)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,
- [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- 5-etilamida 3-[[1-(1R)-1-fenil-etil]-amida] del ácido (7E)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico,
- [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-1-(4-cloro-fenil)-5-dimetilsulfamoil-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (7E)-2-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- éster etílico del ácido (7E)-[1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1R)-1-fenil-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-acético,
- 5-etilamida 3-[(1-piridin-2-il-etil)-amida] del ácido (7E)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico,
- (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-1-(4-cloro-fenil)-5-metanosulfonil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- éster metílico del ácido (7E)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,
- (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- éster metílico del ácido (7E)-1-(4-cloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,
- éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-[(1R)-1-piridin-2-il-etilcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,
- (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,
- (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

ES 2 357 776 T3

éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il-carbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

5 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

10 éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-3-[(1R)-1-piridin-2-iletílcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

15 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (7E)-5-acetil-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

5-etilamida 3-[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-metoxi-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxílico,

20 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-metanosulfonil-7-(4-metoxi-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-3-(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilcarbamoil)-7-(4-metoxi-benciliden)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

25 éster terc-butílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-[(1R)-1-piridin-2-iletílcarbamoil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico,

30 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico,

[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico, o

35 éster metílico del ácido (7E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-benciliden)-3-(4-hidroxi-piperidin-1 ilcarbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico.

18. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un receptor de cannabinoides en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

19. El compuesto de la reivindicación 18 en el que el receptor de cannabinoides es un receptor CB1 o CB2; y, el compuesto de la reivindicación 1 es un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

45 20. El compuesto de la reivindicación 18 en el que el síndrome, trastorno o enfermedad está relacionado con apetito, metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma, trastornos sociales y del humor, crisis convulsivas, toxicomanía, aprendizaje, cognición o memoria, contracción de órganos o espasmos musculares, trastornos del intestino, trastornos respiratorios, trastornos de la actividad locomotora o del movimiento, trastornos inmunes e inflamación, crecimiento celular no regulado, tratamiento del dolor o neuroprotección.

50 21. El compuesto de la reivindicación 18 en el que la cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 es de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

55 22. El compuesto de la reivindicación 18, en el que el procedimiento comprende adicionalmente tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediados por un agonista inverso del receptor CB1 relacionado con el apetito, relacionado con la obesidad o relacionado con el metabolismo, en un sujeto que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista inverso de CB1 de la reivindicación 1.

60 23. El compuesto de la reivindicación 22 en el que la cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 es de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

24. El compuesto de la reivindicación 18, en el que el procedimiento comprende adicionalmente la etapa de administrar al sujeto un producto y/o terapia de combinación que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y un agente terapéutico.

65 25. El compuesto de la reivindicación 24 en el que el agente terapéutico es un agente anticonvulsivo o anticonceptivo.

ES 2 357 776 T3

26. El compuesto de la reivindicación 25 en el que el anticonvulsivo es topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína y similares y mezclas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 27. El compuesto de la reivindicación 25 en el que el agente anticonceptivo es un anticonceptivo sólo de progestágeno, un anticonceptivo que tiene un componente progestágeno y un componente estrógeno, o un anticonceptivo oral que opcionalmente tiene un componente ácido fólico.

10 28. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento de anticoncepción en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto una composición, comprendiendo la composición un anticonceptivo y un agonista inverso del receptor CB1 o un compuesto antagonista de la reivindicación 1, reduciendo la composición el deseo de fumar en el sujeto y/o ayudando al sujeto a perder peso.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65