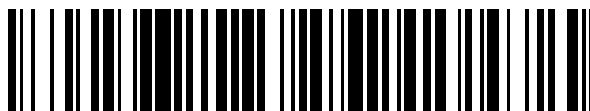


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 213**

51 Int. Cl.:
A61K 31/416 (2006.01)
C07D 231/54 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06814802 .2**
96 Fecha de presentación: **18.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1937259**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2008**

54 Título: **MODULADORES DE CANNABINOIDES DE HEXADHIDRO-CICLOHEPTAPIRAZOL.**

30 Prioridad:
23.09.2005 US 720253 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.02.2012

73 Titular/es:
**JANSSEN PHARMACEUTICA NV
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:
**LIOTTA, Fina;
PAN, Meng;
XIA, Mingde;
WACHTER, Michael, P. y
LU, Huajun**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 375 213 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 hexahidro-cicloheptapirazol

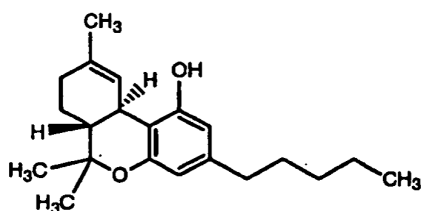
La presente solicitud reivindica el derecho de prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° de Serie 60/720.253, presentada el 23 de septiembre de 2005.

5 **Campo de la invención**

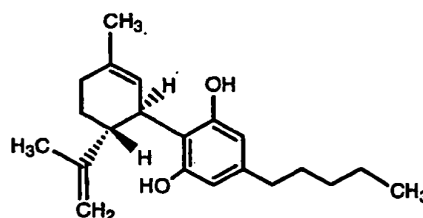
La presente invención se refiere a compuestos moduladores de cannabinoides (CB) de hexahidro-cicloheptapirazol y a dichos compuestos para su uso en el tratamiento, alivio o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor cannabinoide.

Antecedentes de la invención

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



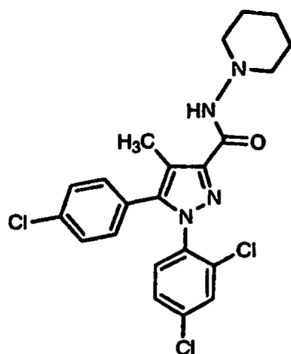
THC



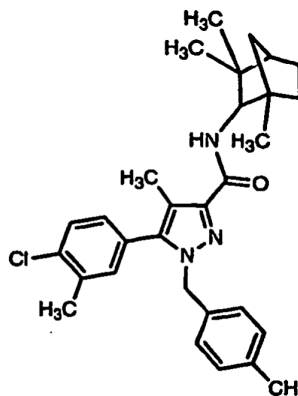
CANNABIDIOL

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

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



SR 141716



SR 144528

- 20 Los moduladores de cannabinoides de pirazol se encuentran entre las numerosas clases estructurales diferentes que han ayudado al desarrollo de la farmacología de CB, han ayudado a determinar los efectos biológicos mediados por los receptores cannabinoides, conducirán al perfeccionamiento adicional de los compuestos actuales y serán una fuente de nuevas clases químicas en el futuro.

- 25 Determinados compuestos (incluyendo SR 141716, SR 144528 y similares) que se clasificaron originalmente como antagonistas selectivos se consideran actualmente agentes que actúan como "agonistas inversos" en lugar de como antagonistas puros. Los agonistas inversos tienen la capacidad de reducir el nivel constitutivo de activación de receptor en ausencia de un agonista en lugar de únicamente bloquear la activación inducida por la unión del agonista al receptor. La actividad constitutiva de los receptores CB tiene implicaciones importantes, ya que existe un nivel de señalización continua tanto por CB1 como por CB2, incluso en ausencia de un agonista. Por ejemplo, SR
- 30

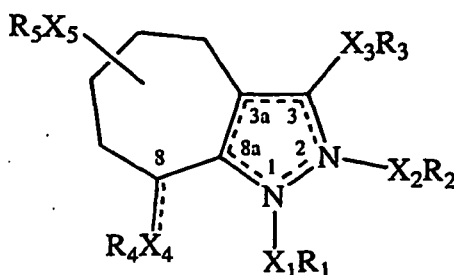
141716A aumenta los niveles de proteína CB1 y sensibiliza a las células frente a la acción agonista, lo cual indica que los agonistas inversos pueden ser otra clase de ligandos usados para modular el sistema endocannabinoide y las rutas de señalización aguas abajo activadas por los receptores CB.

La Solicitud PCT W02006/030124 describe derivados de pirazol como agonistas del receptor CB1 o CB2.

- 5 Los avances en la síntesis de CB y de los ligandos cannabimiméticos han favorecido el desarrollo de la farmacología de receptores y han proporcionado pruebas de la existencia de subtipos de receptores cannabinoide adicionales. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de identificar y desarrollar moduladores de cannabinoide del receptor CB1 o CB2 para el tratamiento de una diversidad de síndromes, trastornos y enfermedades moduladas por el receptor CB.

10 **Descripción detallada de la invención**

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



o una sal o polimorfo del mismo, en la que

- 15 las líneas de puntos entre las posiciones 2-3 y las posiciones 3a-8a en la fórmula (I) representan localizaciones para cada uno de los dos dobles enlaces presentes cuando X_1R_1 está presente;

las líneas de puntos entre las posiciones 3-3a y las posiciones 8a-1 en la fórmula (I) representan localizaciones para cada uno de los dos dobles enlaces presentes cuando X_2R_2 está presente;

la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 en la fórmula (I) representa la ubicación de un doble enlace;

X_1 está ausente o es alquileo inferior;

- 20 X_2 está ausente o es alquileo inferior;

en la que sólo uno de X_1R_1 y X_2R_2 están presentes;

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

cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente, o es alquileo inferior; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente; X_5 está ausente o es alquileo inferior;

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

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

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

- 40 cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente o es alquileo inferior y R_4 es hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo, en la que cada uno de arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con hidroxilo, oxo, alquilo inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi inferior

(opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno o hidroxilo) o halógeno;

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

R_5 es hidrógeno, hidroxilo, oxo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo;

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

R_7 es hidrógeno o alquilo inferior;

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

R_9 es hidrógeno o alquilo inferior;

R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo, en la que cada uno de arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, aminosulfonilo, alquil-aminosulfonilo inferior, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo;

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

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

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

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal o polimorfo del mismo, en la que R_3 es $-C(O)-Z_1(R_6)$; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; Z_1 está ausente o es alquilo; y, R_6 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno o hidroxilo), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal o polimorfo del mismo, en la que R_3 es $-C(O)-R_6$; X_3 está ausente; y, R_6 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más arilo o heterociclilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal o polimorfo del mismo, en la que R_3 es $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; R_7 es hidrógeno o alquilo inferior; Z_2 está ausente o es alquilo; y, R_8 es arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal o polimorfo del mismo, en la que R_3 es $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; Z_2 está ausente o es alquilo; y, R_8 es arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal o polimorfo del mismo, en la que R_3 es $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; R_9 es hidrógeno o alquilo inferior; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en la que alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o carbonilalcoxi); y, R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo, en la que cada uno de arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno), alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilalquilo o aminosulfonilo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal o polimorfo del mismo, en la que R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en la que alquilo está

opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o carbonilalcoxi); y, R₁₀ es hidrógeno, arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo, en la que cada uno arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno), alcoxi, carbonil, carbonilalcoxi, carbamoilalquilo o aminosulfonilo.

5 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal o polimorfo del mismo, en la que R₃ es -C(6)-NH-Z₃(R₁₀); X₃ está ausente o es alquilideno inferior; Z₃ está ausente, -SO₂- o alquilo (en la que alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o carbonilalcoxi); y, R₁₀ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno), alcoxi o aminosulfonilo.

10 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal o polimorfo del mismo, en la que R₃ es -C(O)-NH-Z₃(R₁₀); X₃ está ausente o es alquilideno inferior; Z₃ está ausente, -SO₂- o alquilo (en la que alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o carbonilalcoxi); y, R₁₀ es hidrógeno o cicloalquilo C₃-C₁₂, en la que cicloalquilo C₃-C₁₂ está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi o carbamoilalquilo.

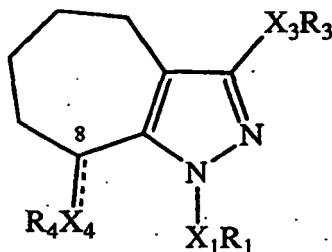
15 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal o polimorfo del mismo, en la que R₃ es -C(O)-NH-Z₃(R₁₀); X₃ está ausente o es alquilideno inferior; Z₃ está ausente, -SO₂- o alquilo (en la que alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o carbonilalcoxi); y, R₁₀ es hidrógeno o heterociclilo, en la que heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más carbonilalcoxi.

20 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal o polimorfo del mismo, en la que la línea de puntos entre la posición 8 y X₄R₄ está ausente, X₄ está ausente o es alquileno inferior y R₄ es arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alquilo inferior o halógeno.

25 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal o polimorfo del mismo, en la que la línea de puntos entre la posición 8 y X₄R₄ está presente, X₄ está ausente y R₄ es CH-arilo o CH-heterociclilo, en la que cada uno de arilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alcoxi inferior o halógeno.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal o polimorfo del mismo, en la que X₅ está ausente y R₅ es hidrógeno.

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



30 o una sal o polimorfo del mismo, en la que X₁ está ausente o es alquileno inferior; X₃ está ausente o es alquilideno inferior; X₄ está ausente o es alquileno inferior cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X₄R₄ está ausente; X₄ está ausente cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X₄R₄ está presente; R₁ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquil-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo, en la que cada uno de arilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, amino-sulfonilo o alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno); R₃ es -C(O)-(R₆), -SO₂-NH-Z₂(R₈) o -C(O)-NH-Z₃(R₁₀); cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X₄R₄ está ausente, R₄ es arilo, en la que arilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alquilo inferior o halógeno; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X₄R₄ está presente, R₄ es CH-arilo o CH-heterociclilo, en la que cada uno de arilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alcoxi inferior o halógeno; R₆ es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más arilo o heterociclilo; Z₂ está ausente o es alquilo; R₈ es arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo; Z₃ está ausente, -SO₂- o alquilo (en la que alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o carbonilalcoxi); y, R₁₀ es hidrógeno, arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo, en la que cada uno de arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno), alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, carbamoil alquilo o aminosulfonilo.

45 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ia) o una sal o polimorfo del mismo, en la que X₁R₁, X₃R₃ y X₄R₄ se seleccionan dependientemente de

	X₁R₁	X₃R₃	X₄R₄
1	4-F-bencilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	4-CH ₃ -bencilo
2	ciclohexilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	4-Cl-bencilo
3	2,4-Cl ₂ -fenilo	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-Cl-bencilo
4	ciclohexilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	3-Cl-bencilo
5	ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	4-Cl-bencilo
6	ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	4-Cl-bencilo
7	ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-Cl-bencilo
8	ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	3-Cl-bencilo
9	ciclohexilo	C(O)NH-hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-ilo	3-Cl-bencilo
10	ciclohexilo	C(O)NH-CH(adamantan-1-il)-CH ₃	3-Cl-bencilo
11	ciclohexilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	2-Cl-bencilo
12	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	3-Cl-bencilo
13	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	2-Cl-bencilo
14	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	4-Cl-bencilo
15	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	3-Cl-bencilo
16	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	4-Cl-bencilo
17	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	3-Cl-bencilo
18	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	4-Cl-bencilo
19	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-1-ilo	3-Cl-bencilo
20	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-1-ilo	4-Cl-bencilo
21	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-1-ilo	2-Cl-bencilo
22	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-adamantan-1-ilo	3-Cl-bencilo
23	ciclohexilo	C(O)NH-ciclobutilo	2-Cl-bencilo
24	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-ciclobutilo	3-Cl-bencilo
25	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-ciclobutilo	4-Cl-bencilo
26	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-4-CF ₃ -bencilo	4-Cl-bencilo
27	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	4-Cl-bencilo
28	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	3-Cl-bencilo
29	4-Cl-bencilo	C(O)NH-ciclobutilo	3-Cl-bencilo
30	4-Cl-bencilo	C(O)NH-ciclobutilo	4-Cl-bencilo
31	ciclohexilo	C(O)NH-ciclopropilo	2-Cl-bencilo
32	ciclohexilo	C(O)NH-ciclopropilo	3-Cl-bencilo
33	ciclohexilo	C(O)NH-ciclopropilo	4-Cl-bencilo
34	4-Cl-bencilo	C(O)NH-ciclopropilo	4-Cl-bencilo
35	4-Cl-bencilo	C(O)NH-ciclopropilo	3-Cl-bencilo
36	ciclohexilo	C(O)NH-ciclobutilo	3-Cl-bencilo
37	ciclohexilo	C(O)NH-ciclobutilo	4-Cl-bencilo
38	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-ciclopropilo	4-Cl-bencilo
39	CH ₃	C(O)NH-ciclobutilo	2-Cl-bencilo
40	CH ₃	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	2-Cl-bencilo
41	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-ciclobutilo	3-F-bencilo
42	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	3-F-bencilo
43	ciclohexilo	C(O)NH-ciclobutilo	3-F-bencilo
44	ciclohexilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	3-F-bencilo
45	ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-F-bencilo
46	ciclohexilo	C(O)NH-1-CO ₂ C(CH ₃) ₃ -piperidin-4-ilo	3-F-bencilo
47	bencilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	fenilo
48	bencilo	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	fenilo
49	ciclohexilo	C(O)NH-ciclopropilo	3-F-bencilo
50	ciclohexilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	3-F-bencilo
51	ciclohexilo	C(O)NH-ciclohexilo	3-F-bencilo
52	ciclohexilo	C(O)NH-ciclopentilo	3-F-bencilo
53	ciclohexilo	C(O)NH-bencilo	3-F-bencilo
54	ciclohexilo	C(O)-4-fenil-piperazin-1-ilo	3-F-bencilo
55	ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₂ OH	3-F-bencilo
56	ciclohexilo	C(O)NH-ciclopropilo	4-F-bencilo
57	ciclohexilo	C(O)NH-ciclobutilo	4-F-bencilo
58	ciclohexilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	4-F-bencilo
59	ciclohexilo	C(O)NH-ciclopentilo	4-F-bencilo
60	ciclohexilo	C(O)-4-fenil-piperazin-1-ilo	4-F-bencilo
61	ciclohexilo	C(O)NH-bencilo	4-F-bencilo
62	ciclohexilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	4-F-bencilo
63	ciclohexilo	C(O)NH-(S-CH)(4-F-bencil)-CO ₂ CH ₃	4-F-bencilo
64	ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	4-F-bencilo
65	ciclohexilo	C(O)NH-4-CF ₃ -bencilo	4-F-bencilo

(cont.)

	X₁R₁	X₃R₃	X₄R₄
66	ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₂ OH	(R*)-4-F-bencilo
67	ciclohexilo	C(O)NU-CH(fenil)-(R)-CH ₂ OH	(S*)-4-F-bencilo
68	bencilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	fenilo
69	bencilo	C(O)NH-3-CF ₃ -bencilo	fenilo
70	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-ciclobutilo	4-F-bencilo
71	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	4-F-bencilo
72	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(4-F-bencil)-CO ₂ CH ₃	4-F-bencilo
73	ciclohexilo	C(O)NH-(S-CH)(4-F-bencil)-CO ₂ CH ₃	3-F-bencilo
74	ciclohexilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2,2,1]hept-5-en-3-ilo	3-F-bencilo
75	ciclohexilo	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-F-bencilo
76	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	4-Cl-bencilo
77	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH[(R)-4-F-bencil]-CO ₂ CH ₃	(R*)-3-F-bencilo
78	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH[(R)-4-F-bencil]-CO ₂ CH ₃	(S*)-3-F-bencilo
79	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2,2,1]hept-5-en-3-ilo	3-F-bencilo
80	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(4-OH-bencil)-CO ₂ CH ₃	3-F-bencilo
81	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(4-OH-bencil)-CO ₂ CH ₃	4-F-bencilo
82	ciclohexilo	C(O)NH-(R-CH)(4-OH-bencil)-CO ₂ CH ₃	3-F-bencilo
83	ciclohexilo	C(O)NH-(R-CH)(4-OH-bencil)-CO ₂ CH ₃	4-F-bencilo
84	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	3-F-bencilo
85	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	4-F-bencilo
86	bencilo	C(O)NH-CH ₂ CF ₃	fenilo
87	bencilo	C(O)NH-CH(4-F-bencil)-(R)-CO ₂ CH ₃	fenilo
88	ciclohexilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2,2,1]hept-5-en-3-ilo	4-F-bencilo
89	ciclohexilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	4-F-bencilo
90	ciclohexilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	3-F-bencilo
91	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	3-F-bencilo
92	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	3-F-bencilo
93	2,4-F ₂ -fenilo	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-F-bencilo
94	2,4-F ₂ -fenilo	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(ciclohexil)-(S)-CH ₃	3-F-bencilo
95	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-CH[(R)-4-OH-bencil]-CO ₂ CH ₃	3-F-bencilo
96	H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-F-bencilo
97	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	4-F-bencilo
98	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-CH[(R)-4-OH-bencil]-CO ₂ CH ₃	4-F-bencilo
99	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2,2,1]hept-5-en-3-ilo	3-F-bencilo
100	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH-indan-1-ilo	3-F-bencilo
101	CH ₃	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	4-F-bencilo
102	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH[(R)-4-OH-bencil]-CO ₂ CH ₃	3-Cl-bencilo
103	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH[(R)-4-F-bencil]-CO ₂ CH ₃	3-Cl-bencilo
104	CH ₃	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-F-bencilo
105	ciclohexilo	C(O)NH-(2R,3S)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	3-F-bencilo
106	ciclohexilo	C(O)NH-(2R,3S)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	4-F-bencilo
107	2,4-F ₂ -fenilo	y (CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	4-F-bencilo
108	H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	4-F-bencilo
109	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(2R,3S)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	3-Cl-bencilo
110	2,4-F ₂ -fenilo	y C(O)NH-(2R,3S)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	4-F-bencilo
111	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(2R,3S)-2-CO ₂ -CH ₂ CH ₃ -biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	3-F-bencilo
112	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH-indan-1-ilo	(R*)-3-Cl-bencilo
113	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH-indan-1-ilo	(S*)-3-Cl-bencilo
114	ciclohexilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH-indan-1-ilo	(R*)-3-F-bencilo
115	ciclohexilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH-indan-1-ilo	(S*)-3-F-bencilo
116	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	3-F-bencilo
117	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	3-Cl-bencilo
118	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)-morfolin-4-ilo	3-F-bencilo
119	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH-indan-1-ilo	4-F-bencilo
120	ciclohexilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH-indan-1-ilo	(R*)-4-F-bencilo
121	ciclohexilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-OH-indan-1-ilo	(S*)-4-F-bencilo
122	2,4-F ₂ -fenilo	(CH) ₂ SO ₂ NH-piperidin-1-ilo	4-F-bencilo
123	2,4-F ₂ -fenilo	(CH) ₂ SO ₂ NH-piperidin-1-ilo	3-F-bencilo
124	CH ₃	(CH) ₂ SO ₂ NH-piperidin-1-ilo	3-F-bencilo

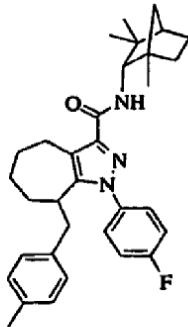
(cont.)

	X₁R₁	X₃R₃	X₄R₄
125	CH ₃	(CH) ₂ SO ₂ NH-morfolin-4-ilo	3-F-bencilo
126	CH ₃	(CH) ₂ SO ₂ NH-morfolin-4-ilo	4-F-bencilo
127	2,4-F ₂ -fenilo	(CH) ₂ SO ₂ NH-morfolin-4-ilo	4-F-bencilo
128	CH ₃	(CH) ₂ SO ₂ NH-piperidin-1-ilo	4-F-bencilo
129	H	C(O)NH-bencilo	4-F-bencilo
130	SO ₂ CH ₃	C(O)NH-bencilo	4-F-bencilo
131	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
132	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
133	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
134	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
135	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH-4-SO ₂ NH ₂ -fenilo	(E)-4-Cl-bencilideno
136	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-SO ₂ -fenilo	(E)-4-Cl-bencilideno
137	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(4-Cl-fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
138	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
139	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
140	H	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
141	H	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
142	H	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
143	H	C(O)NH-(S-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
144	H	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
145	H	C(O)NH-morfolin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
146	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
147	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
148	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
149	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
150	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-F-bencilideno
151	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	(E)-4-F-bencilideno
152	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piridin-2-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
153	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piridin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
154	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-4-SO ₂ NH ₂ -fenilo	(E)-4-Cl-bencilideno
155	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH ₂ -piridin-2-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
156	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH ₂ -piridin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
157	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(CH ₂) ₂ -piridin-2-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
158	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(S-CH ₂ OH)-CH(CH ₃) ₂	(R*)-3-Cl-bencilo
159	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(S-CH ₂ OH)-CH(CH ₃) ₂	(S*)-3-Cl-bencilo
160	H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	3-Cl-bencilo
161	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(S-fenil)-CH ₂ OH	(R*)-3-Cl-bencilo
162	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(S-fenil)-CH ₂ OH	(S*)-3-Cl-bencilo
163	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(R-bencil)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo
164	H	C(O)NH-CH(S-fenil)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo
165	H	C(O)NH-CH(R-fenil)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo
166	H	C(O)NH-CH(S-bencil)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo
167	H	C(O)NH-CH(R-bencil)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo
168	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(S-fenil)-CH ₂ OH	3-F-bencilo
169	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(S-fenil)-CH ₂ Cl	3-F-bencilo
170	piridin-4-ilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
171	piridin-4-ilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
172	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(S-fenil)-CH ₂ Cl	4-F-bencilo
173	2,4-F ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	3-F-bencilo
174	ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	3-F-bencilo
175	4-CF ₃ -pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	3-Cl-bencilo
176	4-CF ₃ -pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo
177	7-Cl-quinolin-4-ilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	3-Cl-bencilo
178	4-CF ₃ -pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₂ Cl	3-Cl-bencilo
179	4-CF ₃ -pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₂ Cl	3-Cl-bencilo
180	piridin-4-ilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
181	piridin-4-ilo	C(O)NH-(S-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
182	piridin-4-ilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
183	piridin-4-ilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
184	4-SO ₂ NH ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
185	4-SO ₂ NH ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
186	4-CF ₃ -pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(R-bencil)-CH ₂ OH	3-Cl-bencilo
187	4-CF ₃ -pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(R-bencil)-CH ₂ Cl	3-Cl-bencilo
188	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)-2-piridin-2-il-pirrolidin-1-ilo	(E)-4-F-bencilideno

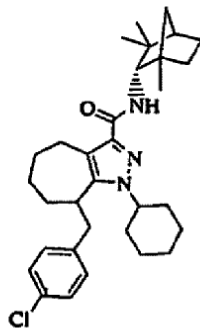
(cont.)

	X₁R₁	X₃R₃	X₄R₄
189	2-Cl-fenilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
190	2-Cl-fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
191	2-Cl-fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
192	2-Cl-fenilo	C(O)NH-(S-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
193	2-Cl-fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
194	2-Cl-fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
195	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
196	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
197	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
198	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
199	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
200	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
201	2,5-Cl ₂ -fenilo	C(O)-morfolin-4-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
202	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₂ CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
203	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-(S)-CH ₂ OH	(E)-4-F-bencilideno
204	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₂ OH	(E)-4-F-bencilideno
205	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-C[(fenil)(CH ₃) ₂]	(E)-4-F-bencilideno
206	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)-2-piridin-2-il-piperidin-1-ilo	(E)-4-F-bencilideno
207	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1R)-indan-1-ilo	(E)-4-F-bencilideno
208	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1 S,2R)-2-OH-indan-1-ilo	(E)-4-F-bencilideno
209	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo	(E)-4-F-bencilideno
210	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH ₂ -piridin-2-ilo	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
211	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-C[(fenil)(CH ₃) ₂]	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
212	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
213	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
214	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(ciclohexil)-CH ₃	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
215	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₂ OH	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
216	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1R)-indan-1-ilo	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
217	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
218	4-F-fenilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2,2,1]hept-3-ilo ilo	4-CH ₃ -bencilo
219	ciclohexilo	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₂ OH	(E)-4-F-bencilideno
220	4-CF ₃ -pirimidin-2-ilo	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₂ OH	(E)-4-F-bencilideno
221	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(1R,2R)-2-OH-ciclopentilo	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
222	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(piridin-2-il)-CH ₃	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
223	H	C(O)-piperidin-1-ilo	(E)-4-Cl-bencilideno
224	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-CH(piridin-2-il)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
225	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(piridin-2-il)-CH ₃	(E)-4-F-bencilideno
226	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
227	2,4-Cl ₂ -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(piridin-2-il)-CH ₃	(E)-4-OCH ₃ -bencilideno
228	H	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₂ OH	(S*)-3-Cl-bencilo
229	H	C(O)NH-CH(fenil)-(R)-CH ₂ OH	(R*)-3-Cl-bencilo
230	H	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₂ OH	(R*)-3-Cl-bencilo
231	H	C(O)NH-CH(fenil)-(S)-CH ₂ OH	(S*)-3-Cl-bencilo
232	H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	(R*)-3-F-bencilo
233	H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	(S*)-3-F-bencilo
234	H	C(O)NH-CH-(R)-fenil)-CH ₂ OH	(E)-Cl-bencilideno
235	H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	3-F-bencilo
236	H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(R)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
237	H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenil)-(S)-CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
238	H	C(O)NH-(S-CH)(4-F-bencil)-CO ₂ CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
239	H	C(O)NH-CH-(R)-fenil)-CH ₂ OH	(E)-3-Cl-bencilideno
240	H	C(O)NH-(S-CH)(4-F-bencil)-CO ₂ CH ₃	(E)-3-Cl-bencilideno
241	CH ₃	C(O)NH-(S-CH)(4-F-bencil)-CO ₂ CH ₃	(E)-3-F-bencilideno
242	CH ₃	C(O)NH-CH-(R)-fenil)-CH ₂ OH	(E)-3-F-bencilideno
243	CH ₃	C(O)-imidazol-1-ilo	(E)-3-F-bencilideno
244	CH ₃	C(O)NH-CH-/(S)-4-OH-bencil]-CH ₂ OH	(E)-3-F-bencilideno
245	H	C(O)NH-(R-CH)(4-F-bencil)-CO ₂ CH ₃	(E)-3-Cl-bencilideno
246	H	C(O)NH-CH-/(S)-4-OH-bencil]-CH ₂ OH	(E)-3-Cl-bencilideno
247	H	C(O)NH-(R-CH)(4-F-bencil)-CO ₂ CH ₃	(E)-4-Cl-bencilideno
248	CH ₃	C(O)NH-(R-CH)(4-F-bencil)-CO ₂ CH ₃	(E)-3-F-bencilideno

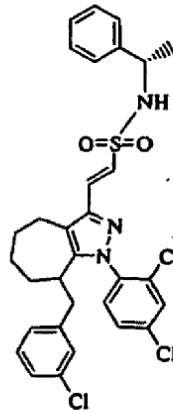
Los compuestos de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen los seleccionados entre:



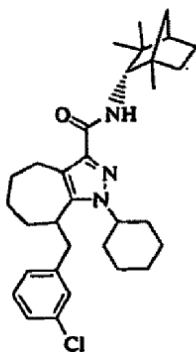
Comp. 1



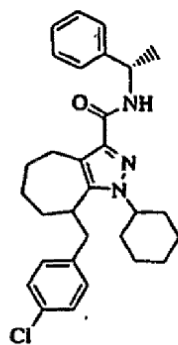
Comp. 2



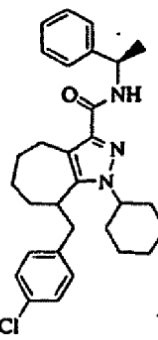
Comp. 3



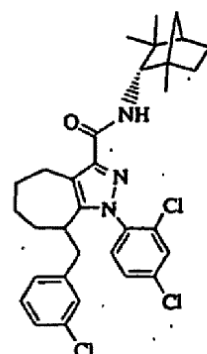
Comp. 4



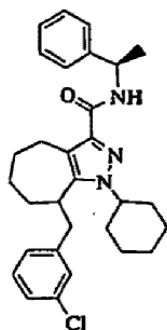
Comp. 5



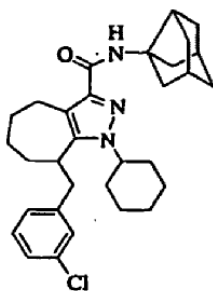
Comp. 6



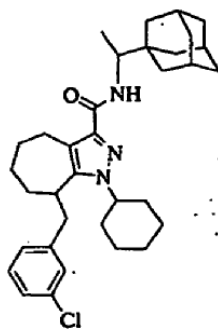
Comp. 7



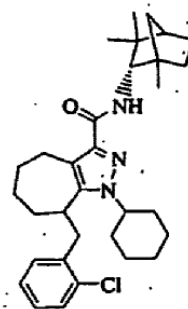
Comp. 8



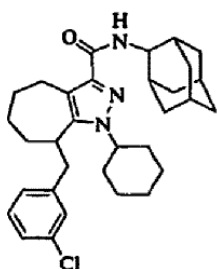
Comp. 9



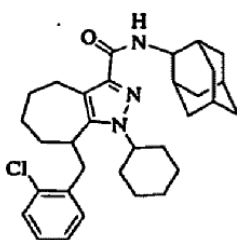
Comp. 10



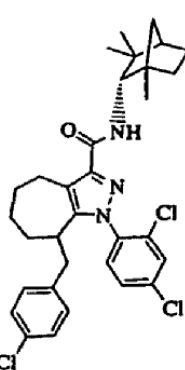
Comp. 11



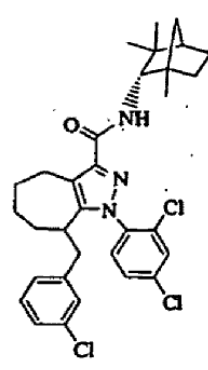
Comp. 12



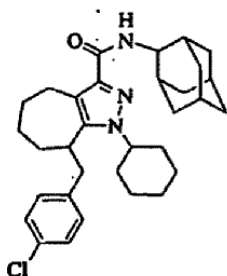
Comp. 13



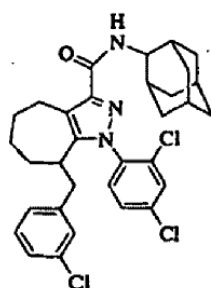
Comp. 14



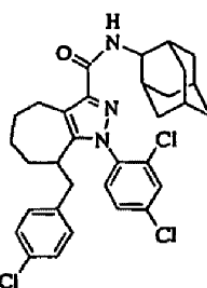
Comp. 15



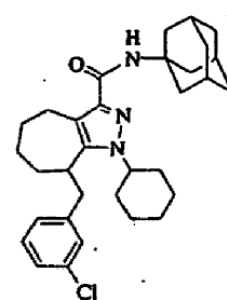
Comp. 16



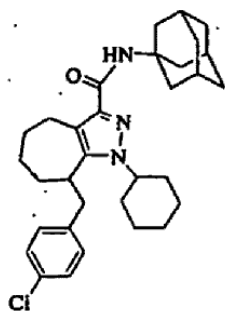
Comp. 17



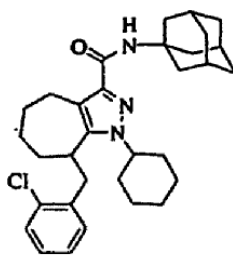
Comp. 18



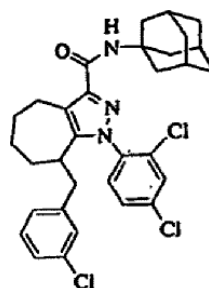
Comp. 19



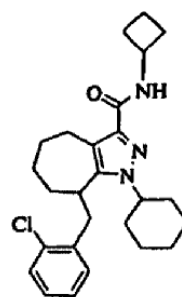
Comp. 20



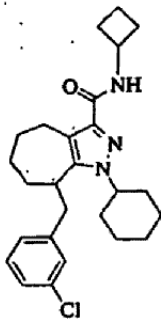
Comp. 21



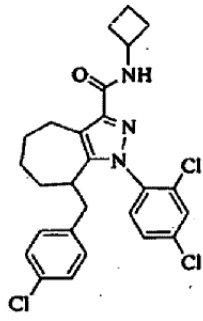
Comp. 22



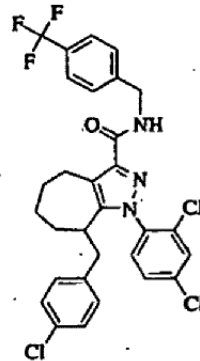
Comp. 23



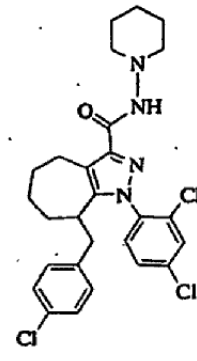
Comp. 24



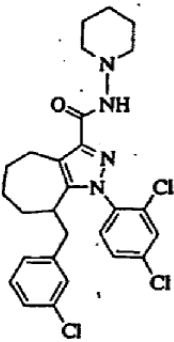
Comp. 25



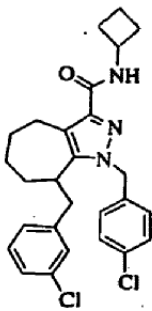
Comp. 26



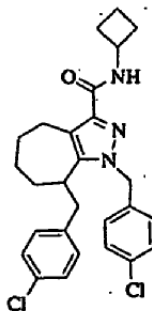
Comp. 27



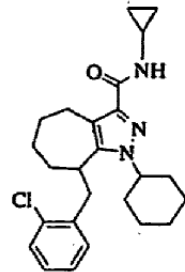
Comp. 28



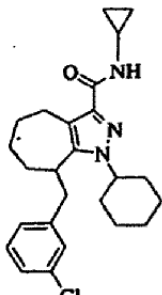
Comp. 29



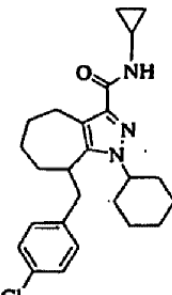
Comp. 30



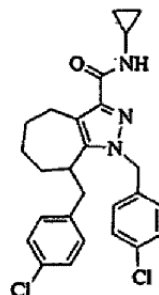
Comp. 31



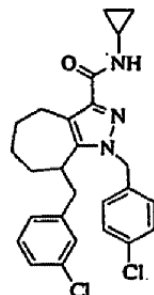
Comp. 32



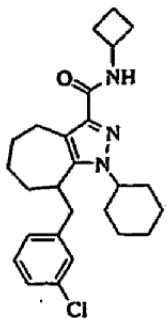
Comp. 33



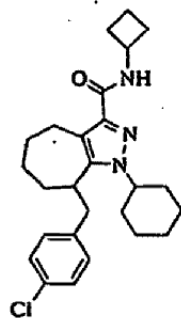
Comp. 34



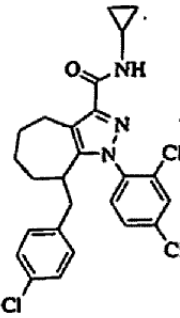
Comp. 35



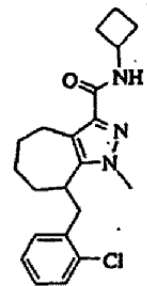
Comp. 36



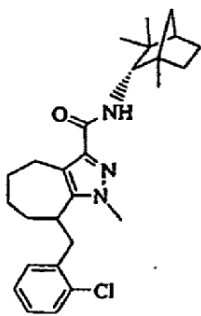
Comp. 37



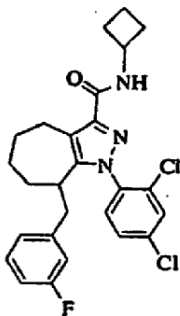
Comp. 38



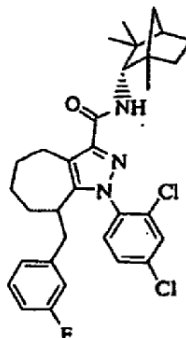
Comp. 39



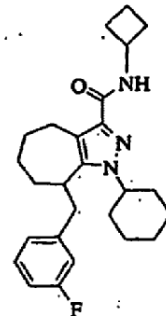
Comp. 40



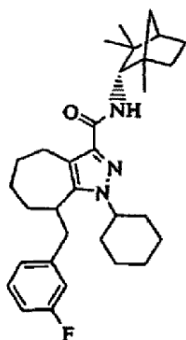
Comp. 41



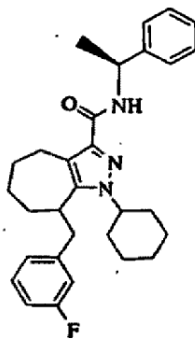
Comp. 42



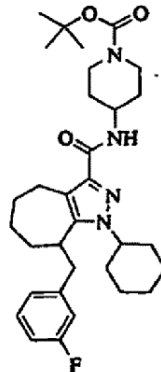
Comp. 43



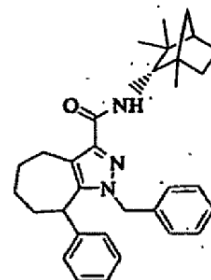
Comp. 44



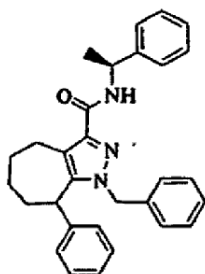
Comp. 45



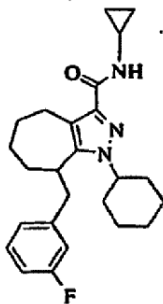
Comp. 46



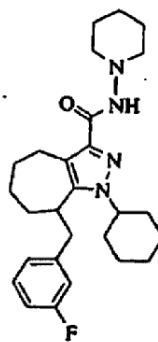
Comp. 47



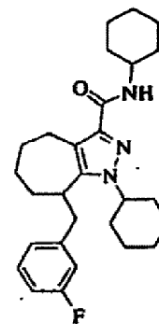
Comp. 48



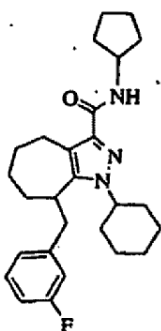
Comp. 49



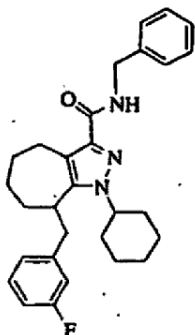
Comp. 50



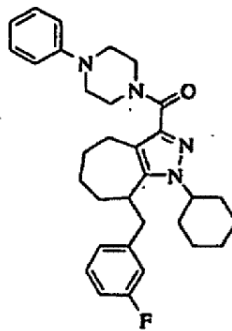
Comp. 51



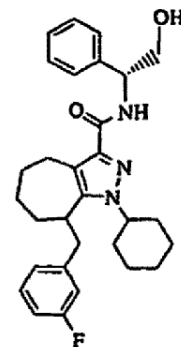
Comp. 52



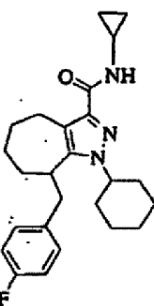
Comp. 53



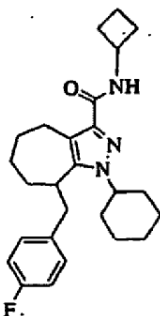
Comp. 54



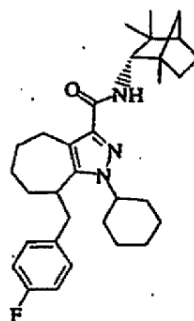
Comp. 55



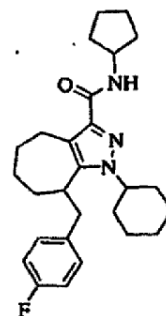
Comp. 56



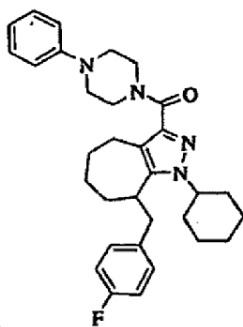
Comp. 57



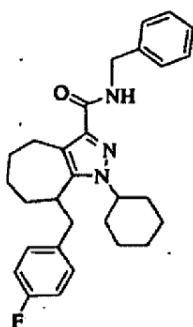
Comp. 58



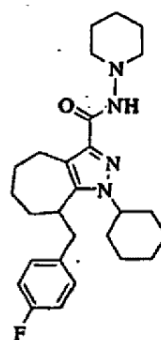
Comp. 59



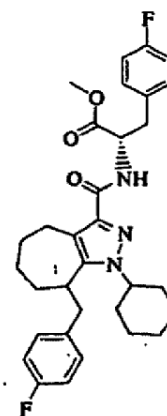
Comp. 60



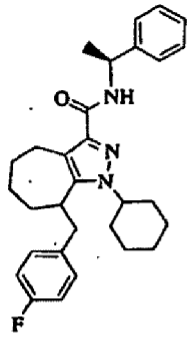
Comp. 61



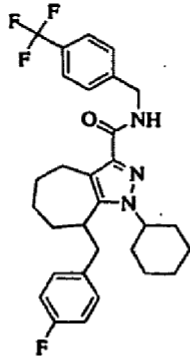
Comp. 62



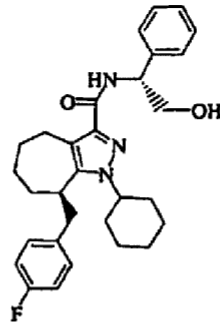
Comp. 63



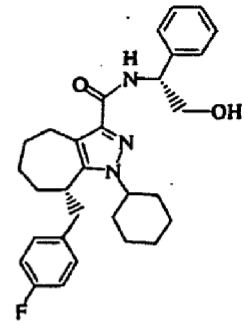
Comp. 64



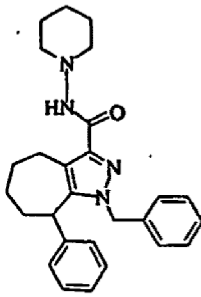
Comp. 65



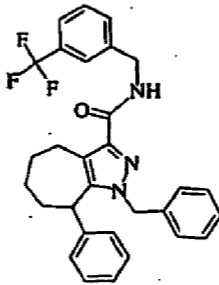
Comp. 66



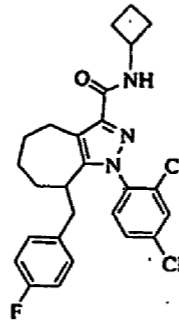
Comp. 67



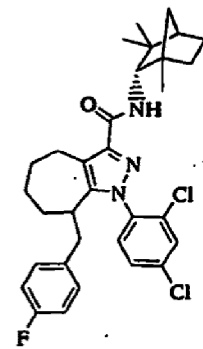
Comp. 68



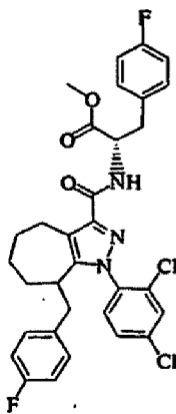
Comp. 69



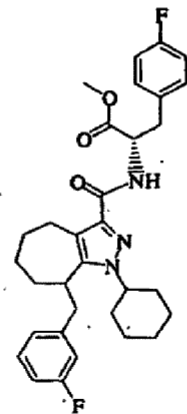
Comp. 70



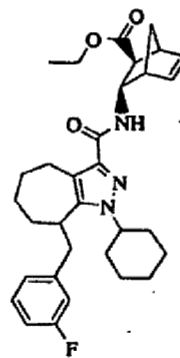
Comp. 71



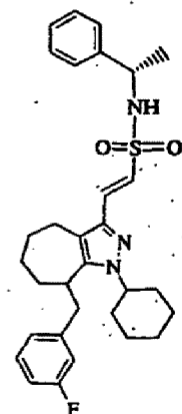
Comp. 72



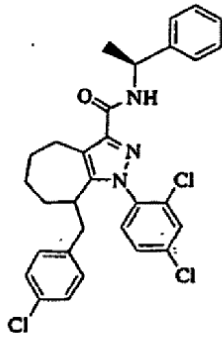
Comp. 73



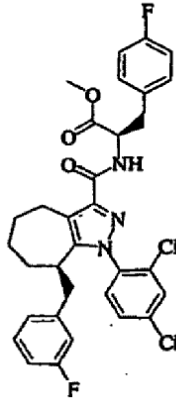
Comp. 74



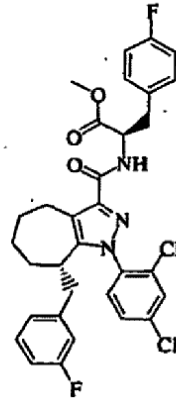
Comp. 75



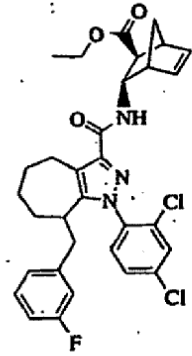
Comp. 76



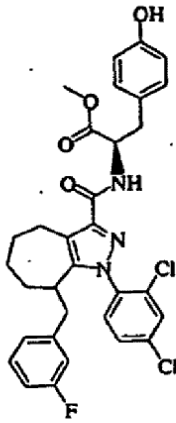
Comp. 77



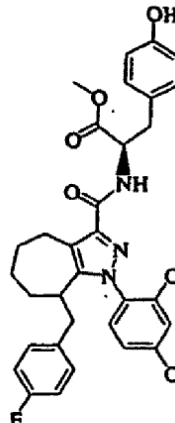
Comp. 78



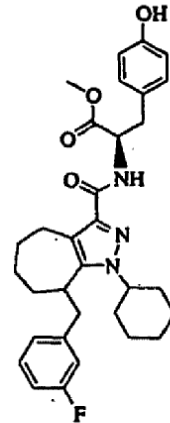
Comp. 79



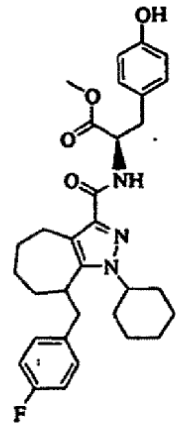
Comp. 80



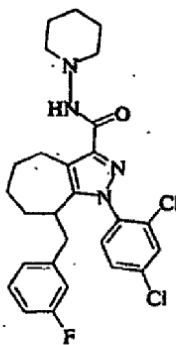
Comp. 81



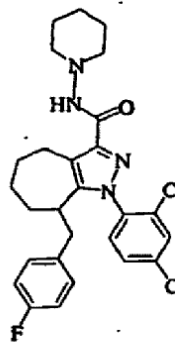
Comp. 82



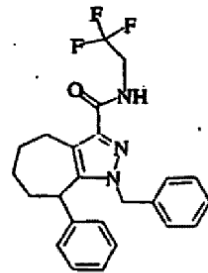
Comp. 83



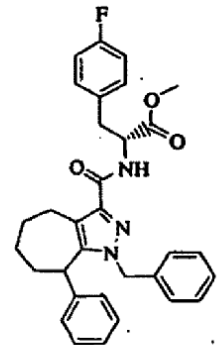
Comp. 84



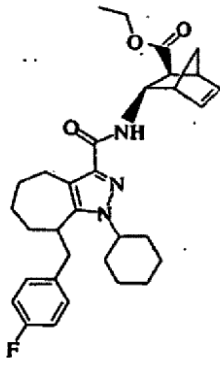
Comp. 85



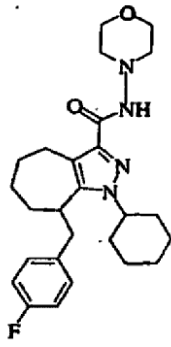
Comp. 86



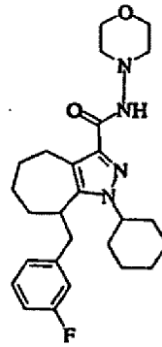
Comp. 87



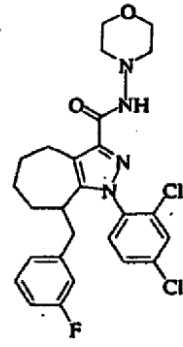
Comp. 88



Comp. 89



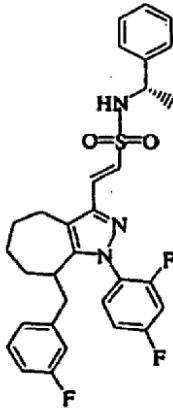
Comp. 90



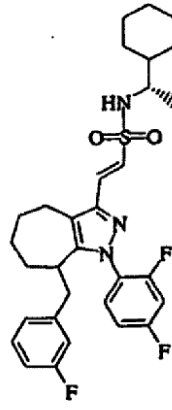
Comp. 91



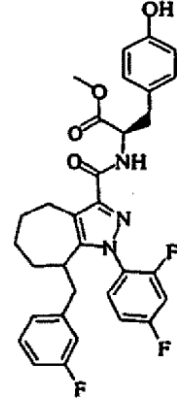
Comp. 92



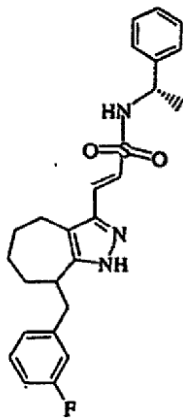
Comp. 93



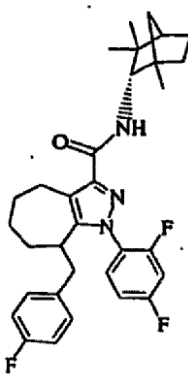
Comp. 94



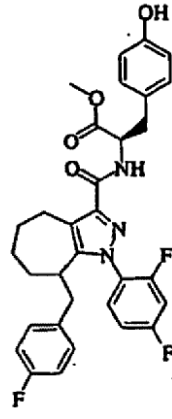
Comp. 95



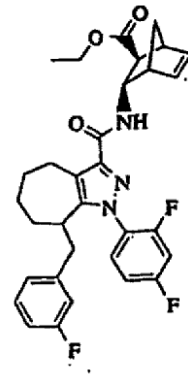
Comp. 96



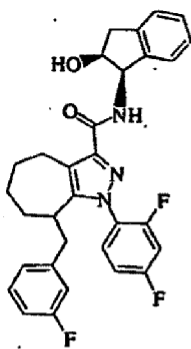
Comp. 97



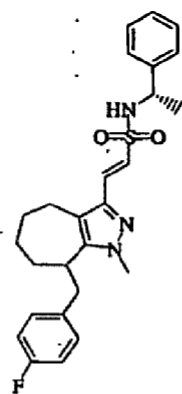
Comp. 98



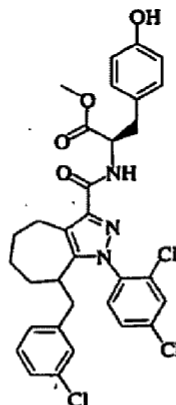
Comp. 99



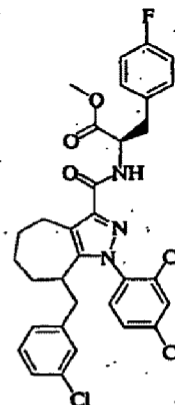
Comp. 100



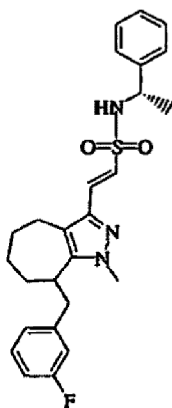
Comp. 101



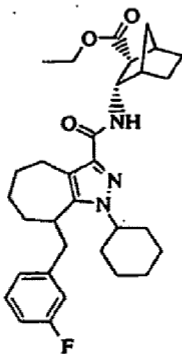
Comp. 102



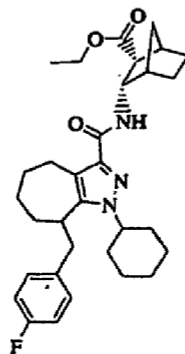
Comp. 103



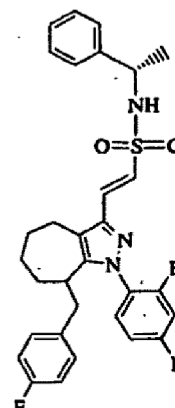
Comp. 104



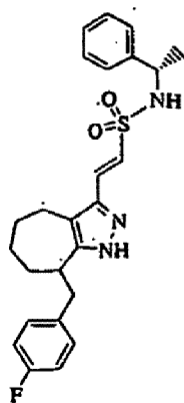
Comp. 105



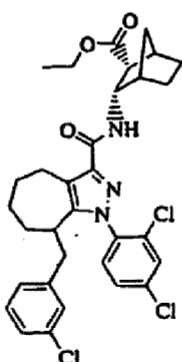
Comp. 106



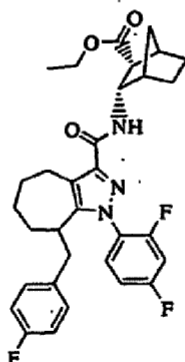
Comp. 107



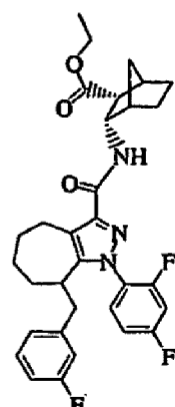
Comp. 108



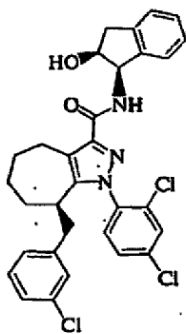
Comp. 109



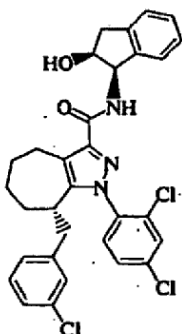
Comp. 110



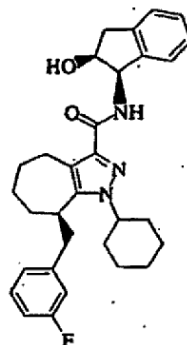
Comp. 111



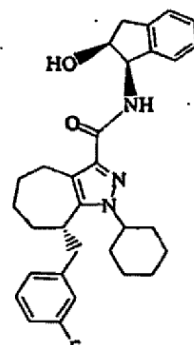
Comp. 112



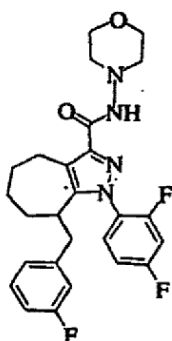
Comp. 113



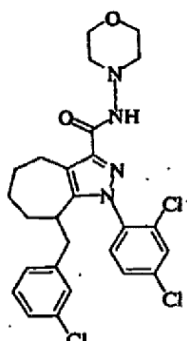
Comp. 114



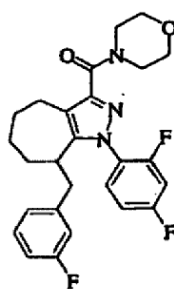
Comp. 115



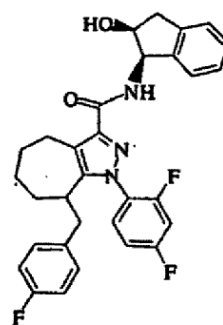
Comp. 116



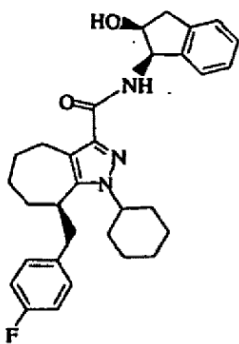
Comp. 117



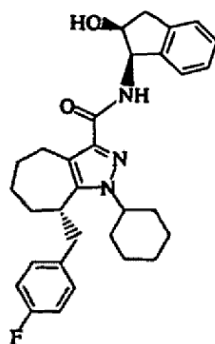
Comp. 118



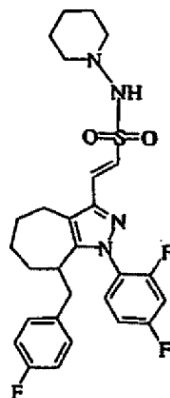
Comp. 119



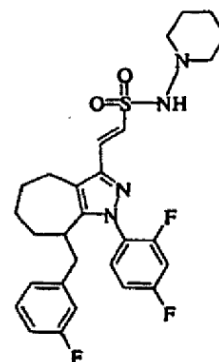
Comp. 120



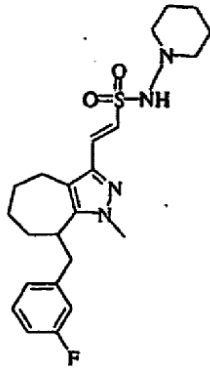
Comp. 121



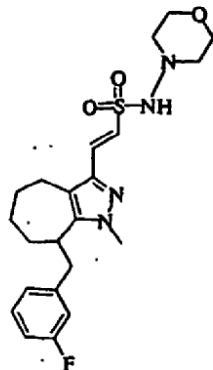
Comp. 122



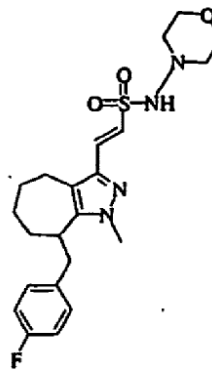
Comp. 123



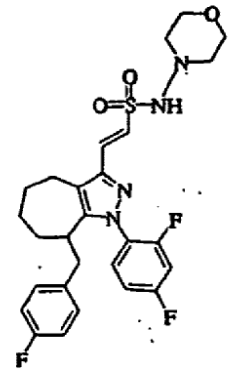
Comp. 124



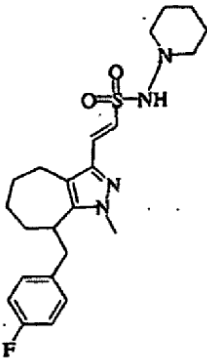
Comp. 125



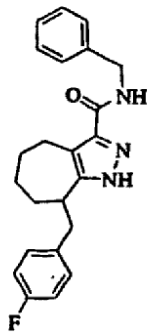
Comp. 126



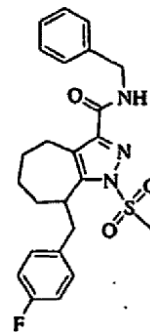
Comp. 127



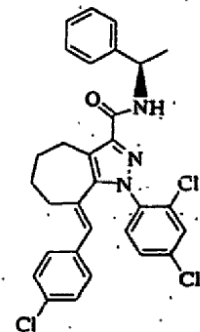
Comp. 128



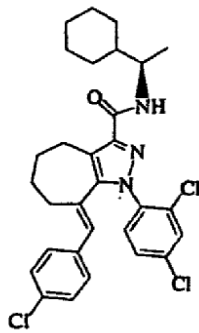
Comp. 129



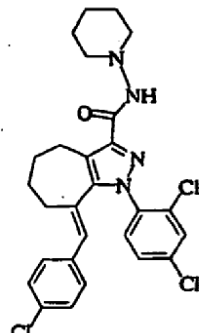
Comp. 130



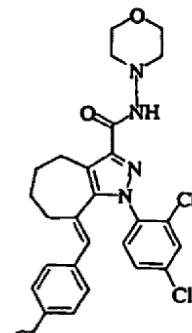
Comp. 131



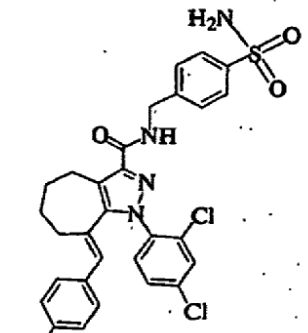
Comp. 132



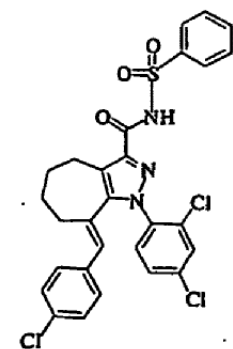
Comp. 133



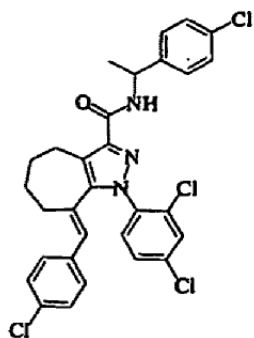
Comp. 134



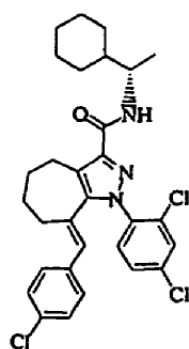
Comp. 135



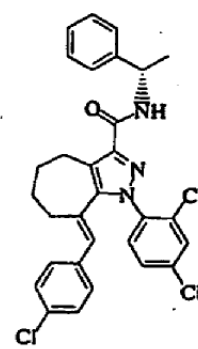
Comp. 136



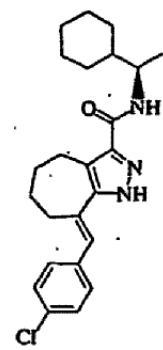
Comp. 137



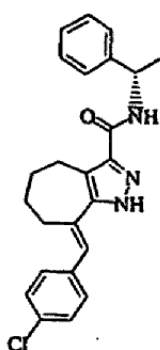
Comp. 138



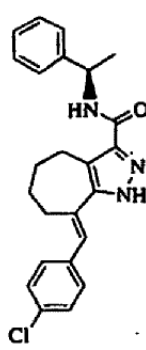
Comp. 139



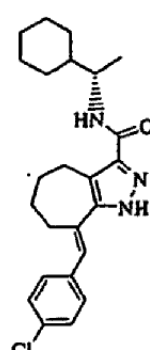
Comp. 140



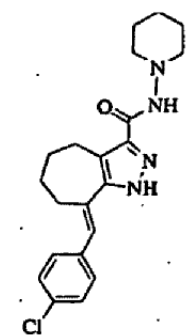
Comp. 141



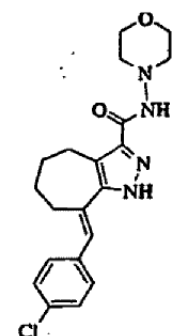
Comp. 142



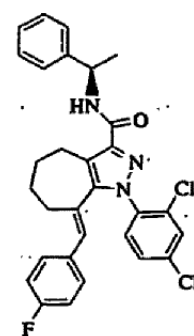
Comp. 143



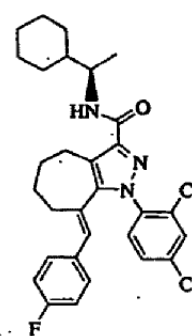
Comp. 144



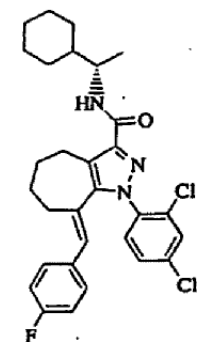
Comp. 145



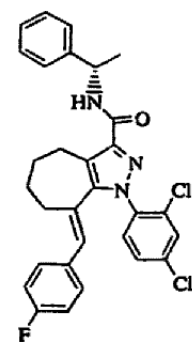
Comp. 146



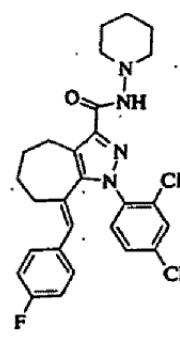
Comp. 147



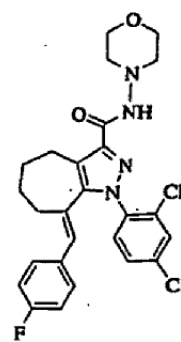
Comp. 148



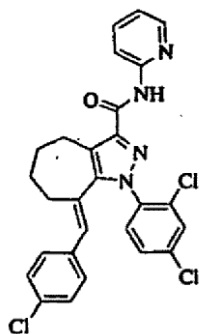
Comp. 149



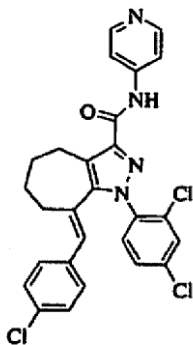
Comp. 150



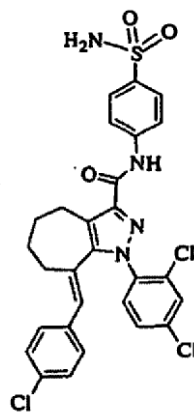
Comp. 151



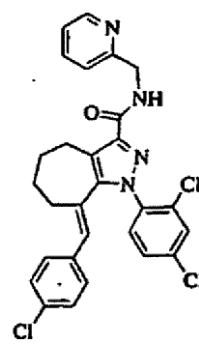
Comp. 152



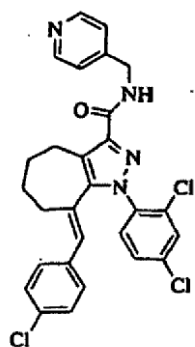
Comp. 153



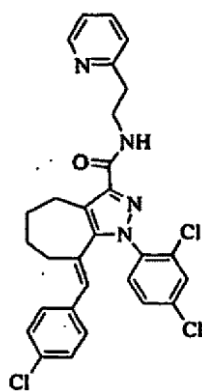
Comp. 154



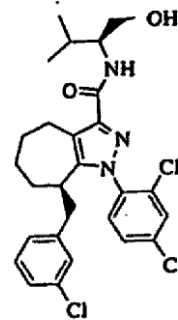
Comp. 155



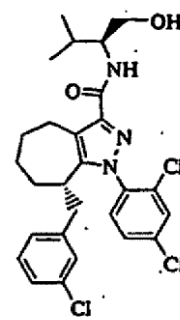
Comp. 156



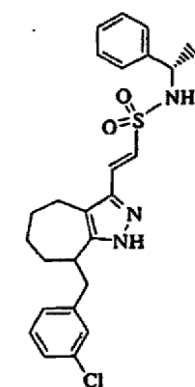
Comp. 157



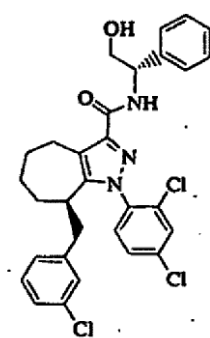
Comp. 158



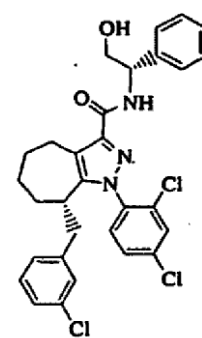
Comp. 159



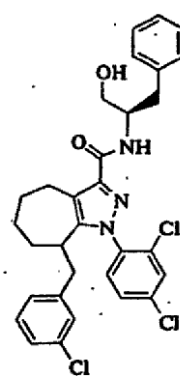
Comp. 160



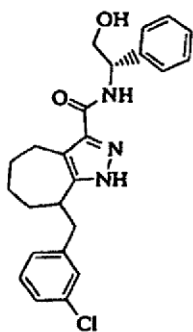
Comp. 161



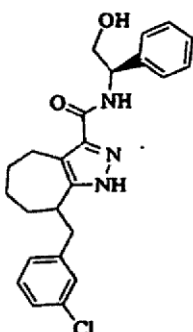
Comp. 162



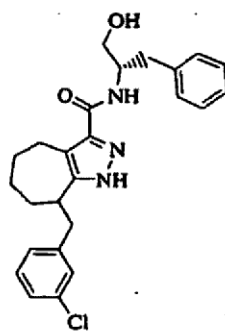
Comp. 163



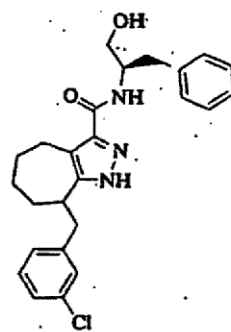
Comp. 164



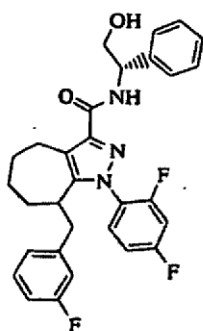
Comp. 165



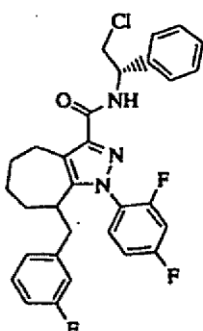
Comp. 166



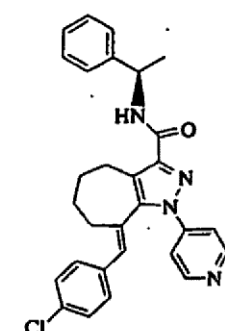
Comp. 167



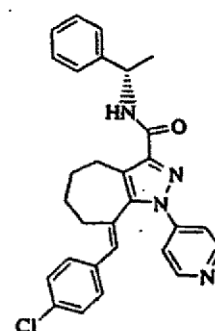
Comp. 168



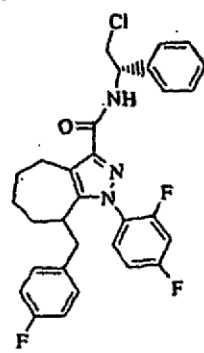
Comp. 169



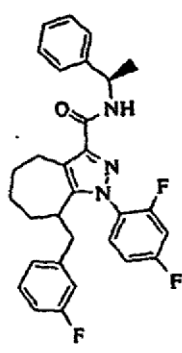
Comp. 170



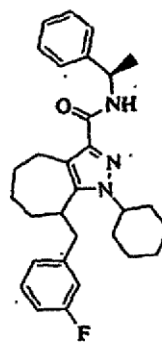
Comp. 171



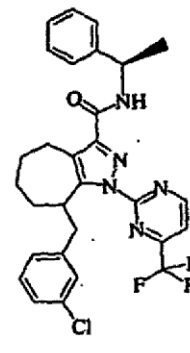
Comp. 172



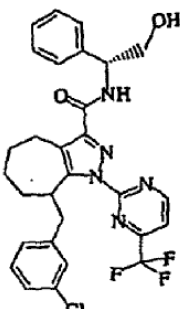
Comp. 173



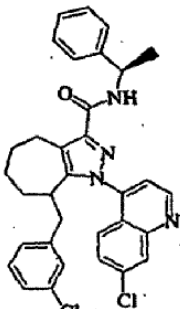
Comp. 174



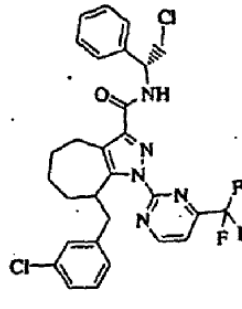
Comp. 175



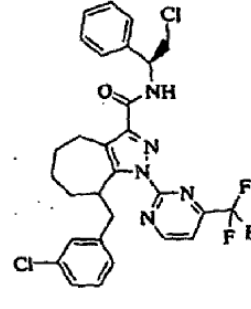
Comp. 176



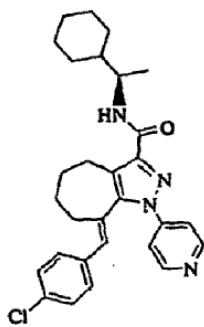
Comp. 177



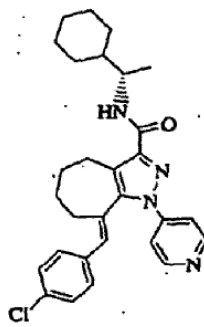
Comp. 178



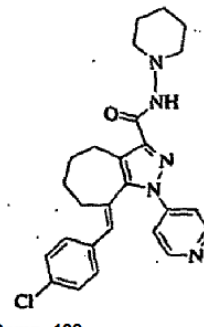
Comp. 179



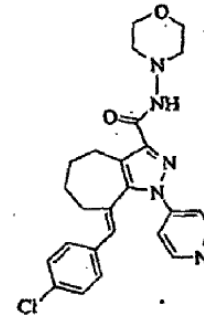
Comp. 180



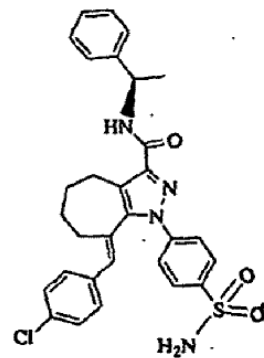
Comp. 181



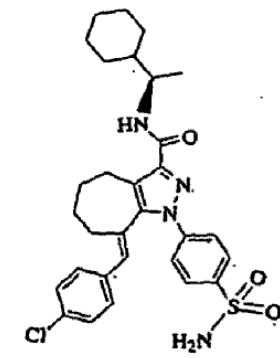
Comp. 182



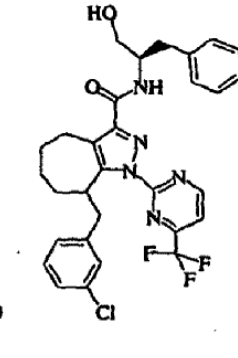
Comp. 183



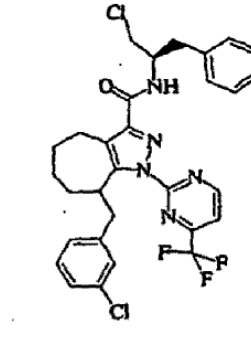
Comp. 184



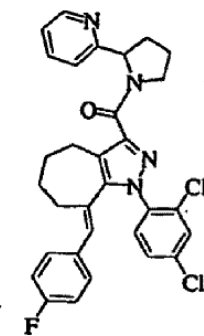
Comp. 185



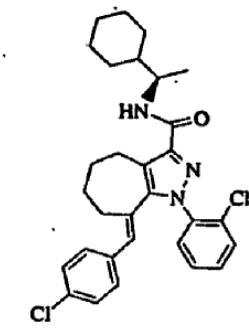
Comp. 186



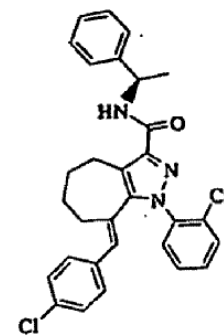
Comp. 187



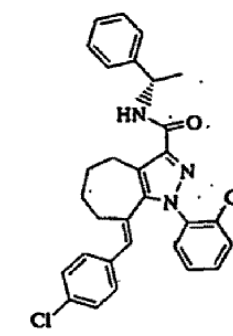
Comp. 188



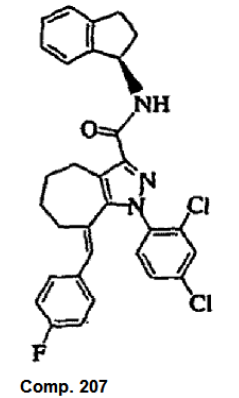
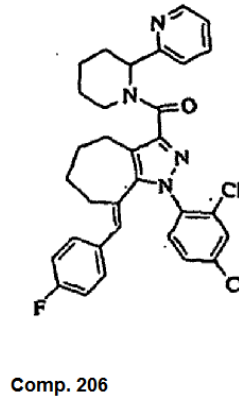
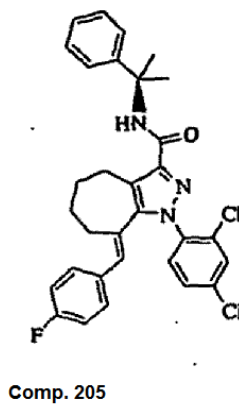
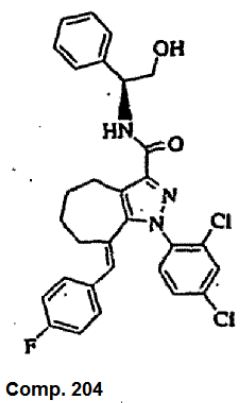
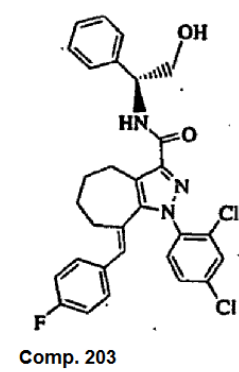
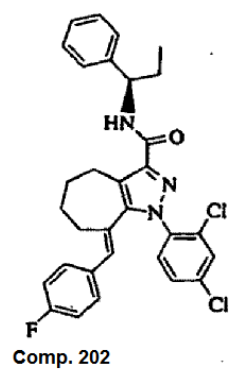
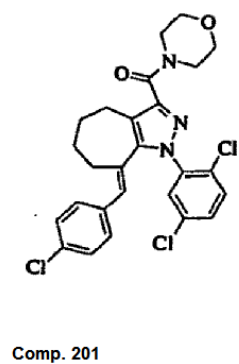
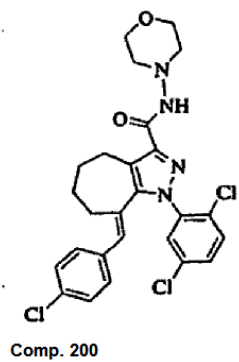
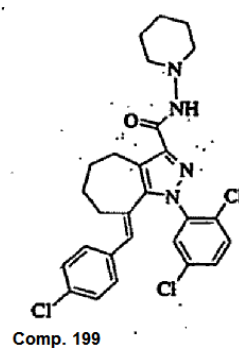
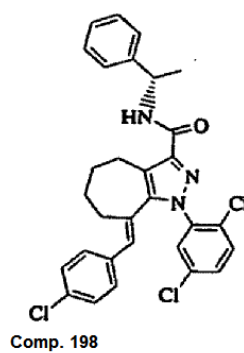
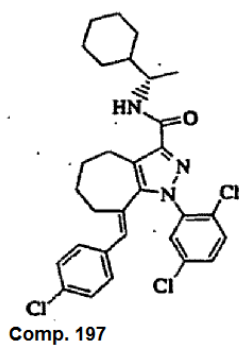
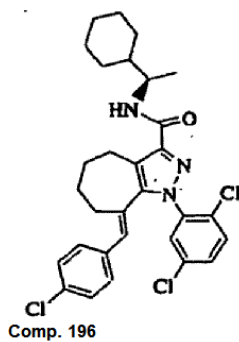
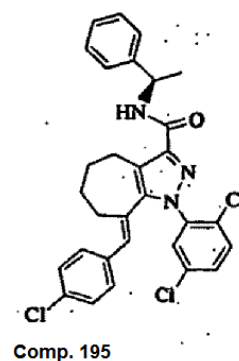
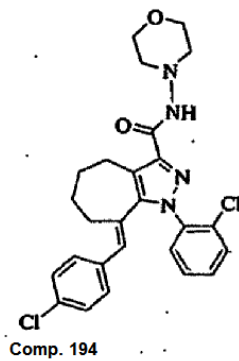
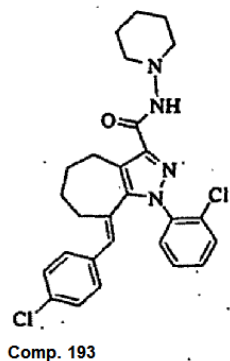
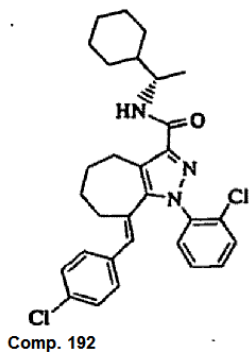
Comp. 189

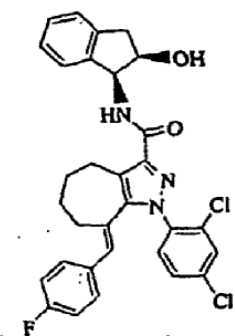


Comp. 190

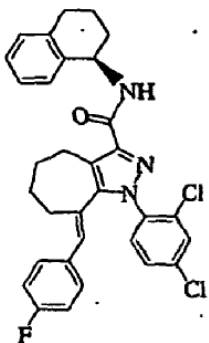


Comp. 191

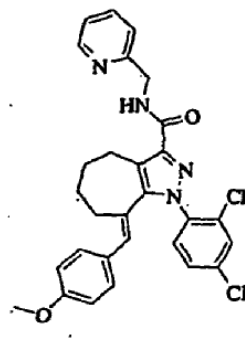




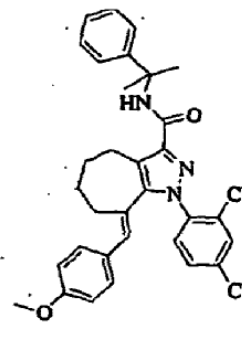
Comp. 208



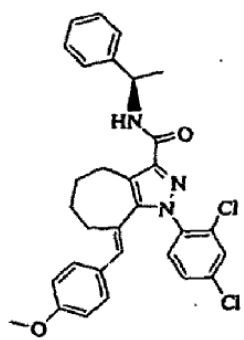
Comp. 209



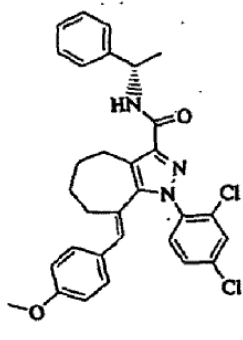
Comp. 210



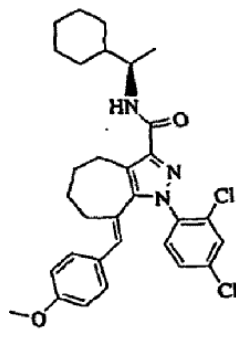
Comp. 211



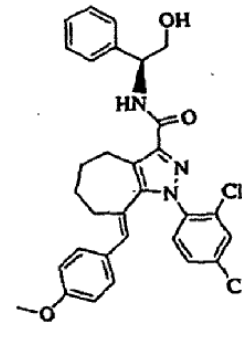
Comp. 212



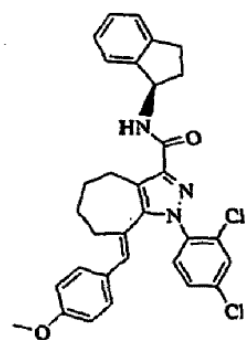
Comp. 213



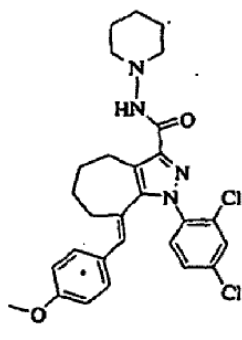
Comp. 214



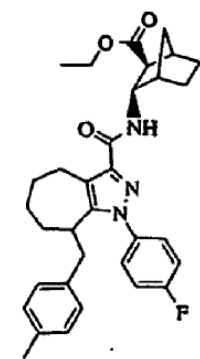
Comp. 215



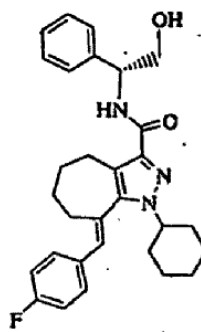
Comp. 216



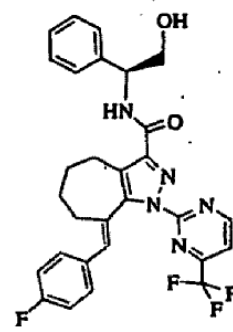
Comp. 217



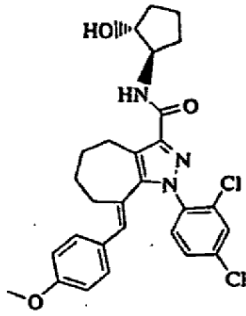
Comp. 218



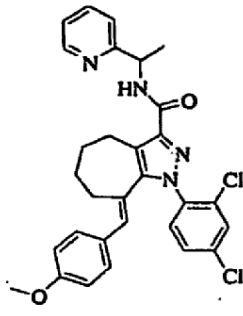
Comp. 219



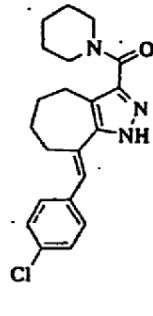
Comp. 220



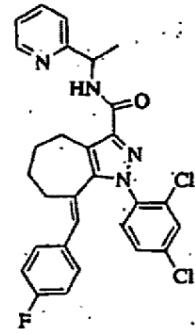
Comp. 221



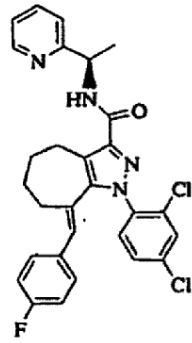
Comp. 222



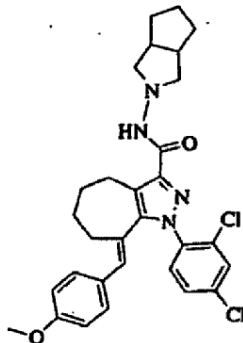
Comp. 223



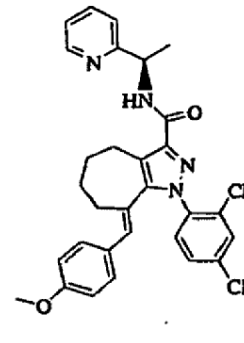
Comp. 224



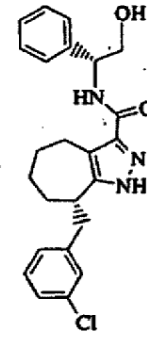
Comp. 225



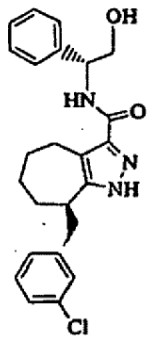
Comp. 226



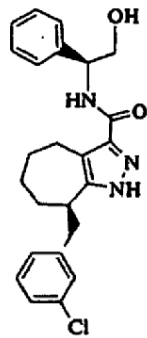
Comp. 227



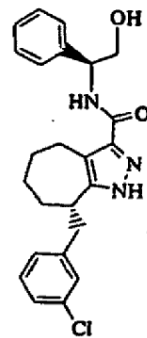
Comp. 228



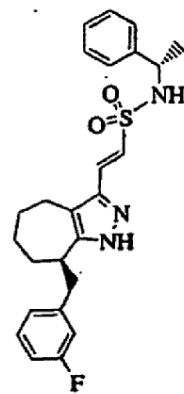
Comp. 229



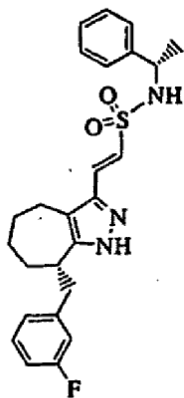
Comp. 230



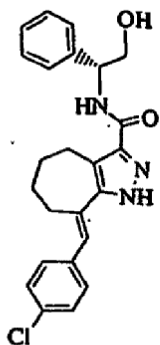
Comp. 231



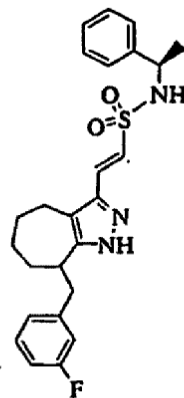
Comp. 232



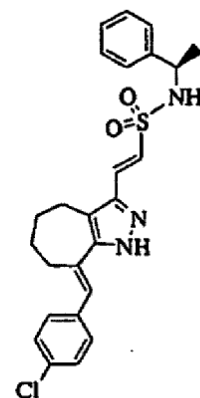
Comp. 233



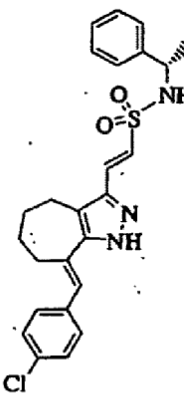
Comp. 234



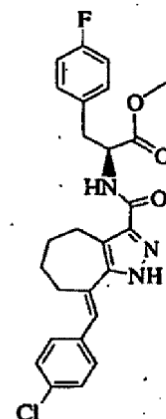
Comp. 235



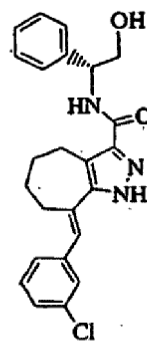
Comp. 236



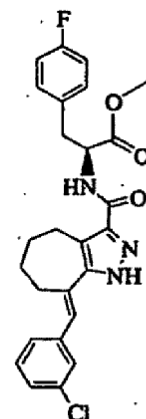
Comp. 237



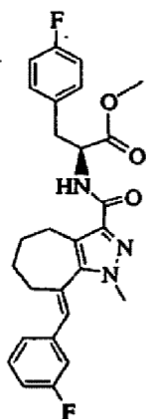
Comp. 238



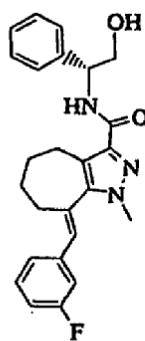
Comp. 239



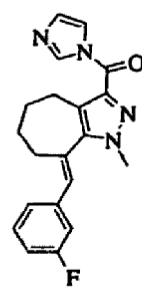
Comp. 240



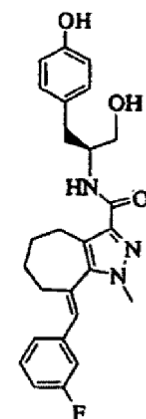
Comp. 241



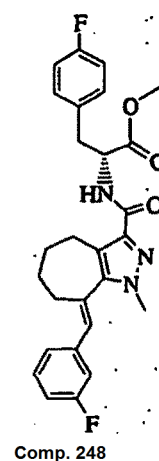
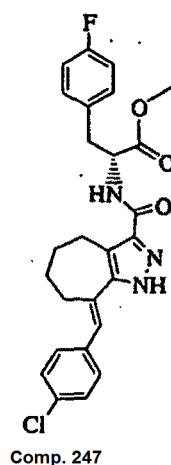
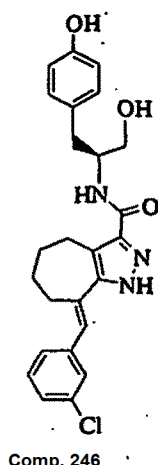
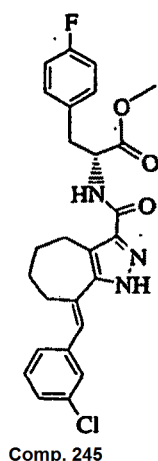
Comp. 242



Comp. 243



Comp. 244



Definiciones

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

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

La expresión "alquilo inferior" significa un radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono. El punto de unión puede estar en cualquier átomo de carbono de alquilo o alquilo inferior y, cuando está sustituido adicionalmente, pueden colocarse variables de sustituyentes en cualquier átomo de carbono.

10

El término "alquileo" significa un grupo de enlace hidrocarburo monovalente saturado de cadena ramificada o línea de hasta 10 átomos de carbono, por lo que el grupo de enlace se obtiene por la eliminación de un átomo de hidrógeno cada dos átomos de carbono. Alquileo típicamente incluye, pero sin limitación, metileno, etileno, propileno, isopropileno, n-butileno, t-butileno, pentileno, hexileno, heptileno y similares. La expresión "alquileo inferior" significa un grupo de enlace alquileo de hasta 4 átomos de carbono. El punto de unión puede estar en cualquier átomo de carbono de alquileo o alquileo inferior y, cuando está sustituido adicionalmente, pueden colocarse variables de sustituyentes en cualquier átomo de carbono.

15

El término "alquilideno" significa un grupo de enlace alquileo de 1 a 10 átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace formado entre dos átomos adyacentes de carbono, en el que el doble enlace se obtiene por la eliminación de un átomo de hidrógeno cada dos átomos de carbono. Los átomos pueden orientarse alrededor del doble enlace en la conformación cis (E) o trans (Z). Alquilideno típicamente incluye, pero 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 enlace de 1 a 4 átomos de carbono. El punto de unión puede estar en cualquier átomo de carbono de alquilideno o alquilideno inferior y, cuando está sustituido adicionalmente, pueden colocarse variables de sustituyentes en cualquier átomo de carbono.

20

25

El término "alcoxi" significa un radical alquilo, alquileo o alquilideno de hasta 10 átomos de carbono unido a través de un átomo de oxígeno, por lo que el punto de unión está formado por la eliminación del átomo de hidrógeno a partir de un sustituyente hidróxido en un radical de partida.

La expresión "alcoxi inferior" significa un radical alquilo, alquileo o alquilideno de hasta 4 átomos de carbono. Alcoxi inferior típicamente incluye, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares. Cuando está sustituido adicionalmente, pueden colocarse variables de sustituyentes en cualquier átomo de carbono de alcoxi.

30

El término "cicloalquilo" significa un radical o grupo de enlace de un sistema de anillos hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, policíclico o puenteado. Un anillo de 3 a 20 átomos de carbono puede denominarse cicloalquilo C₃₋₂₀; un anillo de 3 a 12 átomos de carbono puede denominarse cicloalquilo C₃₋₁₂, un anillo de 3 a 8 átomos de carbono puede denominarse cicloalquilo C₃₋₈ y similares.

35

Cicloalquilo típicamente incluye, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, indanilo, indenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalenilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidro-benzociclooctenilo, fluorenilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,1]heptenilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[3,1,1]heptilo, biciclo[3,2,1]octilo, biciclo[2,2,2]octenilo,

biciclo[3,2,1]octenilo, adamantanilo, octahidro-4,7-metano-1H-indenilo, octahidro-2,5-metano-pentalenilo (también denominado como hexahidro-2,5-metano-pentalenilo) y similares. Cuando está sustituido adicionalmente, pueden colocarse variables de sustituyentes en cualquier átomo de carbono del anillo.

5 El término "heterociclilo" significa un radical o grupo de enlace de un sistema de anillos hidrocarburo saturado, parcialmente insaturado o insaturado monocíclico, policíclico o puenteado, en el que al menos un átomo de carbono del anillo se ha reemplazado por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S. Un sistema de anillos heterociclilo incluye adicionalmente un sistema de anillos que tiene hasta 4 miembros de átomos de nitrógeno en el anillo o un sistema de anillos que tiene de 0 a 3 miembros de átomo de nitrógeno en el anillo y 1 miembro de átomo de oxígeno o azufre en el anillo. Cuando se permite por las valencias disponibles, hasta dos miembros del anillo adyacentes pueden ser un heteroátomo, en el que un heteroátomo es nitrógeno y el otro se selecciona entre N, O o S. Un radical heterociclilo se obtiene por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo de un solo carbono o nitrógeno. Un grupo de enlace heterociclilo se obtiene por la eliminación dos átomos de hidrógeno de cada átomos en el anillo de carbono o nitrógeno.

15 Heterociclilo típicamente incluye, pero sin limitación, furilo, tienilo, 2H-pirrol, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2-imidazolil (también denominado como 4,5-dihidro-1H-imidazolilo), imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, 2H-pirano, 4H-pirano, piridinilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, azepanilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalzinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, quinuclidinilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, 1,3-benzodioxolilo (también conocido como 1,3-metilenodioxifenilo), 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo (también conocido como 1,4-etilenodioxifenilo), benzo-dihidro-furilo, benzo-tetrahidro-piranilo, benzo-dihidro-tienilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta(b)tienilo, 5,6,7-trihidro-4H-ciclohexa(b)tienilo, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta(b)tienilo, hexahidrociclopenta[c]pirrolilo, 2-aza-biciclo[2,2,1]heptilo, 1-aza-biciclo[2,2,2]octilo, 8-azabicyclo[3,2,1]octilo, 7-oxa-biciclo[2,2,1]heptilo y similares.

20 El término "arilo" significa un radical o grupo de enlace de un sistema de anillos hidrocarburo insaturado, de electrones conjugados monocíclico o policíclico de 6, 9, 10 ó 14 átomos de carbono. Un radical arilo se obtiene por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo de un solo carbono. Un grupo de enlace de arileno se obtiene por la eliminación dos átomos de hidrógeno de cada dos átomos de carbono en el anillo. Arilo típicamente incluye, pero sin limitación, fenilo, naftalenilo, azulenilo, antraceno y similares.

30 El término "alquilsulfonilamino" significa un grupo de enlace de fórmula -alquil-SO₂NH-.

El término "alquilcarbamoilo" significa un grupo de enlace de fórmula -alquil-C(O)NH-.

El término "amino" significa un radical de fórmula -NH₂ o un grupo de enlace de fórmula -NH-.

El término "aminosulfonilo" significa un radical de fórmula -SO₂NH₂.

35 El término "arilalcoxi" significa un radical de fórmula -O-alquil-arilo.

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

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(alquilo)₂.

El término "carbonilalcoxi" significa un radical de fórmula -C(O)O-alquilo.

40 El término "carboxi" significa un radical de fórmula -COOH o -CO₂H.

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

La expresión "alquil-amino inferior" significa un radical de fórmula -NH-alquilo o -N(alquilo)₂.

La expresión "alquil-aminosulfonilo inferior" significa un radical de fórmula -SO₂NH-alquilo o -SO₂N(alquilo)₂.

La expresión "alquil-sulfonilo inferior" significa un radical de fórmula -SO₂-alquilo o -C(O)N(alquilo)₂.

45 El término "sustituido" significa uno o más átomos de hidrógeno en una molécula núcleo que se ha reemplazado por uno o más radicales o grupos de enlace, en la que el grupo de enlace, por definición también está sustituido adicionalmente. La capacidad de un radical o grupo de enlace particular para reemplazar un átomo de hidrógeno se espera de forma óptima por un experto en la técnica que de como resultado en una molécula núcleo químicamente estable.

50 La expresión "seleccionado dependientemente" significa que una o más variables de sustituyentes están presentes

en una combinación especificada (por ejemplo, grupos de sustituyentes que aparecen comúnmente en una lista con forma de tabla).

La nomenclatura de sustituyentes usada en la divulgación de la presente invención se obtuvo usando reglas de nomenclatura bien conocidas por los expertos 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 esta invención se refieren a formas salinas no tóxicas ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas.

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

15 Además, cuando los compuestos de la presente invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales sódicas o potásicas; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales cálcicas o de magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario. Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las que se indican a continuación: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, camsilato (o camforsulfonato), carbonato, cloruro, 20 clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, fumarato, gluconato, glutamato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, yoduro, isotionato, lactato, malato, maleato, mandelato, mesilato, nitrato, oleato, pamoato, palmitato, fosfato/difosfato, salicilato, estearato, sulfato, succinato, tartrato, tosilato.

25 También se desvelan profármacos y metabolitos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos y metabolitos serán derivados funcionales de los compuestos que se convierten fácilmente *in vivo* en un compuesto activo.

30 El término "profármaco" significa una forma farmacéuticamente aceptable de un derivado funcional de un compuesto de la invención (o una sal del mismo), en el que el profármaco puede ser: 1) un precursor relativamente activo que se convierte *in vivo* en un componente de profármaco activo; 2) un precursor relativamente inactivo que se convierte *in vivo* en un componente de profármaco activo; o 3) un componente relativamente menos activo del compuesto que contribuye a la actividad biológica terapéutica después de hacerse disponible *in vivo* (es decir, en forma de un metabolito). Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen en, por ejemplo, "design of Prodrugs" ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

35 El término "metabolito" significa una forma farmacéuticamente aceptable de un derivado metabólico de un compuesto de la invención (o una sal del mismo), en el que el derivado es un componente relativamente menos activo del compuesto que contribuye a la actividad biológica terapéutica después de hacerse disponible *in vivo*.

El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero difieren en propiedades físicas y/o químicas. Dichas sustancias tienen el mismo número y tipo de átomos pero difieren en estructura. La diferencia estructural puede ser en constitución (isómeros geométricos) o en una capacidad de girar el plano de luz polarizada (estereoisómeros).

40 El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y los 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 puede superponerse en su imagen especular, lo que implica la ausencia de un eje y un plano o centro de simetría. El término "enantiómero" se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes especulares de cada otro y no se superponen. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no están relacionados como imágenes especulares. Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quirales. Los símbolos "R*" y "S*" representan las configuraciones relativas de sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quirales.

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

55 La expresión "isómero geométrico" se refiere a isómeros que difieren en la orientación de los átomos de sustituyentes en relación a un doble enlace carbono-carbono, a un anillo cicloalquilo o a un sistema bicíclico puenteado. Los átomos de 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" (lado opuesto) 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 de 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 el lado opuesto en relación al plano del anillo. Los compuestos que tienen una mezcla de especies "*cis*" y "*trans*" se denominan "*cis/trans*". Los átomos de sustituyentes (distintos de H) unidos a un sistema de anillos puenteado pueden estar en una configuración "*endo*" o "*exo*". En la configuración "*endo*", los sustituyentes unidos en un puente (no una cabeza del puente) apuntan hacia el mayor de los dos puentes restantes; en la configuración "*exo*", los sustituyentes unidos a un puente apuntan hacia el más pequeño de los dos puentes restantes.
- 10 Debe apreciarse que los diversos estereoisómeros de sustituyentes, isómeros geométricos y mezclas de los mismos usados para preparar los compuestos de la presente invención están disponibles en el mercado, pueden prepararse sintéticamente o a partir de materiales de partida disponibles en el mercado, o pueden prepararse como mezclas isoméricas y después obtenerse como isómeros resueltos usando técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica.
- 15 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 una configuración o configuraciones de átomos con respecto a una molécula núcleo y se pretenden usarse como se define en la bibliografía (IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Sección E), Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30).
- 20 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como isómeros individuales mediante síntesis isómero-específica o resolverse a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen la formación de la base libre de cada isómero de un par isomérico usando una sal ópticamente activa (seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre), la formación de un éster o una amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico (seguido de separación por cromatografía y eliminación del auxiliar quirral) o resolución de una mezcla isomérica de un material de partida o un producto final usando TLC preparativa (cromatografía de capa fina) o una columna de HPLC quirral.
- 25 Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y como tal pretenden incluirse en el alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y estos pretenden incluirse dentro del alcance de esta invención.
- 30 Durante cualquiera de los procedimientos para 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 de interés. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los 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 eliminarse en una fase posterior conveniente usando procedimientos conocidos en la técnica.
- 35

Uso Terapéutico

- Los receptores cannabinoides CB1 y CB2 pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR), una superfamilia de receptores con un patrón característico de siete dominios transmembrana, que inhibe los canales de calcio de tipo N y/o la adenilato ciclasa para inhibir los canales de calcio de tipo Q.
- 40 Los receptores CB1 están presentes en el SNC, se expresan principalmente en regiones cerebrales asociadas con la memoria y el movimiento tales como el hipocampo (almacenamiento de memoria), cerebelo (coordinación de funciones motoras, 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 mediada por células e innata), células del músculo liso vascular (presión sanguínea), tracto gastrointestinal (antiinflamatorio innato en el tracto y en el esófago, duodeno, yeyuno, íleon y colon, que controla la motilidad esofágica y gastrointestinal), células de músculo liso de pulmón (broncodilatación) y cuerpos ciliares del ojo (presión intraocular).
- 45 Los receptores CB2 parecen expresarse principalmente periféricamente en el tejido linfóide (inmunidad mediada por células e innata), terminales de nervios periféricos (sistema nervioso periférico), células inmunes del bazo (modulación del sistema inmune) y retina (presión intraocular). El ARNm de CB2 se encuentra en el SNC en células granulares del cerebelo (que coordinan la función motora).
- 50 Las pruebas farmacológicas y fisiológicas también sugieren que pueden existir otros subtipos de receptores cannabinoides que aún tienen que clonarse y caracterizarse.
- 55 Cuando la activación o inhibición de un receptor CB parece mediar diversos síndromes, trastornos o enfermedades, las áreas potenciales de aplicación clínica incluyen, pero sin limitación, el control del apetito, regulación del metabolismo, diabetes, reducción de la presión intraocular asociada con glaucoma, tratamiento de trastornos sociales y del estado de ánimo, tratamiento de trastornos relacionados con ataques, tratamiento de trastornos de

abuso de sustancias, mejora del aprendizaje, la cognición y la memoria, control de la contracción de órganos y espasmos musculares, tratamiento de trastornos intestinales, tratamiento de trastornos respiratorios, tratamiento de actividad locomotora o trastornos del movimiento, tratamiento de trastornos inmunes e inflamatorios, regulación del crecimiento celular, uso en el tratamiento del dolor, uso como un agente neuroprotector y similares.

5 Por lo tanto, los moduladores de receptores cannabinoides, incluyendo los compuestos de fórmula (I) o (Ia) de la presente invención, son útiles para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptores cannabinoides incluyendo, pero sin limitación, control del apetito, regulación del metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma, dolor, trastornos sociales y del estado de ánimo, trastornos relacionados con ataques, trastornos de abuso de sustancias, trastornos del aprendizaje, cognición y/o memoria, trastornos
10 intestinales, trastornos respiratorios, trastornos de la actividad locomotora, trastornos del movimiento, trastornos inmunes o trastornos de la inflamación, control de la contracción de órganos y espasmos muscular, mejoras del aprendizaje, la cognición y/o la memoria, regulación del crecimiento celular, proporción de neuroprotección y similares.

15 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptores cannabinoides en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptores cannabinoides en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (Ia) o profármaco, metabolito o composición del mismo.

20 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptores cannabinoides en un sujeto que lo necesita, 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.

25 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptores cannabinoides en un sujeto que lo necesita, 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 (Ia) y un agente terapéutico.

30 Los agentes terapéuticos considerados para su uso en un producto y/o terapias de combinación de la presente invención incluyen un agente anticonvulsivo o anticonceptivo. Los agentes anticonvulsivos incluyen, y 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, y no se limitan a, tales como anticonceptivos únicamente de progestina y anticonceptivos que incluyen tanto un componente de progestina como un componente de estrógenos. La invención incluye además una composición farmacéutica en la que el anticonceptivo es un anticonceptivo oral y en la que el anticonceptivo incluye
35 opcionalmente un componente de ácido fólico.

También se desvela un procedimiento de anticoncepción en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto una composición, en el que la composición comprende un anticonceptivo y un compuesto agonista inverso o antagonista del receptor CB1 de fórmulas (I) o (Ia), en el que la composición reduce la necesidad de fumar en el sujeto y/o ayuda al sujeto a perder peso.

40 La presente invención incluye moduladores de receptores cannabinoides útiles para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por el receptor CB. La utilidad de un compuesto de la presente invención o composición del mismo como modulador de CB se puede determinar de acuerdo con los procedimientos desvelados en el presente documento. El alcance de tal uso incluye el tratamiento, el alivio o la prevención de una pluralidad de síndromes, trastornos o enfermedades mediadas por receptores CB.

45 La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptores CB en un sujeto que lo necesita, en el que el síndrome, trastorno o enfermedad está relacionada con el apetito, metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma, trastornos sociales y del estado de ánimo, ataques, abuso de sustancias, aprendizaje, cognición o memoria, contracción de órganos o espasmos musculares, trastornos intestinales, trastornos respiratorios, trastornos de la actividad locomotora o del movimiento, trastornos inmunes e inflamatorios, crecimiento celular no regulado, tratamiento del dolor, neuroprotección y similares.
50

Un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) para su uso como un modulador de receptores CB incluye un compuesto que tiene una constante de inhibición media (CI_{50}) para la actividad de unión a receptores CB de entre aproximadamente 50 μ M y aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 25 μ M y aproximadamente 0,01 nM; entre
55 aproximadamente 15 μ M y aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 10 μ M y aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 1 μ M y aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 800 nM y aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 200 nM y aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 100 nM y

presente invención; en particular, un receptor cannabinoide seleccionado entre el grupo que consiste en un receptor CB1 y un receptor CB2. El término “modulador” se refiere además al uso de un compuesto de la invención como un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor CB.

5 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptores CB en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o composición del mismo, en el que el receptor cannabinoide es un receptor CB1 o CB2; y el compuesto es un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

10 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptores CB en un sujeto que lo necesita, 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 composición de los mismos, en el que el receptor cannabinoide es un receptor CB1 o CB2; y el compuesto es un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

15 Se debe comprender que los agentes anticonceptivos adecuados para su uso en un producto y/o terapia de combinación no se limitan a anticonceptivos orales, sino que también incluyen otros anticonceptivos disponibles comúnmente tales como los que se administran por vía transdérmica, mediante inyección o a través de un implante.

A menos que se especifique adicionalmente, “producto y/o terapia de combinación” significa una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Las dosis del compuesto de fórmula (I) o (Ia) y de dicho uno o más agentes terapéuticos se ajustan cuando se combinan para conseguir una cantidad eficaz.

20 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 del tratamiento, observación o experimento y que está en riesgo de (o que es susceptible de) desarrollar un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptores CB.

25 El término “administrar” se debe interpretar de acuerdo con los procedimientos de la presente invención. Tales procedimientos incluyen 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 al mismo tiempo como un producto en una forma de combinación.

30 La administración profiláctica puede realizarse antes de la manifestación de los síntomas característicos de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptores CB, de forma que el síndrome, trastorno o enfermedad se trate, alivie, prevenga o se retrase de otra forma su progresión. Debe entenderse además que los procedimientos de la presente invención incluyen todos los regímenes de tratamiento terapéuticos o profilácticos usados por los expertos en la materia.

35 La expresión “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o ser humano, que busca un investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico, que incluye el alivio de los síntomas del síndrome, trastorno o enfermedad que se está tratando. La cantidad eficaz de un compuesto de la invención es desde aproximadamente 0,001 mg/kg/día hasta aproximadamente 300 mg/kg/día.

40 Cuando la presente invención se refiere a la administración de una combinación de un compuesto de fórmula (I) y un agente anticonvulsivo o anticonceptivo, la expresión “cantidad eficaz” significa la cantidad de la combinación de agentes considerados en conjunto de forma que el efecto combinado provoque la respuesta biológica o medicinal deseada.

45 Como apreciarán los expertos en la materia, las cantidades eficaces de los compuestos que comprenden el producto de combinación se pueden optimizar de forma independiente y combinarse para conseguir un resultado sinérgico mediante el cual la patología se reduce más de lo que se reduciría si los componentes del producto de combinación se usaran en solitario.

50 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 será la cantidad del compuesto de fórmula (I) y la cantidad de topiramato que cuando se tomen conjuntamente o de forma secuencial tengan un efecto combinado que sea eficaz. Además, un experto en la materia reconocerá que en el caso del 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 pueden ser o no eficaces.

55 Cuando la presente invención se refiere a la administración de un producto y/o terapia de combinación, el presente compuesto y el agente anticonvulsivo o anticonceptivo se pueden administrar en conjunto mediante cualquier medio adecuado, simultáneamente, secuencialmente o en una sola composición farmacéutica. Cuando los componentes del presente o presentes compuestos y el agente anticonvulsivo o anticonceptivo se administran por separado, el número de dosis de cada compuesto proporcionado por día puede ser igual, aunque esto no es necesario, por

ejemplo cuando un compuesto puede tener una mayor duración de actividad y, por lo tanto, se administrará con menor frecuencia.

5 El compuesto o los compuestos de fórmula (I) y el agente o agentes anticonvulsivos o anticonceptivos se pueden administrar a través de la misma vía de administración o de vías de administración diferentes. El compuesto o los compuestos de fórmula (I) y el agente o agentes anticonvulsivos y anticonceptivos se pueden administrar a través de la misma vía de administración o de vías de administración diferentes.

10 Los ejemplos adecuados de procedimientos de administración son por vía oral, intravenosa (iv), intramuscular (im), y subcutánea (sc). Los compuestos también se pueden administrar directamente al sistema nervioso incluyendo, pero sin limitación las vías de administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o periespinal, mediante administración a través de agujas y/o catéteres intracraneales o intravertebrales con o sin dispositivos de bombeo.

El compuesto o compuestos de fórmula (I) y el agente o agentes anticonvulsivos o anticonceptivos se pueden administrar de acuerdo con regímenes simultáneos o alternos, al mismo tiempo o en momentos diferentes durante el transcurso de la terapia, concurrentemente en formas divididas o únicas.

15 Las dosis óptimas que se tienen que administrar se pueden determinar fácilmente por los expertos en la materia y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación y el progreso de la patología. Adicionalmente, también obligarán a ajustar la dosis factores asociados con el paciente particular que se esté tratando, incluyendo el sexo, la edad, el peso y la dieta del paciente, el momento de administración y enfermedades concomitantes.

20 La expresión "síndrome, trastorno, o enfermedad mediada por receptores CB" se refiere a síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con una respuesta biológica mediada por un receptor CB, de tal forma que haya molestias o una esperanza de vida reducida del organismo.

25 Los síndromes, trastornos o enfermedades mediados por receptor CB pueden aparecer tanto en animales como en seres humanos e incluyen síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el apetito, metabolismo, diabetes, obesidad, presión intraocular asociada con glaucoma, comportamiento social, estado de ánimo, ataques, abuso de sustancias, aprendizaje, cognición, memoria, contracción de órganos, espasmos musculares, intestino, sistema respiratorio, actividad locomotora, movimiento, sistema inmune, inflamación, crecimiento celular, dolor o neurodegeneración.

30 Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el apetito incluyen obesidad, sobrepeso, anorexia, bulimia, caquexia, desregulación del apetito y similares.

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

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

40 Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con diabetes incluyen desregulación de la glucosa, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensión, obesidad y similares.

45 La diabetes mellitus de Tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina) es un trastorno metabólico (es decir, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el metabolismo) en el cual la desregulación de la glucosa y la resistencia a la insulina dan como resultado complicaciones médicas crónicas, a largo plazo, tanto en adolescentes como en adultos, que afectan a los ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos y que pueden conducir a ceguera, enfermedad renal de fase terminal, infarto de miocardio o amputación de extremidades y similares. La desregulación de la glucosa incluye la incapacidad de fabricar suficiente insulina (secreción de insulina anormal) 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 de Tipo II tienen una deficiencia de insulina relativa. Es decir, en tales individuos, los niveles de insulina en plasma son de normales a elevados en términos absolutos, aunque son más bajos que los previstos para el nivel de glucosa en plasma que está presente.

55 La diabetes mellitus de Tipo II se caracteriza por los siguientes signos o síntomas clínicos: concentración de glucosa en plasma elevada de forma persistente 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 macrovasculares pueden conducir a ceguera, enfermedad renal de fase terminal, amputación de extremidades e infarto de miocardio.

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

5 Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el estado de ánimo o sociales incluyen depresión, ansiedad, psicosis, trastornos afectivos sociales o trastornos cognitivos y similares.

10 Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el abuso de sustancias incluyen el abuso de drogas, síndrome de abstinencia de drogas, abuso de alcohol, síndrome de abstinencia de alcohol, síndrome de abstinencia de nicotina, abuso de cocaína, síndrome de abstinencia de cocaína, abuso de heroína, síndrome de abstinencia de heroína y similares.

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

15 Los síndromes, trastornos o enfermedades de espasmos muscular incluyen esclerosis múltiple, parálisis cerebral y similares.

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

20 Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el intestino incluyen trastornos asociados con la dismotilidad intestinal (acompañada por dolor, diarrea o estreñimiento o sin los anteriores), síndrome del intestino irritable (y otras formas de dismotilidad intestinal y similares), enfermedades intestinales inflamatorias (tales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y similares) y enfermedad celiaca.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio incluyen trastorno obstructivo pulmonar crónico, enfisema, asma, bronquitis y similares.

25 Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el sistema inmune o la inflamación incluyen alergia, artritis reumatoide, dermatitis, enfermedad autoinmune, inmunodeficiencia, dolor neuropático crónico y similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el crecimiento celular incluyen la desregulación de la proliferación de células de mamífero, proliferación de células de cáncer de mama, proliferación de células de cáncer de próstata y similares.

30 Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el dolor incluyen dolor mediado por rutas centrales y periféricas, dolor de huesos y articulaciones, dolor asociado con migrañas, dolor de cáncer, calambres menstruales, dolor de parto y similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con neurodegeneración incluyen la enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, epilepsia, isquemia o lesión bioquímica secundaria colateral a lesión traumática craneal o cerebral, inflamación cerebral, lesión del ojo o ictus y similares.

35 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un agonista de receptores cannabinoides en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista de cannabinoides de la presente invención o composición del mismo.

40 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un agonista de receptores cannabinoides en un sujeto que lo necesita, 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 composición del mismo.

45 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un agonista inverso de receptores cannabinoides en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista inverso de cannabinoides de la presente invención o composición del mismo.

50 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un agonista inverso de receptores cannabinoides en un sujeto que lo necesita, 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 composición del mismo.

También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un agonista inverso de receptores cannabinoides en un sujeto que lo necesita, 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 composición del mismo.

5 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un antagonista de receptores cannabinoides en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto antagonista de cannabinoides de la presente invención o composición del mismo.

También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un antagonista de receptores cannabinoides en un sujeto que lo necesita, 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 composición del mismo.

10 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un antagonista de receptores cannabinoides en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente 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 composición del mismo.

15 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un agonista del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista de CB1 de la presente invención o composición del mismo.

20 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un agonista del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita, 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 composición del mismo.

25 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista inverso de CB1 de la presente invención o composición del mismo.

También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita, 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 composición del mismo.

30 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita, 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 composición del mismo.

35 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el apetito, relacionada con la obesidad o relacionada con el metabolismo mediada por un agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista inverso de CB1 de la presente invención o composición del mismo.

40 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el apetito, relacionada con la obesidad o relacionada con el metabolismo mediada por un agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita, 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 composición del mismo.

45 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el apetito, relacionada con la obesidad o relacionada con el metabolismo mediada por un agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita, 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 composición del mismo.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el apetito incluyen obesidad, sobrepeso, anorexia, bulimia, caquexia, desregulación del apetito y similares.

50 Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con la obesidad incluyen obesidad como resultado de un trastorno o enfermedad genética, de la dieta, del volumen de ingesta de alimentos, del síndrome metabólico, de un trastorno o enfermedad hipotalámico, de la edad, de la reducción de la actividad, de una distribución de masa adiposa anormal, de una distribución del compartimento adiposo anormal y similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el metabolismo incluyen síndrome metabólico,

dislipidemia, presión sanguínea elevada, diabetes, sensibilidad o resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemias, hipertrigliceridemias, aterosclerosis, hepatomegalia, esteatosis, niveles de alanina aminotransferasa anormales, inflamación, aterosclerosis y similares.

5 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un antagonista del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de compuesto antagonista de CB1 de la presente invención o composición del mismo.

10 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un antagonista del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita, 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 composición del mismo.

También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un antagonista del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita, 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 composición del mismo.

15 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un agonista del receptor CB2 en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto antagonista de CB2 de la presente invención o composición del mismo.

20 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un agonista del receptor CB2 en un sujeto que lo necesita, 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 composición del mismo.

25 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un agonista inverso del receptor CB2 en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista inverso de CB2 de la presente invención o composición del mismo.

También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un agonista inverso del receptor CB2 en un sujeto que lo necesita, 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 composición del mismo.

30 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un antagonista del receptor CB2 en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto antagonista de CB2 de la presente invención o composición del mismo.

35 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por un antagonista del receptor CB2 en un sujeto que lo necesita, 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 composición del mismo.

40 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el metabolismo, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el apetito, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con diabetes, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con obesidad o un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el aprendizaje, la cognición o la memoria en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o composición del mismo.

45 También se desvela un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el metabolismo, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el apetito, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con diabetes, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con obesidad o un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el aprendizaje, la cognición o la memoria en un sujeto que lo necesita, 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 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.

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

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

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

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

10 El topiramato, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)- β -D-fructopiranosas, se comercializa actualmente para el tratamiento de ataques en pacientes con epilepsia parcial simple y compleja y ataques en pacientes con ataques generalizados primarios o secundarios en los Estados Unidos, Europa y la mayoría de otros mercados de todo el mundo. El topiramato está disponible actualmente para administración oral en comprimidos redondos que contienen 25 mg, 100 mg o 200 mg de agente activo, y como cápsulas para espolvorear de 15 mg y 25 mg para administración oral como cápsulas enteras o abiertas y espolvoreadas sobre alimentos blandos. La Patente de Estados Unidos N° 4.513.006 desvela topiramato y análogos de topiramato, su fabricación y uso para tratar epilepsia. Adicionalmente, el topiramato también se puede fabricar mediante el procedimiento desvelado 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 36-65 de U.S. 4.513.006).

25 Para su uso en los procedimientos de la presente invención en combinación con un compuesto de fórmula (I) o (Ia), el topiramato (o un análogo de topiramato) se puede administrar 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 vez o dos veces al día.

30 La carbamazepina, 5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida, es un anticonvulsivo y analgésico específico para neuralgia del trigémino, disponible para administración oral como comprimidos masticables de 100 mg, comprimidos de 200 mg, comprimidos 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 desvela carbamazepina y sus procedimientos de uso.

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

35 El ácido valproico, ácido 2-propilpentanoico o ácido dipropilacético, es un agente antiepileptico 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 5 ml como la sal de sodio. El ácido valproico y diversas sales farmacéuticamente aceptables se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 4.699.927.

40 Para su uso en los procedimientos de la presente invención en combinación con un compuesto de fórmula (I) o (Ia), el ácido valproico se puede administrar 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 antiepileptico disponible en el mercado para administración oral como 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 desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 4.486.354.

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

50 La gabapentina, ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético, está disponible en el mercado para el tratamiento adyuvante de la epilepsia y para la neuralgia postherpética en adultos como 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 los Estados Unidos N° 4.024.175 y 4.087.544.

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

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

5 Para su uso en los procedimientos de la presente invención en combinación con un compuesto de fórmula (I) o (Ia), la fenitoína sódica se puede administrar 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.

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 CY-CLEN[®], ORTHO TRI-CYCLEN[®], ORTHO TRI-CYCLEN LO[®] y ORTHO EVRA[®], todos disponibles en Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, NJ. También se debe comprender que los anticonceptivos adecuados para su uso en la invención abarcan los anticonceptivos que incluyen un componente de ácido fólico.

15 El hábito de 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 la necesidad de fumar y para ayudar a los pacientes con trastornos de la alimentación para perder peso.

20 También se desvela un procedimiento para reducir los factores de riesgo asociados con el hábito de fumar y/o la obesidad en mujeres que toman anticonceptivos mediante la administración conjunta con un anticonceptivo de al menos uno de un compuesto antagonista del receptor CB1 y/o agonista inverso del 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 la pérdida de peso de pacientes que toman anticonceptivos.

Composiciones Farmacéuticas

25 El término "composición" se refiere a un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se produzca como resultado, directamente o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. La invención comprende además mezclar uno o más de los compuestos de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable; e, incluye las composiciones que se producen como resultado de un procedimiento de este tipo. Los procedimientos considerados incluyen técnicas farmacéuticas tanto tradicionales como modernas.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden, como alternativa o además de un compuesto de fórmula (I) o (Ia), comprender una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) o sal en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término "medicamento" se refiere a un producto para su uso en el tratamiento, alivio o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptores cannabinoides.

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

40 Debido a que los usos tanto clínico como veterinario se incluyen igualmente dentro del alcance de la presente invención, una formulación farmacéuticamente aceptable incluiría una composición o formulación de medicamento para uso clínico o veterinario.

45 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 las composiciones o medicamentos que se producen como resultado de un procedimiento de este tipo. Los procedimientos considerados 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.

50 La composición o medicamento se puede administrar en una amplia diversidad de formas unitarias de dosificación dependiendo del procedimiento de administración; en el que dichos procedimientos incluyen (sin limitación) la administración oral, sublingual, nasal (inhalada o insuflada), transdérmica, rectal, vaginal, tópica (con o sin oclusión), intravenosa (bolo o infusión) o para inyección (por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intratumoral o por vía parenteral) usando una forma de dosificación adecuada bien conocida por los expertos en el área de administración farmacéutica. Por consiguiente, la expresión "unidad de dosificación" o "forma de dosificación" se usa como alternativa para referirse a (sin limitación) un comprimido, píldora, cápsula,

solución, jarabe, elixir, emulsión, suspensión, supositorio, polvo, gránulo o solución estéril, emulsión o suspensión (para inyección desde una ampolla o mediante el uso de un dispositivo tal como un autoinyector o para su uso como un aerosol, pulverización o gota). Además, la composición se puede proporcionar en una forma adecuada para administración semanal o mensual (por ejemplo, como una sal insoluble del compuesto activo (tal como la sal de decanoato) adaptada para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular).

Para preparar una forma de dosificación, el principio 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 (tal como un almidón, azúcar, diluyente, agente de granulación, agente lubricante, deslizante, aglutinante, disgregante y similares), uno o más excipientes farmacéuticos inertes (tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, 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 (tales como agua y similares) para formar una composición homogénea (con lo que el principio activo se dispersa o suspende uniformemente a través de la mezcla) que se puede subdividir fácilmente en unidades de dosificación 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 de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares). Los agentes disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Debido a la facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan una forma de unidad de dosificación oral ventajosa, en la que se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden revestir con azúcar o película o con un revestimiento entérico mediante técnicas convencionales. Los comprimidos también se pueden revestir o prepararse en compuestos de otra manera para proporcionar un efecto terapéutico prolongado. Por ejemplo, la forma de dosificación puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, con lo que el componente externo está en forma de una envuelta sobre el componente interno. Los dos componentes pueden estar separados además por una capa, que es resistente 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. Se puede usar una diversidad de capas entéricas o no entéricas o materiales de revestimiento (tales como ácidos poliméricos, goma laca, alcohol acetílico, acetato de celulosa y similares) o combinaciones de los mismos.

Las formas líquidas en las que se puede incorporar un compuesto de la presente invención para administración oral incluyen (sin limitación), soluciones acuosas, jarabes con sabor adecuado, suspensiones acuosas u oleosas (usando un agente de dispersión o de suspensión de goma sintética o natural adecuado tal como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, 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 conoce también en la técnica, los compuestos se pueden administrar, como alternativa, por vía parenteral a través de inyección. Para la administración parenteral, las soluciones estériles o 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. Se emplean preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados cuando se desea la administración intravenosa. Una formulación parenteral puede consistir en el principio activo disuelto en o mezclado con un vehículo líquido inerte apropiado. Los vehículos líquidos aceptables comprenden disolventes acuosos y similares y otros ingredientes opcionales para ayudar a la solubilidad o la conservación. Tales disolventes acuosos incluyen agua estéril, solución de Ringer o una solución salina acuosa isotónica. Como alternativa, se puede emplear un aceite estéril no volátil 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 para impartir isotonicidad, solubilizantes, estabilizantes, agentes que calman el dolor y similares. Una formulación parenteral se prepara disolviendo o suspendiendo el principio activo en el vehículo líquido, con lo que la unidad de dosificación final contiene del 0,005 al 10% en peso del principio activo.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía intranasal usando un vehículo intranasal adecuado. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía tópica usando un vehículo transdérmico tópico adecuado o un parche transdérmico. La administración a través de un sistema de administración transdérmico requiere un régimen de dosificación continuo en lugar de intermitente.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también a través de una composición de disolución rápida o de liberación lenta, en la que la composición incluye un vehículo de disolución rápida o de liberación lenta biodegradable (tal como un vehículo de polímero y similares) y un compuesto de la invención. Los vehículos de

- [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- ciclobutilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 5 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 10 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1] hept-2-il]-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 15 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- ciclopentilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 20 éster metílico del ácido (2S)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,
- [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 4-trifluorometil-bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 25 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
- 30 éster metílico del ácido (2R)-2-[[8R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,
- éster metílico del ácido (2R)-2-[[8S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,
- éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico,
- 35 éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico,
- éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico,
- 40 piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- morfolin-4-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 45 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,

- [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
- 5 éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico,
- [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
- 10 éster metílico del ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico,
- éster metílico del ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,
- 15 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
- éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,
- éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,
- 20 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidrocicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
- [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
- 25 éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,
- éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,
- éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,
- 30 [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R*)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S*)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 35 [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R*)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S*)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S*)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 40 piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
- morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
- bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 45 bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1-metanosulfonil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-

	cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
5	piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
	morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
10	4-sulfamoil-bencilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
	(8E)-N-[8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-bencenosulfonamida,		
	[1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
15	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
20	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
25	[(1 S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
	piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
	morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
30	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
35	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
	piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
	morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
40	piridin-2-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
	(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
45	(piridin-4-ilmetil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
	(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-		

- cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 5 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
- {(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1S)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 10 [(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 15 [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 20 [(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- (8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona,
- 25 [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 30 [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 35 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1R)-1-fenil-propil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 40 (1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- (8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[2,2']bipiridinil-1-il)-metanona,
- 45 (1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1S,2R)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-

- hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 5 (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- (1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 10 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 15 [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- (1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 20 (1-piridin-1-il-etil)-amida del ácido (8E)-2-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- (8E)-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona,
- (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 25 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 30 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 35 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R*)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R*)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S*)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 40 [(1 S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[(8R*)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
- [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 45 [(1 S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E,8E)-2-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
- éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,
- [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,

éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,

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

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

10 éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,

éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,

éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico.

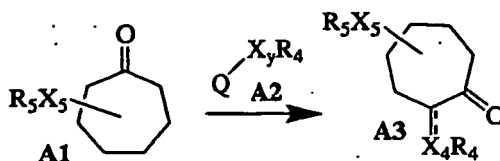
15 *Procedimientos Sintéticos*

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 ejemplos específicos que se indican más adelante. Los esquemas generales y los ejemplos específicos se ofrecen a modo de ilustración; la invención no debe interpretarse como limitante por las reacciones químicas y condiciones expresadas. Los procedimientos para preparar los diversos materiales de partida usados en los esquemas y ejemplos están al alcance de los expertos en la técnica. No se ha hecho un intento de optimizar los rendimientos obtenidos en ninguna de las reacciones ejemplares. Un experto en la técnica sabrá cómo aumentar dichos rendimientos a través de variaciones de rutina en los tiempos de reacción, temperaturas, disolventes y/o reactivos.

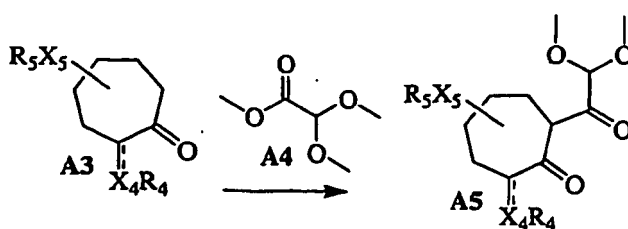
25 Las expresiones usadas en la descripción de la invención se usan comúnmente y se conocen por los expertos en la técnica. Cuando se usan en el presente documento, las siguientes abreviaturas y fórmulas tienen los significados indicados:

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

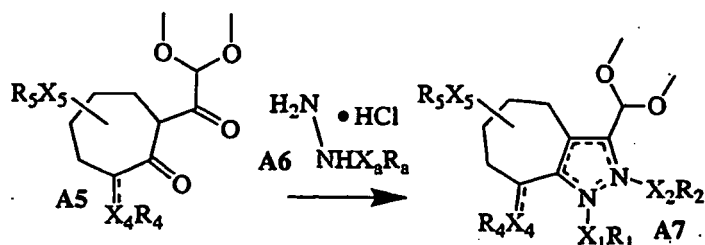
Esquema A



5 Se añade gota a gota una solución del cicloheptanona del Compuesto **A1** (en un disolvente tal como THF y similares) a la solución de reactivo (tal como LDA en un disolvente tal como THF anhidro y similares) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera inerte (usando un gas, tal como nitrógeno y similares) y se hace reaccionar, con agitación, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 1 h. Se añade gota a gota una solución del Compuesto **A2** (en un disolvente tal como THF anhidro y similares, en el que Q- X_y representa un grupo de reacción adecuado y en el que ciertas porciones de Q- X_y se incorporan en X_4R_4 como un producto de la reacción) y la mezcla se agita durante aproximadamente 5 h, mientras se calienta a t.a., para proporcionar el Compuesto **A3** después del tratamiento.



10 Se añade gota a gota una solución de la cicloheptanona del Compuesto **A3** (en un disolvente tal como THF y similares) a una solución de reactivo (tal como LHMDS en un disolvente tal como THF anhidro y similares) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera inerte y se hace reaccionar, con agitación, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 1 h. Se añade gota a gota una solución del Compuesto **A4** (en un disolvente tal como THF anhidro y similares) y la mezcla se agita durante aproximadamente 15 h, mientras se mantiene a t.a., para proporcionar el Compuesto **A5** después del tratamiento.



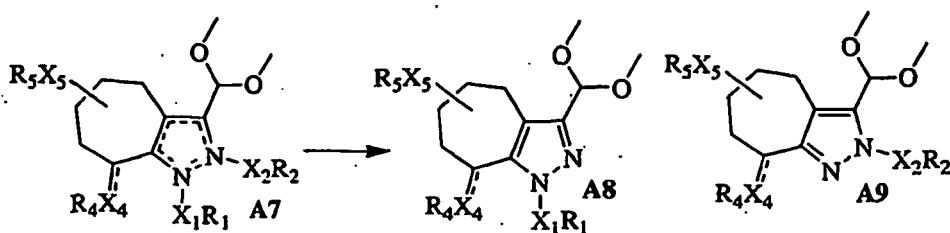
20 Un reactivo (tal como K_2CO_3 y similares) y un mono o diclorhidrato de hidrazina sustituido del Compuesto **A6** se añaden a una solución del Compuesto **A5** (en un disolvente tal como uno o más de MeOH, EtOH, CH_2Cl_2 y similares) a una temperatura de aproximadamente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera inerte. La mezcla se agita durante una noche, mientras se calienta a t.a., para proporcionar el Compuesto **A7** después del tratamiento.

El resto sustituyentes X_aR_a en el Compuesto **A6** representa la posibilidad de que, después de la separación del isómero, el grupo amina sustituido pueda 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 una mezcla de isómeros X_1R_1 y X_2R_2 están presentes.

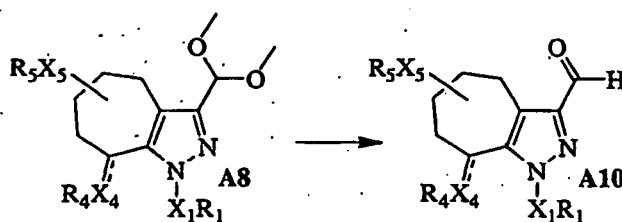
25 El mono o diclorhidrato de hidrazina del Compuesto **A6** puede convertirse en la base libre mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. En los ejemplos de la presente invención, la base libre se prepara *in situ* (como se muestra con fines ilustrativos en este Esquema) o por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

30 Como se ilustra en este Esquema, el Compuesto **A6** también puede sustituirse con una diversidad de sustituyentes X_aR_a (como se ha definido previamente en el presente documento). En muchos casos, la hidrazina sustituida del Compuesto **A6** está disponible en el mercado. Cuando no está disponible en el mercado, un Compuesto **A6** particularmente sustituido puede prepararse por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

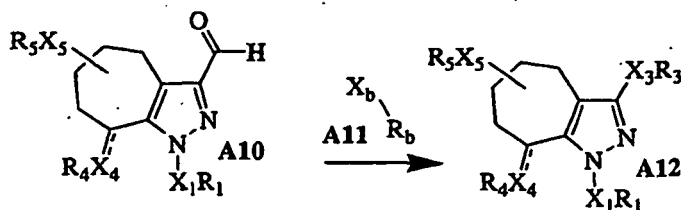
Más específicamente, un resto sustituyente X_aR_a halogenado se hace reaccionar con una solución de hidrazina hidrato a reflujo y se usa sin purificación adicional en lugar del Compuesto **A6**.



- 5 La mezcla isomérica del Compuesto **A7** se separa por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con una mezcla de disolvente adecuada, tal como aproximadamente EtOAc del 10% a aproximadamente el 30% y similares en hexano y similares) para proporcionar un isómero principal purificado del Compuesto **A8** y un isómero secundario del Compuesto **A9**. El isómero principal del Compuesto **A8** se sustituye en la posición N¹ con X₁R₁ (X₂R₂ está ausente necesariamente). El isómero secundario del Compuesto **A9** está sustituido en la posición N² con X₂R₂ (en el que X₁R₁ está ausente).



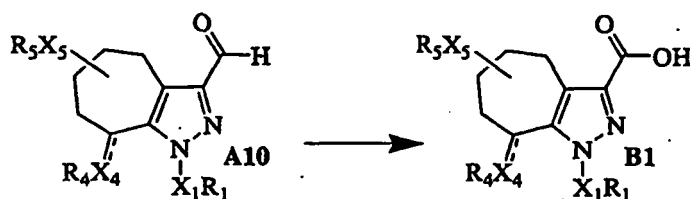
- 10 Un ácido (tal como HCl 3 N y similares) se añade a una solución del Compuesto **A8** (en un disolvente tal como acetona y similares) a aproximadamente 0 °C en una atmósfera inerte. La mezcla se agita durante aproximadamente 4 h, mientras se mantiene a t.a., para proporcionar el Compuesto **A10** después del tratamiento.



- 15 Se añade gota a gota una solución de reactivo (tal como terc-butóxido potásico 1 M en un disolvente tal como THF y similares) a una solución del Compuesto **A11** (en un disolvente tal como THF anhidro y similares; en el que X_b representa un grupo de reacción adecuado y en el que ciertas porciones de X_bR_b se incorporan en X₃R₃ como un producto de la reacción). Después de aproximadamente 45 min, se añade gota a gota una solución del Compuesto **A10** (en un disolvente tal como THF y similares). La mezcla se hace reaccionar durante aproximadamente 15 h, mientras se mantiene a t.a., para proporcionar el Compuesto **A12** después del tratamiento.

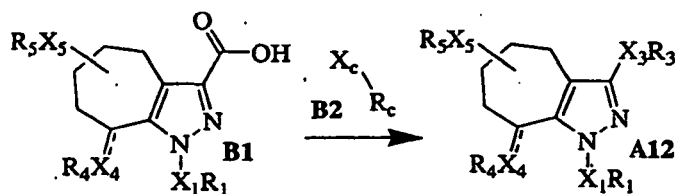
- 20 Para los fines de este Esquema, X_bR_b es un resto alquilsulfonilamino o un resto alquilcarbamoilo cada uno sustituido adicionalmente en la porción amino. En general, el Compuesto **A11** está disponible en el mercado. Cuando no está disponible en el mercado, puede prepararse un Compuesto **A11** particularmente sustituido por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Esquema B



- 25 Se añade gota a gota una solución del Compuesto **A10** (en un disolvente tal como acetona y similares) a una solución de reactivo (tal como reactivo de Jones y similares) a aproximadamente 0 °C en una atmósfera inerte. La

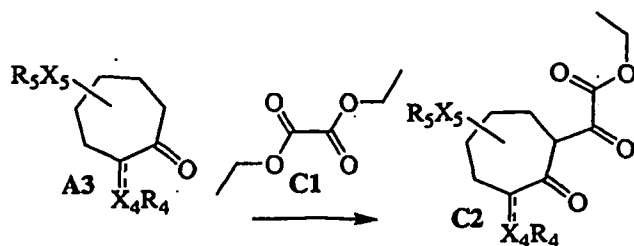
suspensión resultante se agita durante una noche, mientras se calienta a t.a., para proporcionar el Compuesto **B1** después del tratamiento.



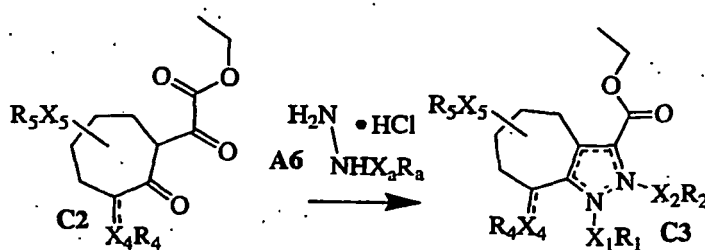
5 Se añaden una solución de reactivo (tal como uno o más de EDCI, DMAP y similares) y el Compuesto **B2** (en el que X_c representa un grupo de reacción adecuado y en el que ciertas porciones de X_cR_c se incorporan en X_3R_3 como un producto de la reacción) a una solución del Compuesto **B1** (en un disolvente tal como CH_2Cl_2 y similares) a aproximadamente $0\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera inerte. La mezcla se agita durante aproximadamente 6 h, mientras se mantiene a t.a., para proporcionar el Compuesto **A12** después del tratamiento.

10 Para los fines de este Esquema, X_c es un resto amino opcionalmente sustituido, por lo que el resto de sustituyente del Compuesto **A12** X_3R_3 incorpora la porción C(O) del sustituyente C^3 del Compuesto **B1** y la porción amina de X_cR_c .

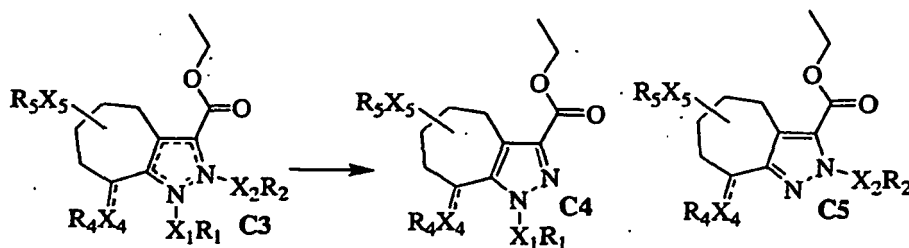
Esquema C



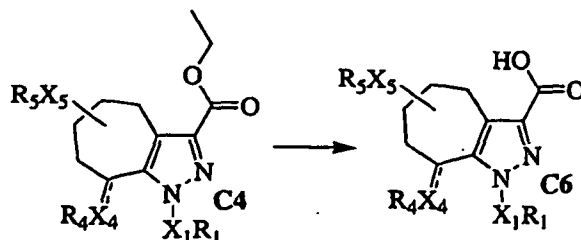
15 Se añade gota a gota una solución del Compuesto **A3** (en un disolvente tal como Et_2O , THF y similares o una mezcla de los mismos) a una solución de reactivo (tal como LHMDs y similares en un disolvente, tal como Et_2O o THF y similares o una mezcla de los mismos) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera inerte y se agita a aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 40 min. Se añade gota a gota una solución del Compuesto **C1** (en un disolvente tal como Et_2O y similares), la mezcla se agita a aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 1 h y después se deja calentar a t.a. durante un periodo de aproximadamente 2 h para producir el Compuesto **C2** después del tratamiento, en forma de un producto en bruto usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.



Usando el procedimiento del Esquema A y el Compuesto **C2** en lugar del Compuesto **A5** se proporciona el Compuesto **C3** después del tratamiento.

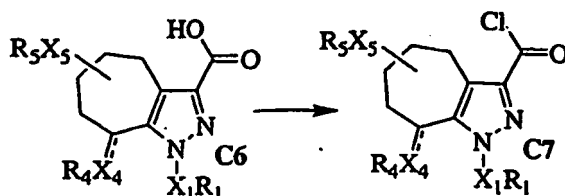


Usando el procedimiento del Esquema A y el Compuesto C3 en lugar del Compuesto A7, la mezcla isomérica del Compuesto C3 se separa por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con una mezcla de disolvente adecuada, tal como EtOAc al 20% o 30%:hexano y similares) para proporcionar un isómero principal del Compuesto C4 y un isómero secundario del Compuesto C5.

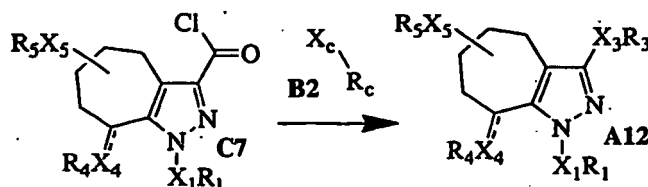


5

El isómero principal separado del Compuesto C4 se trata con una solución de reactivo (tal como una mezcla de NaOH o LiOH en un disolvente tal como agua, MeOH, THF y similares o una mezcla de los mismos) y se agita durante una noche para proporcionar el Compuesto C6 después del tratamiento.



- 10 Se añade una solución de reactivo (tal como SOCl_2 y similares en un disolvente, tal como CH_2Cl_2 y similares) al Compuesto C6 a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a la temperatura de reflujo durante aproximadamente 15 min para proporcionar el Compuesto C7 después del tratamiento.

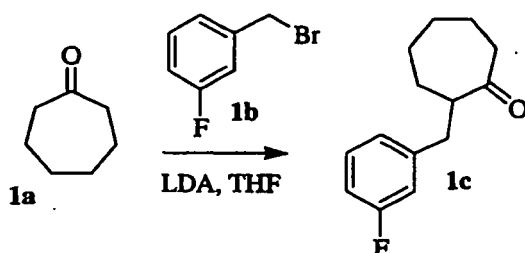


- 15 Una solución del Compuesto C7 (opcionalmente mezclado con TEA y similares) se añade a una solución del Compuesto B2 (en un disolvente tal como CH_2Cl_2 y similares) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita a t.a. durante un periodo de tiempo para proporcionar el Compuesto A12 después del tratamiento.

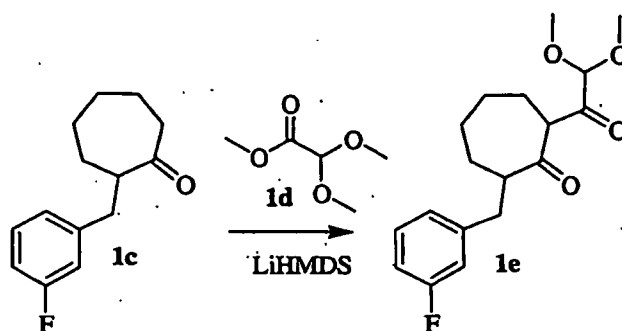
- 20 Los ejemplos sintéticos que se indican a continuación en el presente documento describen más completamente la preparación de compuestos particulares incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

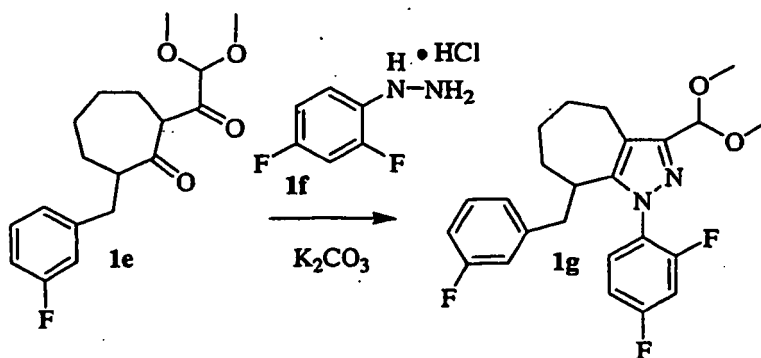
Piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico (Comp. 123)



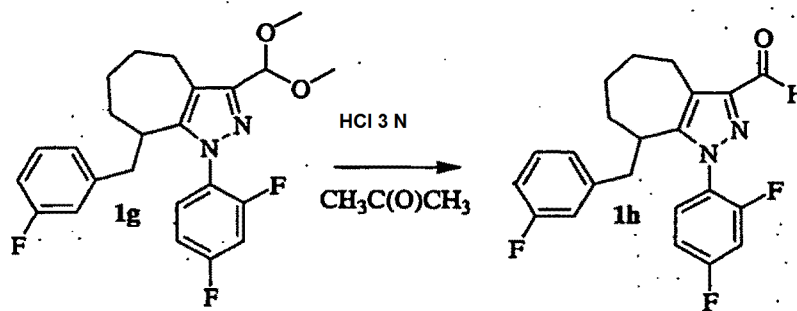
5 Se añadió gota a gota la cicloheptanona del Compuesto **1a** (3,0 g, 26,8 mmol) en THF (5 ml) a una solución de LDA (17,6 ml, 31,7 mmol) en THF anhidro (50 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 60 min y después se añadió gota a gota 1-bromometil-3-fluoro-benceno del Compuesto **1b** (5,0 g, 26,5 mmol) en THF anhidro (10 ml). La mezcla se agitó durante 5 h, mientras se mantenía a t.a. La reacción se interrumpió con agua (5 ml), la fase orgánica se diluyó con EtOAc (100 ml), después se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, después se filtró y se concentró al vacío, produciendo un aceite en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 3% en hexano, proporcionando 2-(3-fluoro-bencil)-cicloheptanona del Compuesto **1c** (4,72 g, 80%).



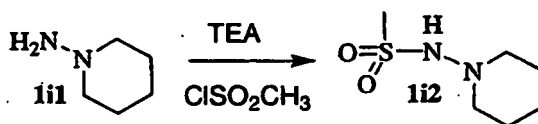
10 Se añadió gota a gota una solución del Compuesto **1c** (2,94 g, 13,9 mmol) en THF (5 ml) a una solución 1 M de LiHMDS (22,2 ml, 22,2 mmol) en THF anhidro (25 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 60 min y después se añadió gota a gota una solución de éster metílico del ácido dimetoxi-acético del Compuesto **1d** (1,8 g, 13,4 mmol) en THF anhidro (5 ml). La mezcla se agitó durante 15 h, mientras se mantenía a t.a. La reacción se interrumpió con agua (5 ml) y se diluyó con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro, después se filtró y se concentró al vacío, produciendo un aceite en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 10% en hexano, proporcionando 2-(2,2-dimetoxi-acetil)-7-(3-fluoro-bencil)-cicloheptanona del Compuesto **1e** (2,80 g, 65%).



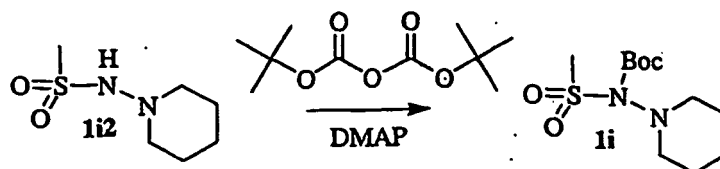
20 Se añadieron K_2CO_3 (1,65 g, 12,0 mmol) y clorhidrato de (2,4-difluoro-fenil)-hidrazina del Compuesto **1f** (1,80 g, 10 mmol) a una solución del Compuesto **1e** (3,2 g, 10,0 mmol) en MeOH (50 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó durante una noche, mientras se calentaba a t.a. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y la fase orgánica se diluyó con EtOAc (200 ml), después se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, después se filtró y se concentró al vacío, produciendo un aceite en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 20% en hexano, proporcionando 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-dimetoximetil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol del Compuesto **1g** (3,01 g, 70%) en forma de un aceite incoloro.



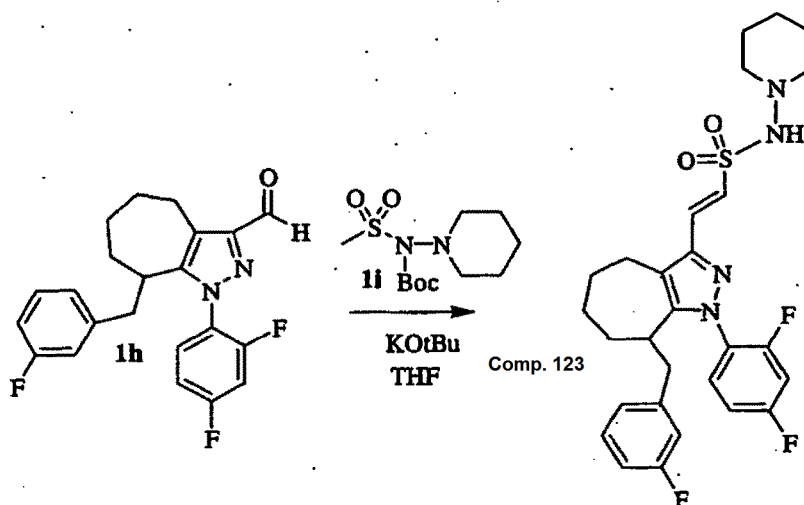
- 5 Se añadió HCl 3 N (8 ml) a una solución del Compuesto **1 g** (1,66 g, 4,9 mmol) en acetona (50 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 4 h, mientras se mantenía a t.a. La reacción se interrumpió con agua (20 ml), se neutralizó a pH 7 con K₂CO₃ y se diluyó con DCM (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con sulfato sódico anhidro, después se filtró y se concentró al vacío, produciendo 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbaldehído del Compuesto **1 h** (1,79 g, 95%) en forma de un aceite incoloro.



- 10 Se añadieron TEA (2,43 ml, 17,46 mmol) y cloruro de metanosulfonylo (2,0 g, 17,46 mmol) a una solución de piperidin-1-ilamina del Compuesto **1i1** (1,75 g, 17,46 mmol) a 0 °C, en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 3 h, mientras se mantenía a t.a. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y la fase orgánica se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con agua y salmuera, se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, después se filtró y se concentró al vacío, produciendo N-piperidin-1-il-metanosulfonamida del Compuesto **1i2** en forma de un aceite.



- 15 Se añadieron éster di-terc-butílico del ácido carbónico (4,57 g, 20,95 mmol) y DMAP (8 mg) a una solución del Compuesto **1i2** en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante una noche, mientras se calentaba a t.a. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NaHCO₃ (10, ml). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío, produciendo un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 10% en Hexano, proporcionando éster t-butílico del ácido (metilsulfonyl)1-piperidinil-carbámico del Compuesto **1i** (3,89 g, 80%) en forma de un aceite incoloro.
- 20



Se añadió gota a gota una solución 1 M de terc-butóxido potásico en THF (0,75 ml, 0,75 mmol) a una solución del Compuesto **1i** (0,070 g, 0,250 mmol) en THF anhidro (5 ml) a -78 °C en una atmósfera de N₂. Después de 45 min, se añadió gota a gota una solución del Compuesto **1h** (0,096 g, 0,250 mmol) en THF (3 ml). La mezcla se hizo reaccionar durante 15 h, mientras se mantenía a t.a. La reacción se interrumpió con agua (5 ml) y se diluyó con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro, después filtró y se concentró al vacío, produciendo un aceite en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 20% en hexano, proporcionando el Compuesto **123** (0,10 g, 75%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,53 (d, J =15,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J =15,3 Hz, 1H), 6,92-6,62 (m, 7H), 5,26 (s, 1H), 3,01-2,59 (m, 9H), 2,10-1,25 (m, 12H).

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

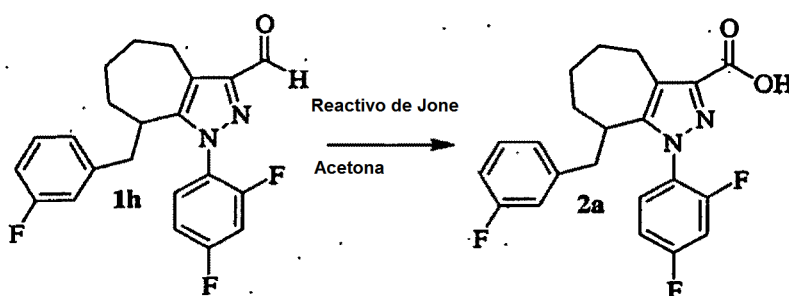
Comp.	Nombre	EM
3	[(1S)-1-feniletíl]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico	616,2
75	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico	534,2
93	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico	566,2
94	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico	572,3
96	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico	454,2
101	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico	468,1
104	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico	468
107	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico	566
108	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico	454
122	piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,	545
124	piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,	447
125	morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,	449
126	morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,	449
127	morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,	547
128	piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,	447

(cont.)

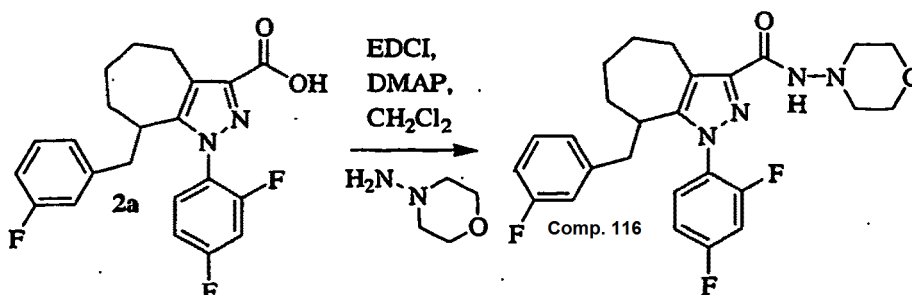
Comp.	Nombre	EM
160	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico	470,1
232	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[(8R*)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico	454
233	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[(8S*)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico	454
235	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)2-[8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,	454
236	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E,8E)-2-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,	468
237	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E,8E)-2-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico	468

Ejemplo 2

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



10 Se añadió reactivo de Jone (5,75 ml, 8,6 mmol) a una solución de 1-(2,4-difluorofenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbaldehído del Compuesto **1h** (1,65 g, 4,31 mmol) en acetona (20 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La suspensión resultante se agitó durante una noche, mientras se calentaba a t.a., después se filtró a través de una capa de celite, proporcionando ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico del Compuesto **2a** en forma de un sólido.



15 Se añadieron EDCI (0,19 g, 0,99 mmol), DMAP (8 mg) y morfolin-4-ilamina (0,035 g, 0,33 mmol) a una solución del Compuesto **2a** (0,13 g, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 6 h, mientras se mantenía a t.a. La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 15% en hexano, proporcionando el Compuesto **116** (0,10 g, 65%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,6 (s, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,93-6,38 (m, 5H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 4H), 2,96-2,90 (m, 6H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,09-1,91 (m, 4H), 1,80-1,62 (m, 1H), 1,49-1,36(m, 1H).

20 Siguiendo las etapas pertinentes en el procedimiento del Ejemplo 2 y sustituyendo los materiales de partida, reactivos y disolventes apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

ES 2 375 213 T3

Comp.	Nombre	EM
1	(1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-8-(4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	514
2	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	522,3
4	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	522,3
5	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	490
6	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	492,3
7	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	490,2
8	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	490,2
9	(hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-il)-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	506,2
10	(1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	548,3
11	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	522,3
12	adamantan-2-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	520,4
13	adamantan-2-ilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	520,3
14	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	586,2
15	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	586,2
16	adamantan-2-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	522,3
17	adamantan-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	582,2
18	adamantan-1-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	582
19	adamantan-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	520,3
20	adamantan-1-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	520,2
21	adamantan-1-ilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	520,2
22	adamantan-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	584,1
23	ciclobutilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	440,2
24	ciclobutilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	502
25	ciclobutilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	502
26	4-trifluorometil-bencilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	609
27	piperidin-1-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556,2 (M+Na)
28	piperidin-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	533
29	ciclobutilamida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	484,2
30	ciclobutilamida del ácido 1,8-bis-(4-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	483,1
31	ciclopropilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	426,1
32	ciclopropilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	426,1

ES 2 375 213 T3

(cont.)

Comp.	Nombre	EM
33	ciclopropilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	426,1
34	ciclopropilamida del ácido 1,8-bis-(4-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	492,1 (M+Na)
35	ciclopropilamida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	470,1
36	ciclobutilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	440,2
37	ciclobutilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	440,2
38	ciclopropilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	488,1
39	ciclobutilamida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	372,1
40	[(2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	454,2
41	ciclobutilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	486,1
42	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	568,2
43	ciclobutilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	424,2
44	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	506,2
45	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	474,3
46	éster terc-butílico del ácido 4-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico	553,3
47	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1] hept-2-il]-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	482
48	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	450
49	ciclopropilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	410,2
50	piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	453,3
51	ciclohexilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	452,2
52	ciclopentilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	438,3
53	bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	460,2
54	[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona	515,2
55	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	490,2
56	ciclopropilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	410,2
57	ciclobutilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	424,2
58	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	506,2
59	ciclopentilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	438,3
60	[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona	515,2
61	bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	460,2
62	piperidin-1-ilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	453,1
63	éster metílico del ácido (2S)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	550,3

		(cont.)	
Comp.	Nombre		EM
64	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido	1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-	474,2
	cicloheptapirazol-3-carboxílico		
65	4-trifluorometil-bencilamida del ácido	1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-	528,2
	cicloheptapirazol-3-carboxílico		
66	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido	(8R)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-	490,4
	hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico		
67	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido	(8S)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-	490,2
	hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico		
68	piperidin-1-ilamida del ácido	1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-	429
	carboxílico		
69	3-trifluorometil-bencilamida del ácido	1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-	504
	3-carboxílico		
70	ciclobutilamida del ácido	1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-	486,1
	cicloheptapirazol-3-carboxílico		
71	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido	1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-	568,2
	bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,		
72	éster metílico del ácido (2S)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-		612,2
	cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico		
73	éster metílico del ácido (2S)-2-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-		550,2
	cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico		
74	éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-		534,3
	cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico		
76	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido	8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-	554
	cicloheptapirazol-3-carboxílico		
77	éster metílico del ácido (2R)-2-[[8R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-		613,2
	hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico		
78	éster metílico del ácido (2R)-2-[[8S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-		613,2
	hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico		
79	éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-		596,2
	cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico		
80	éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-		611,2
	cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico		
81	éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-		632,1
	cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico		(M+Na)
82	éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-		548,3,
	cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico		
83	éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-		548,3
	cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico		
84	piperidin-1-ilamida del ácido	1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-	516,3
	cicloheptapirazol-3-carboxílico		
85	piperidin-1-ilamida del ácido	1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-	516,2
	cicloheptapirazol-3-carboxílico		
86	(2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido	1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-	428
	carboxílico		
87	éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-		526
	carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico		
88	éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-		534,1
	cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico		
89	morfolin-4-ilamida del ácido	1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-	455'
	cicloheptapirazol-3-carboxílico		
90	morfolin-4-ilamida del ácido	1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-	455,1
	cicloheptapirazol-3-carboxílico		
91	morfolin-4-ilamida del ácido	1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-	517,9
	cicloheptapirazol-3-carboxílico		
92	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido	1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-	536,2
	bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico		
95	éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-		578,3
	cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico		
97	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido	1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-	536,2
	bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico		
98	éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-		578,2
	cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico		
99	éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-		564
	hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico		

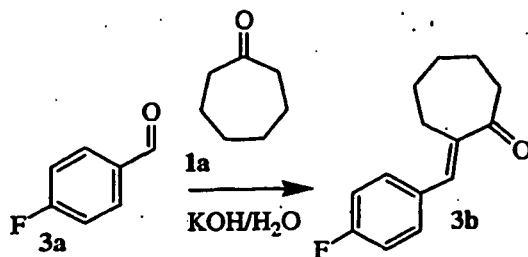
ES 2 375 213 T3

		(cont.)	
Comp.	Nombre		EM
100	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido	1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	532,5
102	éster metílico del ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico		626
103	éster metílico del ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico		628
105	éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico		536
106	éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico		536
109	éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico		614
110	éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico		566
111	éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico		566
112	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido	(8R)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	580
113	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido	(8S)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	580
114	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido	(8R)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	502
115	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido	(8S)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	502
117	morfolin-1-ilamida del ácido	8-(3-cloro-bencil)-4-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	533
118	[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-morfolin-4-il-metanona		470
119	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido	1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	532
120	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido	(8R)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	502
121	[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido	(8S)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	502
129	bencilamida del ácido	8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	378
130	bencilamida del ácido	8-(4-fluoro-bencil)-1-metanosulfonil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	456
158	[(1S)-1-hidroxi-metil-2-metil-propil]-amida del ácido	(8R)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556 (M+Na)
159	[(1S)-1-hidroxi-metil-2-metil-propil]-amida del ácido	(8S)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556 (M+Na)
161	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido	(8R)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	570
162	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido	(8S)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	570
163	[(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido	8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	582
164	[(1 S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido	8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	424
165	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido	8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	424
166	[(1S)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido	8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	438,1
167	bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido	8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	438,1
168	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido	1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	520,2
169	[(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido	1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	538
172	[(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido	1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	538
173	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido	1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	504,1

Comp.	Nombre	(cont.)	EM
174	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido	1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-	474,1
	cicloheptapirazol-3-carboxílico		
175	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido	8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-	554,1
	hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico		
176	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido	8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-	570
	1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico		
177	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido	8-(3-cloro-bencil)-1-(7-cloro-quinolin-4-il)-1,4,5,6,7,8-	569
	hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico		
178	[(1R)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido	8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-	588,2
	1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico		
179	[(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido	8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-	590,1
	1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico		
186	[(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido	8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-	584,1
	1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico		
187	[(1R)-1-bencil-2-cloro-etil]-amida del ácido	8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-	602
	1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico		
218	éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-8-(4-metil-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-		544
	cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico		
228	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido	(8S)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-	424
	cicloheptapirazol-3-carboxílico		
229	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido	(8R)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-	424
	cicloheptapirazol-3-carboxílico		
230	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido	(8R)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-	424
	cicloheptapirazol-3-carboxílico		
231	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido	(8S)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-	424
	cicloheptapirazol-3-carboxílico		

Ejemplo 3

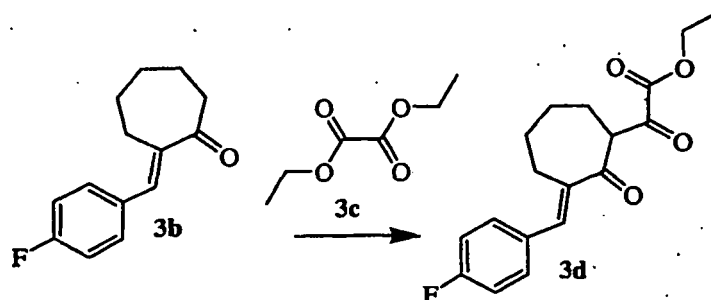
[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico (Comp. 146)



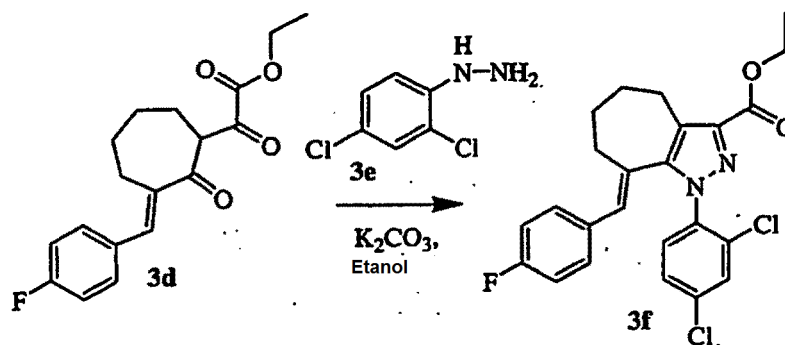
5

Se añadió una solución de KOH (0,25 g, 4,46 mmol) en agua (4,4 ml) a 4-fluoro-benzaldehído del Compuesto **3a** (1,07 ml, 10 mmol) y la suspensión se calentó a 65 °C. Se añadió gota a gota cicloheptanona del Compuesto **1a** (1,18 ml, 10 mmol) durante un periodo de 15 min. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N (26 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró. El residuo de color amarillo resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice (usando con EtOAc al 6%/Hexano), dando 2-(4-fluoro-bencilideno)-cicloheptanona del Compuesto **3b** (1,1 g, 50,4%).

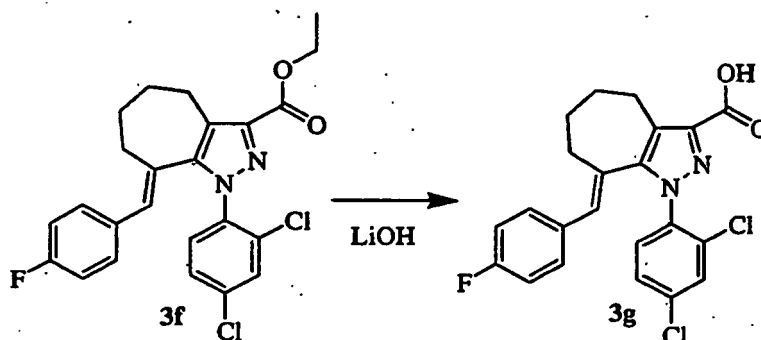
10



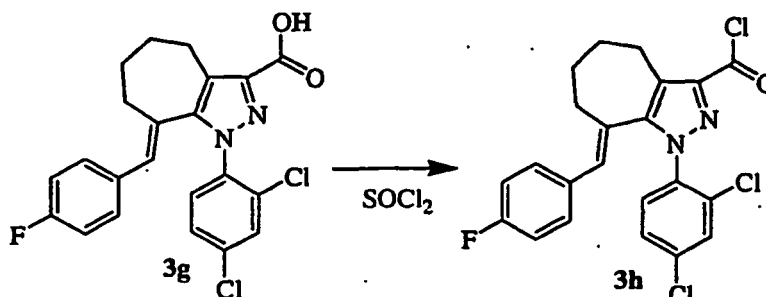
- 5 Se añadió gota a gota una solución del Compuesto **3b** (1,1 g, 5,04 mmol) en THF (5 ml) a una solución de LHMDs (5,04 ml, solución 1 M en THF) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. Se añadió gota a gota éster dietílico del ácido oxálico del Compuesto **3c** (0,68 ml, 5,04 mmol) y la mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. La mezcla se dejó calentar gradualmente a t.a. y se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (150 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (1 x) y agua (2 x), se secó sobre sulfato sódico, después se filtró y se concentró, dando éster etílico del ácido [3-(4-fluoro-bencilideno)-2-oxo-cicloheptil]-oxo-acético del Compuesto **3d** en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



- 10 Se añadieron K_2CO_3 (1,39 g, 10,08 mmol) y (2,4-dicloro-fenil)-hidrazina del Compuesto **3e** (0,89 g, 5,04 mmol) a una suspensión del Compuesto **3d** (5,04 mmol) en etanol (30 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche, después se filtró y se lavó con etanol (20 ml). El filtrado se concentró y se purificó sobre columna de gel de sílice (usando EtOAc al 20%/Hexano), dando éster etílico del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico (0,8 g, 34,5%, durante 2 etapas).

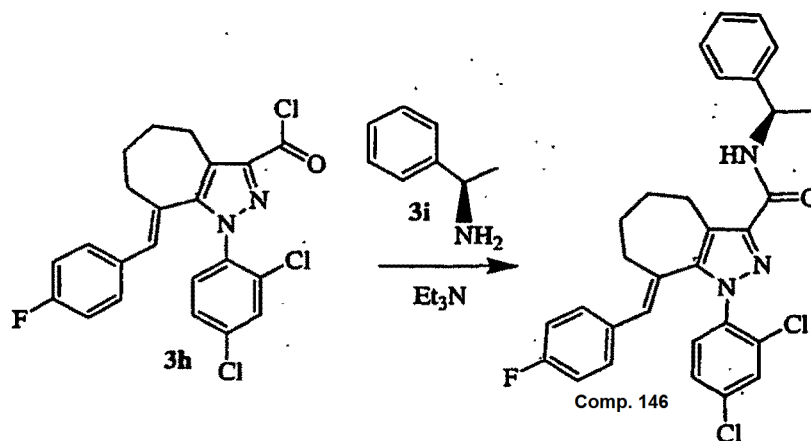


- 15 El Compuesto **3f** (0,8 g, 1,74 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (18 ml) y etanol (2 ml) y después se añadió LiOH acuoso (0,25 g, 10,4 mmol en 6 ml de agua). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche, después se concentró y se acidificó con HCl 1 N (50 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, después se filtró y se concentró, dando ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico del Compuesto **3g** (0,73 g, 98%) en forma de un sólido de color amarillo.



Se añadió SOCl_2 (0,99 ml, 13,5 mmol) a una solución del Compuesto **3g** (0,73 g, 1,69 mmol) en DCM (5 ml). La

mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y después se concentró a alto vacío, dando cloruro de 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonilo del Compuesto **3h** (0,70 g, 92%) en forma de un sólido de color amarillo.



5

Una mezcla de (R)-(+)- α -metil bencilamina del Compuesto **3i** (0,065 g, 0,54 mmol) y Et_3N (0,15 ml), 1,08 mmol se añadieron a una solución del Compuesto **3h** (0,12 g, 0,27 mmol) y se recogió en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, después se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1 N. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, después se filtró y se concentró. El residuo de color amarillo resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice (usando EtOAc al 20%/Hexano), dando el Compuesto **146** (0,12 g, 84%) en forma de un polvo amarillo pálido. EM m/z 534 (M+H+).

10

Siguiendo las etapas pertinentes en el procedimiento del Ejemplo 3 y sustituyendo los materiales de partida, reactivos y disolventes apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

Comp.	Nombre	EM
131	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	550
132	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556
133	piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	529
134	morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	531
135	4-sulfamoil-bencilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	615
136	(8E)-N-[8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-bencenosulfonamida	586
137	[1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	584
138	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556
139	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	550
140	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	412
141	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	406
142	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	406
143	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	412
144	piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	385
145	morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	387

(cont.)

Comp.	Nombre	EM
146	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	534
147	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	540
148	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	540
149	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	534
150	piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	513
151	morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	515
152	piridin-2-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	523
153	piridin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	523
154	(4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	601
155	(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	537
156	(piridin-4-ilmetil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	537
157	(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	551
170	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	483
171	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	483
180	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	489
181	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	489
182	piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	462
183	morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-1-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	462
184	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	561
185	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	567
188	(8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona	561
189	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	522
190	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	516
191	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	516
192	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	522
193	piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	495
194	morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	497
195	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	550
196	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556
197	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	556
198	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	550

(cont.)

Comp.	Nombre	EM
199	piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	529
200	morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	531
201	(8E)-[8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-morfolin-4-il-metanona	516
202	[(1R)-1-fenil-propil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	548
203	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	550
204	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	550
205	(1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	548
206	(8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[2,2]bipiridinil-1-il)-metanona	575
207	(1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	546
208	[(1S,2R)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	562
209	(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	560
210	(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	533
211	(1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	560
212	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	546
213	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	546
214	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	552
215	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	562
216	(1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	558
217	piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	525
219	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	488
220	[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	552
221	[(1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	526
222	(1-piridin-1-il-etil)-amida del ácido (8E)-2-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	547
223	(8E)-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona	370
224	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	535
225	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	535
226	(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	551
227	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	547
234	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	422
238	éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	482
239	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	422
240	éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	482

(cont.)

Comp.	Nombre	EM
241	éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	480
242	[[1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	420
243	(8E)-[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-imidazol-1-il-metanona	351
244	[1-hidroximetil-2-(4-hidroxifenil)-etil]-amida del ácido (8E)-(2S)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	450
245	éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	482
246	[1-hidroximetil-2-(4-hidroxifenil)-etil]-amida del ácido (8E)-(2S)-8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico	452
247	éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	482
248	éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	480

Pueden prepararse compuestos adicionales de acuerdo con los siguientes procedimientos sintéticos de la presente invención por un experto en la técnica, diferentes únicamente en los posibles materiales de partida, reactivos y condiciones usadas en los presentes procedimientos.

5 Ejemplo Biológicos

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

Ejemplo 1

10 Ensayo de Unión de 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 CB-1 de PcDNA3 (humano) o CB-2 de PcDNA3 (humano). Las células se cultivaron en matraces de cultivo celular T-180 en condiciones de cultivo celular convencionales a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5%. Las células se recogieron mediante tratamiento con tripsina y se homogeneizaron en un tampón de homogeneización (Tris 10 mM, MgCl₂ 0,2 mM, KCl 5 mM, con inhibidores de proteasa aprotinina, leupeptina, pepstatina A y bacitracina) y se centrifugaron (2000 g). Después, el sobrenadante se centrifugó en sacarosa 2 M (31.300 g) para producir un sedimento de membrana semipurificado. El sedimento se resuspendió en homogeneización y se almacenó a -80 °C.

El día del ensayo, el sedimento se descongeló en 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 sin ácidos grasos, pH 7,5). El sedimento de membrana diluido se añadió con tampón, un compuesto de ensayo o vehículo convencional y el radioligando [³H]-CP-55,940 (0,2 nM) a los pocillos de una placa de polipropileno de 96 pocillos. La unión inespecífica se midió en pocillos que contenían WIN 55,212 (10 μM). La placa se cubrió y se incubó durante 90 minutos a 30 °C. El contenido después se aspiró en una placa inferior de filtro Packard Unifilter GF/C humedecida previamente con polietilenimina 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 representaban la unión se cuantificaron en un contador de centelleo TopCount.

Resultados de Unión a Receptor CB1 y CB2

Para los compuestos ensayados, se obtuvo un valor de unión de CI₅₀ a partir de los estudios de porcentaje de inhibición en los que se usaron diversas concentraciones de ensayo. El valor de unión se calculó mediante regresión lineal.

Para los compuestos sin un valor de unión de CI₅₀, el porcentaje de inhibición (%) se obtuvo a una concentración de ensayo de ⁽¹⁾ 1 μM, ⁽²⁾ 0,2 μM, ⁽³⁾ 0,0001 μM, ⁽⁴⁾ 0,0003 μM, ⁽⁵⁾ el valor mostrado es un porcentaje de inhibición medio, ⁽⁶⁾ 2 μM, ⁽⁷⁾ 0,015 μM, ⁽⁸⁾ 0,25 μM, ⁽⁹⁾ 0,003 μM, ⁽¹⁰⁾ 0,5 μM, ⁽¹¹⁾ 0,002 μM, ⁽¹²⁾ 0,008 μM o ⁽¹³⁾ 0,0125 μM.

ES 2 375 213 T3

Tabla 1

Cl₅₀ de unión al receptor cannabinoide CB1 (μM)

Cl ₅₀ de Comp	Comp	Cl ₅₀	Comp	Cl ₅₀	
	68	⁽⁸⁾ 0%	157	0,1, ⁽²⁾ 68%	
	69	⁽⁸⁾ 23%	158	⁽²⁾ 14%	
	70	⁽⁵⁾ 37%	159	⁽²⁾ 40%	
	71	⁽⁵⁾ 43%	160	⁽²⁾ 2%	
	72	⁽⁵⁾ 38%	161	⁽²⁾ 35%	
	73	⁽⁵⁾ 24%	162	⁽²⁾ 16%	
	74	⁽⁵⁾ 1%	163	⁽²⁾ 44%	
	75	0,2, ⁽⁵⁾ 77%	164	⁽²⁾ 26%	
	76	⁽⁵⁾ 44%	165	⁽²⁾ 79%	
	77	51%, ⁽⁵⁾ 57%, ⁽¹⁾ 44%	166	⁽²⁾ 24%	
	78	0,4, ⁽⁵⁾ 59%	167	⁽²⁾ 57%	
	79	⁽⁵⁾ 37%	168	⁽²⁾ 18%	
	80	0,7, ⁽⁵⁾ 51%	169	⁽²⁾ 24%	
1	0,2	⁽⁵⁾ 42%	170	⁽²⁾ 29%	
	82	1, ⁽⁵⁾ 46%	171	⁽²⁾ 2%	
	83	0,1, ⁽⁵⁾ 90%	172	⁽²⁾ 64%	
	84	0,7, ⁽⁵⁾ 67%	173	⁽²⁾ 32%	
	85	⁽⁵⁾ 39%	174	⁽²⁾ 0%	
	86	⁽⁸⁾ 0%	175	⁽²⁾ 30%	
	87	⁽⁸⁾ 4%	176	⁽²⁾ 4%	
	88	⁽¹⁾ 2%	177	⁽²⁾ 4%	
	89	⁽¹⁾ 11%	178	⁽²⁾ 29%	
2	⁽¹⁾ 21%	⁽¹⁾ 1%	179	⁽²⁾ 0%,	
3	1,3, ⁽¹⁾ 60%	91	0,3, ⁽¹⁾ 68%	180	⁽²⁾ 40%
4	⁽¹⁾ 51%	92	0,1, ⁽¹⁾ 86%	181	⁽²⁾ 32%
5	⁽¹⁾ 22%	93	0,4, ⁽¹⁾ 70%	182	⁽²⁾ 21%
6	⁽¹⁾ 26%	94	⁽¹⁾ 38%	183	⁽²⁾ 0%
7	1,1, ⁽¹⁾ 68%	95	⁽¹⁾ 36%	184	0,05, ⁽²⁾ 78%
8	⁽¹⁾ 30%	96	⁽¹⁾ 0%	185	0,03, ⁽²⁾ 75%
9	⁽¹⁾ 18%	97	⁽¹⁾ 38%	186	⁽²⁾ 12%
10	⁽¹⁾ 0%	98	⁽¹⁾ 51%	187	⁽²⁾ 12%
11	⁽¹⁾ 17%	99	⁽¹⁾ 17%	188	0,1, ⁽²⁾ 64%
12	⁽¹⁾ 36%	100	⁽¹⁾ 31%	189	0,05, ⁽²⁾ 78%
13	⁽¹⁾ 0%	101	⁽¹⁾ 28%	190	0,08, ⁽²⁾ 76%
14	⁽¹⁾ 29%	102	0,6, ⁽¹⁾ 77%, ⁽¹⁰⁾ 55%	191	⁽²⁾ 47%
15	⁽¹⁾ 58%	103	0,3, ⁽¹⁾ 76%, ⁽¹⁰⁾ 56%	192	⁽²⁾ 45%
16	⁽¹⁾ 21%	104	⁽¹⁾ 19%	193	⁽²⁾ 43%
17	⁽¹⁾ 37%	105	⁽¹⁾ 2%	194	⁽²⁾ 19%
18	⁽¹⁾ 3%	106	⁽¹⁾ 45%	195	⁽²⁾ 63%
19	⁽¹⁾ 18%	107	0,3, ⁽¹⁾ 72%, ⁽¹⁰⁾ 59%	196	⁽²⁾ 67%
20	⁽¹⁾ 4%	108	44%, ⁽¹⁾ 55%, ⁽¹⁰⁾ 33%	197	0,03, ⁽²⁾ 83%
21	⁽¹⁾ 32%	109	0,3, ⁽¹⁾ 72%, ⁽¹⁰⁾ 60%	198	0,02, ⁽²⁾ 87%
22	⁽¹⁾ 58%	110	56%, ⁽¹⁾ 63%, ⁽¹⁰⁾ 48%	199	⁽²⁾ 30%
23	⁽¹⁾ 0%	111	54%, ⁽¹⁾ 62%, ⁽¹⁰⁾ 45%	200	⁽²⁾ 15%
24	⁽¹⁾ 28%	112	⁽¹⁾ 49%	201	⁽²⁾ 11%
25	51%, ⁽¹⁾ 71%, ⁽¹⁰⁾ 30%	113	53%, ⁽¹⁾ 62%, ⁽¹⁰⁾ 44%	202	0,01, ⁽²⁾ 91%
26	63%, ⁽¹⁾ 70%, ⁽⁶⁾ 55%	114	⁽¹⁾ 17%	203	⁽²⁾ 37%
27	⁽¹⁾ 0%	115	0,5, ⁽¹⁾ 79%, ⁽¹⁰⁾ 67%	204	0,03, ⁽²⁾ 88%
28	0,1, ⁽¹⁾ 65%	116	⁽¹⁾ 14%	205	0,02, ⁽²⁾ 93%
29	⁽¹⁾ 13%	117	⁽¹⁾ 44%	206	0,08, ⁽²⁾ 73%
30	⁽¹⁾ 28%	118	⁽¹⁾ 4%	207	0,02, ⁽²⁾ 90%
31	⁽¹⁾ 0%	119	⁽¹⁾ 39%	208	0,07, ⁽²⁾ 76%
32	⁽¹⁾ 0%	120	⁽¹⁾ 9%	209	0,03, ⁽²⁾ 88%
33	⁽¹⁾ 0%	121	0,4, ⁽¹⁾ 80%, ⁽¹⁰⁾ 70%	210	0,04, ⁽²⁾ 76%
34	⁽¹⁾ 0%	122	⁽¹⁾ 0%	211	0,007, ⁽²⁾ 92%
35	⁽¹⁾ 22%	123	⁽¹⁾ 47	212	0,06, ⁽²⁾ 94%
36	⁽¹⁾ 25%	124	⁽¹⁾ 14%	213	0,06, ⁽²⁾ 71%

ES 2 375 213 T3

CI ₅₀ de Comp		Comp	CI ₅₀	Comp	CI ₅₀
37	⁽¹⁾ 15%	125	⁽¹⁾ 0%	214	0,007, ⁽²⁾ 95%
38	⁽¹⁾ 39%	126	⁽¹⁾ 0%	215	0,01, ⁽²⁾ 88%
39	⁽¹⁾ 0%	127	⁽¹⁾ 36%	216	0,009, ⁽²⁾ 91%
40	0,07, ⁽¹⁾ 84%	128	⁽¹⁾ 0%	217	0,06, ⁽²⁾ 75%
41	0,5, ⁽¹⁾ 68%	129	94%, ⁽⁸⁾ 100%, ⁽¹²⁾ 90%, ⁽¹¹⁾ 92%	222	0,03, ⁽²⁾ 48%
42	0,3, ⁽¹⁾ 65%	130	0,06, ⁽⁸⁾ 84%	223	⁽²⁾ 40%
43	⁽¹⁾ 14%	131	0,006, ⁽⁸⁾ 93%, ⁽⁷⁾ 53%	224	0,008, ⁽²⁾ 87%
44	0,2, ⁽¹⁾ 82%	132	0,005, ⁽⁸⁾ 94%, ⁽⁷⁾ 64%	225	0,005, 0,006, 0,007, ⁽²⁾ 90%, ⁽²⁾ 89%, ⁽⁵⁾ 96%
45	0,7, ⁽¹⁾ 54%	133	0,1, ⁽⁸⁾ 66%	226	0,04, ⁽²⁾ 72%
46	⁽¹⁾ 45%	134	⁽⁸⁾ 58%	227	0,009, ⁽²⁾ 90%
47	0,1, ⁽¹⁾ 91%	135	0,05, ⁽⁸⁾ 65%	228	⁽²⁾ 0%
48	0,3, ⁽¹⁾ 63%	136	⁽⁸⁾ 39%	229	0,06, ⁽²⁾ 73%
49	⁽¹⁾ 33%	137	0,01, ⁽⁸⁾ 77%, ⁽⁷⁾ 57%	230	0,3
50	⁽¹⁾ 32%	138	0,03, ⁽²⁾ 71%	231	0,3
51	⁽¹⁾ 36%	139	0,05, ⁽²⁾ 72%	232	0,3, ⁽²⁾ 0%
52	⁽¹⁾ 26%	140	0,006, ⁽²⁾ 97%	233	⁽²⁾ 0%
53	⁽¹⁾ 33%	141	0,006, ⁽²⁾ 95%	234	0,02, ⁽²⁾ 87%
54	⁽¹⁾ 18%	142	0,01, ⁽²⁾ 83%	235	⁽²⁾ 0%
55	⁽¹⁾ 50%	143	0,002, 77%, ⁽²⁾ 99%, ⁽¹¹⁾ 55%	236	⁽²⁾ 0%
56	⁽¹⁾ 0%	144	0,03, ⁽²⁾ 69%	237	0,3, ⁽²⁾ 0%
		145	⁽²⁾ 54%	238	0,03, ⁽²⁾ 85%
57	⁽¹⁾ 35%	146	0,008, 0,01, ⁽²⁾ 93%, ⁽²⁾ 94%	239	0,03, ⁽²⁾ 80%
58	0,2, ⁽¹⁾ 75%	147	0,007, ⁽²⁾ 94%	240	0,2, ⁽²⁾ 35%
59	⁽¹⁾ 27%	148	0,08, ⁽²⁾ 69%	241	0,2, ⁽²⁾ 33%
60	⁽¹⁾ 38%	149	0,1, ⁽²⁾ 66%	242	0,01, ⁽²⁾ 80%
61	⁽¹⁾ 36%	150	0,1, ⁽²⁾ 65%	243	⁽²⁾ 0%
62	⁽¹⁾ 5%	151	⁽²⁾ 51%	244	0,1, ⁽²⁾ 68%
63	⁽¹⁾ 29%	152	47%, ⁽²⁾ 66%, ⁽¹³⁾ 28%	245	0,006, ⁽²⁾ 68%
64	⁽¹⁾ 51%	153	⁽²⁾ 44%	246	⁽²⁾ 0%
65	⁽¹⁾ 29%	154	⁽²⁾ 33%	247	0,002, ⁽²⁾ 91%
66	⁽¹⁾ 16%	155	0,07, ⁽²⁾ 72%	248	0,007, ⁽²⁾ 89%
67	⁽¹⁾ 44%	156	⁽²⁾ 50%		

Tabla 2

CI₅₀ de Unión al Receptor Cannabinoide CB2 (µM)

Comp	CI ₅₀	Comp	CI ₅₀	Comp	CI ₅₀
		69	⁽⁸⁾ 12%	158	⁽²⁾ 0%
		70	3%	159	⁽²⁾ 3%
		71	32%	160	⁽²⁾ 75%
		72	10%	161	⁽²⁾ 3%
		73	8%	162	⁽²⁾ 5%
		74	10%	163	⁽²⁾ 7%
		75	27%	164	⁽²⁾ 94%
		76	38%	165	⁽²⁾ 98%
		77	28%	166	⁽²⁾ 75%
		78	23%	167	⁽²⁾ 97%
		79	29%	168	⁽²⁾ 11%
		80	23%	169	⁽²⁾ 14%
		81	28%	170	⁽²⁾ 27%
1	0,3	82	0,06, ⁽⁵⁾ 88%	171	⁽²⁾ 38%

ES 2 375 213 T3

Comp	Cl ₅₀	Comp	Cl ₅₀	Comp	Cl ₅₀
		83	0,01, ⁽⁵⁾ 98%	172	⁽²⁾ 41%
		84	11%	173	⁽²⁾ 19%
		85	5%	174	⁽²⁾ 33%
		86	⁽⁸⁾ 22%	175	⁽²⁾ 36%
		87	⁽⁸⁾ 0%	176	⁽²⁾ 43%
		88	32%	177	⁽²⁾ 27%
		89	0%	178	⁽²⁾ 29%
		90	2%	179	⁽²⁾ 29%
2	53%	91	0%	180	⁽²⁾ 86%
3	26%	92	0,2, ⁽¹⁾ 82%	181	⁽²⁾ 57%
4	36%	93	58%	182	⁽²⁾ 31%
5	34%	94	1%	183	⁽²⁾ 14%
6	4%	95	35%	184	⁽²⁾ 27%
7	12%	96	72%, ⁽¹⁾ 94%, ⁽¹⁾ 50%	185	⁽²⁾ 56%
8	5%	97	0,3, ⁽¹⁾ 71%	186	⁽²⁾ 58%
9	4%	98	43%	187	⁽²⁾ 23%
10	8%	99	24%	188	⁽²⁾ 36%
11	21%	100	9%	189	⁽²⁾ 17%
12	31%	101	0,04, ⁽¹⁾ 97%	190	⁽²⁾ 12%
13	14%	102	59%	191	⁽²⁾ 7%
14	7%	103	57%	192	⁽²⁾ 7%
15	54%	104	93%	193	⁽²⁾ 16%
16	68%	105	82%	194	⁽²⁾ 10%
17	11%	106	95%	195	⁽²⁾ 37%
18	23%	107	64%	196	⁽²⁾ 49%
19	51%	108	100%	197	⁽²⁾ 67%
20	28%	109	48%	198	⁽²⁾ 68%
21	26%	110	59%	199	⁽²⁾ 30%
22	25%	111	65%	200	⁽²⁾ 6%
23	24%	112	16%	201	⁽²⁾ 0%
24	0%	113	28%	202	⁽²⁾ 9%
25	19%	114	47%	203	⁽²⁾ 30%
26	29%, ⁽¹⁾ 35%, ⁽⁶⁾ 22%	115	99%	204	⁽²⁾ 34%
27	0%	116	24%	205	⁽²⁾ 27%
28	11%	117	22%	206	⁽²⁾ 22%
29	18%	118	31%	207	⁽²⁾ 1%
30	0,6, ⁽¹⁾ 65%	119	38%	208	⁽²⁾ 31%
31	35%	120	16%	209	⁽²⁾ 8%
32	0%	121	95%	210	⁽²⁾ 49%
33	0%	122	0%	211	⁽²⁾ 37%
34	0%	123	14%	212	⁽²⁾ 42%
35	36%	124	47%	213	⁽²⁾ 19%
36	0%	125	30%	214	⁽²⁾ 43%
37	10%	126	65%	215	⁽²⁾ 24%
38	0%	127	0%	216	⁽²⁾ 33%
39	30%	128	0%	217	⁽²⁾ 52%
40	75%, ⁽¹⁾ 84%, ⁽⁷⁾ 65%	129	⁽⁸⁾ 86%	221	⁽²⁾ 24%
41	46%	130	⁽⁸⁾ 98%	222	⁽²⁾ 41%

Comp	CI ₅₀	Comp	CI ₅₀	Comp	CI ₅₀
42	0,3, ⁽¹⁾ 52%	131	⁽⁸⁾ 34%	223	⁽²⁾ 58%
43	42%	132	⁽⁸⁾ 42%	224	⁽²⁾ 4%
44	0,6, ⁽¹⁾ 75%	133	⁽⁸⁾ 29%	225	⁽¹⁾ 16%, ⁽²⁾ 6%, ⁽²⁾ 9%
45	42%	134	⁽⁸⁾ 28%	226	⁽²⁾ 48%
46	0%	135	⁽⁸⁾ 25%	227	⁽²⁾ 19%
47	0,03, 94%	136	⁽⁸⁾ 18%	228	⁽²⁾ 45%
48	42%	137	⁽⁸⁾ 0%	229	0,02, ⁽²⁾ 95%
49	9%	1138	⁽²⁾ 22%	230	0,04
50	31%	139	⁽²⁾ 30%	231	0,2
51	30%	140	⁽²⁾ 100%	232	0,06, ⁽²⁾ 81%
52	21%	141	⁽²⁾ 97%	233	⁽²⁾ 20%
53	52%	142	⁽²⁾ 98%	234	0,06, ⁽²⁾ 93%
54	41%	143	⁽²⁾ 100%	235	⁽²⁾ 41%
55	18%	144	⁽²⁾ 90%	236	⁽²⁾ 41%
56	42%	145	⁽²⁾ 68%	237	0,1, ⁽²⁾ 64%
57	29%	146	2,3, 3%, ⁽²⁾ 10%	238	0,01, ⁽²⁾ 93%
58	74%, ⁽¹⁾ 98%, ⁽⁷⁾ 65%	147	⁽²⁾ 23%	239	0,02, ⁽²⁾ 91%
59	60%	148	⁽²⁾ 39%	240	0,04, ⁽²⁾ 78%
60	38%	149	⁽²⁾ 4%	241	0,01, ⁽²⁾ 62%
61	71%	150	⁽²⁾ 3%	242	0,01, ⁽²⁾ 50%
62	5%	151	⁽²⁾ 15%	243	⁽²⁾ 0%
63	69%	152	⁽²⁾ 21%	244	0,02, ⁽²⁾ 78%
64	0,6, ⁽¹⁾ 70%	153	⁽²⁾ 0%	245	0,002, ⁽²⁾ 93%
65	52%	154	⁽²⁾ 7%	246	⁽²⁾ 15%
66	33%	155	⁽²⁾ 8%	247	0,01, ⁽²⁾ 96%
67	55%	156	⁽²⁾ 36%	248	0,03, ⁽²⁾ 96%
68	⁽⁸⁾ 27%	157	⁽²⁾ 5%		

Ejemplo 2

Ensayo Funcional Basado en Células para Determinar los Efectos del Agonista y Agonista Inverso de CB1 o CB2 Sobre la Actividad de Adenilato Ciclasa Intracelular

- 5 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; lo cual, a su vez, produce el mensajero de señal intracelular AMP cíclico (AMPc).

- 10 Inicialmente 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 una 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 la adenilato ciclasa.

Mediante el control de la actividad de la adenilato ciclasa intracelular, se puede determinar la capacidad de los compuestos de actuar como agonistas o agonistas inversos.

- 15 *Ensayo*

- 20 Se evaluaron compuestos de ensayo en células SK-N-MC que, mediante el uso de procedimientos de transfección convencionales, se transfectaron de manera estable con ADNc humano para receptor CB1 de pcDNA3-CRE β-gal y pcDNA3 (humano) o receptor CB2 de pcDNA3 (humano). Mediante la expresión de CRE β-gal, las células producían β-galactosidasa en respuesta a la activación del promotor CRE por el AMPc. Las células que expresan CRE β-gal y el receptor CB1 o CB2 humano producirán menos β-galactosidasa cuando se traten con un agonista de CB1/CB2 y producirán más β-galactosidasa cuando se traten con agonista inverso de CB 1/CB2.

Cultivo Celular

5 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 a las células un compuesto de ensayo en el medio (en el que el medio se complementó con L-glutamina 2 mM, piruvato de sodio 1 M, FBS bajo en ácidos grasos al 0,1% (suero fetal bovino) y antibióticos). Las placas se incubaron durante 30 minutos a 37 °C y las células de la placa se trataron posteriormente con forskolina durante un periodo de 4-6 horas, después se lavaron y se lisaron. La actividad de la β-galactosidasa se cuantificó usando reactivos de kits disponibles en el mercado (Promega Corp. Madison, WI) y un Lector de Placas Vmax (Molecular Devices, Inc).

Cambio Mediado por Receptor CB1 en Expresión de CRE β-gal

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

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

15 *Resultados de Receptor CB1*

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

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

20 Tabla 3

CE₅₀ de Agonista Inverso Funcional de Receptor CB1 (μM)

Comp	CE ₅₀	Comp	CE ₅₀	Comp	CE ₅₀
		111	0,09	157	0,04
		112	0,06	172	0,1
3	0,07	113	0,1	184	0,003
8	0,4	114	0,04	185	<0,003
25	1,2	117	0,3	188	0,01
26	0,6	118	0,1	189	0,01
28	0,05	120	0,1	190	0,009
41	0,1	122	0,06	197	0,003
42	0,3	123	2,9	202	0,009
45	1,1	124	3,4	204	0,003
48	0,3	128	2,7	205	0,009
55	0,4	131	<0,03	206	0,01
75	0,07	132	0,01	207	0,007
77	0,1	133	0,03	208	0,01
78	0,2	134	0,01	209	0,01
79	0,5	135	<0,03	210	0,02
80	0,06	136	0,03	211	0,02
81	0,3	137	0,03	212	0,02
84	0,1	138	0,1	213	0,01
85	0,3	146	0,02	214	0,03
91	0,07	147	0,03	215	0,01
92	0,09	148	0,2	216	0,05
93	0,05	149	0,06	217	0,02
94	0,2	150	0,02	222	0,03
99	0,2	151	0,06	224	0,004
102	0,07	152	0,2	225	0,001
104	0,1	155	0,03	226	0,003

Comp	CE ₅₀	Comp	CE ₅₀	Comp	CE ₅₀
110	0,1	156	0,09	227	0,002

Tabla 4

CE₅₀ de Agonista Funcional de Receptor CB1 (μM)

Comp	CE ₅₀	Comp	CE ₅₀	Comp	CE ₅₀
		83	1,7	165	0,03
		107	19,8	167	0,05
40	0,1	116	0,3	198	0,02
58	1,4	130	<0,03		

Tabla 5

Actividad Funcional de Receptor CB1

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

5

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

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

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

Resultados de Unión a Receptor CB2

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

El valor del 1% para el Compuesto 142 representa el cambio en la actividad funcional y se obtuvo a partir de un estudio en el que se usó una concentración de compuesto.

Ejemplo 3

20 *Tratamiento Agudo (Ratones Ob/Ob)*

Se ensaya el efecto de la administración de dosis única, aguda, de un compuesto de la invención en ratones ob/ob obesos hiperfágicos. A los animales se administra por vía oral (sonda) compuesto de ensayo o vehículo. Se supervisan el peso corporal, los triglicéridos en plasma y la glucosa en plasma.

25 Es de esperar que los animales a los que se administró un compuesto de ensayo tengan una reducción relativamente dependiente de la dosis en el peso corporal, los triglicéridos en plasma y la glucosa en plasma en comparación con animales a los que se administró vehículo.

Ejemplo 4

Modelo de colitis Inducida por aceite de mostaza

5 En el colon distal, el modelo de colitis de aceite de mostaza se caracteriza por un patrón discontinuo de daño en la mucosa epitelial, edema en la submucosa, infiltración de células inflamatorias (incluyendo macrófagos, neutrófilos y linfocitos) en la mucosa y submucosa, aumento de peso 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).

Inducción de Colitis

10 Se usaron ratones CD-1 macho (Charles River Laboratories, Kingston, NC) (9-11 semanas de edad) y aceite de mostaza fresco (OM) (isotiocianato de ajo, pureza del 98%, Sigma-Aldrich St. Louis, MO).

Los ratones (9 por grupo de tratamiento) se anestesiaron brevemente con ketamina/xilasina (Sigma, St. Louis, MO) y se administró una solución de OM al 0,5% en etanol al 30% (50 µl) por vía intracolónica (hasta una profundidad de 4 cm) a través de una jeringa (provista de una aguja de 22 G de punta roma).

15 Se administró por vía oral un compuesto de ensayo un día antes de la inducción de colitis para evaluar un régimen profiláctico o un día después de la inducción para evaluar un régimen terapéutico. Posteriormente, se administró por vía oral un compuesto de ensayo diariamente. Dos días después de la administración de OM, se administró la última dosis de compuesto de ensayo.

20 Tres días después de la administración de OM, los animales se sacrificaron. Los cólones se extirparon, se examinaron para determinar signos de inflamación, se pesaron después de retirar el contenido fecal y se midió la longitud desde el extremo aboral del ciego hasta el ano. El contenido fecal se examinó para determinar signos de diarrea. El colon distal entre el 1° y el 4° centímetro se eliminó y se colocó en formalina tamponada neutra al 10% para el análisis histológico.

Observaciones Macroscópicas y Criterios

25 A las observaciones macroscópicas de inflamación de colon (una medida de daño de colon), el peso y longitud del colon y la consistencia y aspecto de las heces se les asignó un valor y se usó para evaluar la gravedad de la colitis.

Las cuatro puntuaciones de observación para cada colon se combinaron, con lo que un valor combinado de 0 representa un colon normal y un valor combinado de 15 representa un colon afectado al máximo. Se realizaron análisis estadísticos en Graphpad Prism 4.0 usando ANOVA.

		Puntuación de Peso				
		0	1	2	3	4
Aumento 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 Heces				
		0	1	2	3	
Formación de Sedimento Fecal		normal (bien formado)	forma suelta, húmeda	amorfo, húmedo, pegajoso	diarrea	
		Puntuación de Daño				
		0	1	2	3	4
Inflamación		ninguna observada	eritema leve localizado	eritema moderado distribuido más ampliamente	eritema grave distribuido ampliamente	úlceras penetrantes, lesiones con sangre

Examen Microscópico (Histológico)

Los análisis histológicos de los tejidos consistieron en la tinción de cortes de tejido incrustados en parafina con colorante de hematoxilina-eosina. Los tejidos se examinaron usando microscopia óptica mediante un investigador que desconocía los grupos de muestras.

5 *Observaciones Histológicas y Criterios*

A las observaciones macroscópicas de daño epitelial, infiltración celular y daño o alteración de arquitectura del músculo liso (una medida de daño muscular) se les asignó una puntuación y se usó para evaluar la gravedad de la colitis.

10 Las puntuaciones de cada colon se combinaron, con lo que una puntuación combinada de 0 representa un colon normal y una puntuación combinada de 9 representa un colon afectado al máximo. Los análisis estadísticos se realizaron en Graphpad Prism 4.0 usando ANOVA.

Criterios y Observaciones

Puntuación de daño epitelial				
	0	1	2	3
Pérdida de Epitelio	intacto	pérdida ≤1/3	pérdida >1/3 a 2/3	pérdida >2/3
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 de la longitud del colon completa	>1/3 a 2/3 de longitud de colon completa	≥2/3 de longitud de colon completa
Puntuación de Arquitectura				
	0	1	2	3
Daño Muscular (cualquier evidencia de edema, hiperplasia o pérdida de arquitectura)	daño no observado	≤1/3 de la longitud del colon completa	≤ 2/3 de longitud de colon completa	≥2/3 de longitud de colon completa

Resultados del Régimen de Tratamiento de Colitis Profiláctico y Terapéutico

15 Los resultados de Puntuación Microscópica y Puntuación Macroscópica de cada grupo de tratamiento en los regímenes profiláctico y terapéutico se combinaron en una puntuación media y se expresaron como % de inhibición de colitis (% Inh). Ensayo (nº) representa el número de experimentos en cada nivel de dosis.

Tabla 1

Régimen Profiláctico				
Comp	Dosis (mg/kg)	Ensayo (nº)	% Inh (Macro)	% Inh (Micro)
96	2,5	1	8,0 ± 16,7	NR
96	5	2	10,8 ± 13,4	NR
108	2,5	1	51,2 ± 19,1	NR
108	5	2	13,4 ± 13,3	NR

Tabla 2

Régimen Profiláctico

Comp	Dosis (mg/kg)	Ensayo (#)	% Inh (Macro)	% Inh (Micro)
96	5	1	7,6 ± 11,5	NR
198	5	1	41,0 ± 17	NR
228	5	1	51,7 ± 13,2	NR
229	5	1	56,9 ± 11,6	NR
230	5	1	25,9 ± 24,7	NR
231	5	1	-19 ± 20,7	NR

5 Ejemplo 5

Modelo de Colitis Inducida por Sulfato Sódico de Dextrano (DSS)

En el colon distal, el modelo de colitis por DSS se caracteriza por un patrón discontinuo de daño en la mucosa epitelial, infiltración de células inflamatorias (incluyendo macrófagos, neutrófilos y linfocitos) en la mucosa y submucosa, reducción de peso húmedo del colon, acortamiento 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 sulphate sodium induced colitis: B cell response differs depending on the percentage of DSS used to induce it, BMC Clinical Pathology, 2001, Vol 1: 3-13; and Diaz-Granados, Howe K., Lu 1. 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).

Inducción de Colitis

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

25 A los ratones se les administra por vía oral un compuesto de ensayo el día de la inducción de colitis y después diariamente a partir de entonces. Seis días después de la administración de DSS inicial, se administra la última dosis de compuesto de ensayo.

30 Siete días después de la administración de DSS inicial, los animales se sacrifican. Los cólores se extirpan, se examinan para determinar signos de inflamación, se pesan después de eliminar el contenido fecal y se mide la longitud desde el extremo aboral del ciego hasta el ano. El contenido fecal se examina para determinar signos de diarrea. El colon distal entre el 1º y el 4º centímetro se elimina y se pone en formalina tamponada neutra al 10% para el análisis histológico.

Observaciones Macroscópicas y Criterios

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

35 Las tres puntuaciones de observación de 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 afectado al máximo. Los análisis estadísticos se realizan en Graphpad Prism 4.0 usando ANOVA.

	Puntuación de Peso				
	0	1	2	3	4
Aumento 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 Heces				
	0	1	2	3	
Formación de Sedimento Fecal	normal (bien formado)	de forma suelta, húmeda	amorfo, húmedo, pegajoso	diarrea grave	
	Puntuación de Daño				
	0	1	2	3	4
Inflamación	no se observa	enrojecimiento leve observado	enrojecimiento moderado distribuido más ampliamente	enrojecimiento distribuido ampliamente grave	úlceras penetrantes, lesiones con sangre

Examen Microscópico (Histológico)

5 Los análisis histológicos de los tejidos consisten en tinción de cortes de tejido incrustados en parafina con colorante de hematoxilina-eosina. Los tejidos se examinan usando microscopía óptica mediante un investigador que desconoce los grupos de muestra.

Observaciones Histológicas y Criterios

10 A las observaciones microscópicas de daño epitelial, infiltración celular y daño o alteración de arquitectura del músculo liso (una medida de daño muscular) se les asignan una puntuación y se usan para evaluar gravedad de la colitis.

Las puntuaciones de 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 afectado al máximo. Los análisis estadísticos se realizan en Graphpad Prism 4.0 usando ANOVA.

Criterios y Observaciones

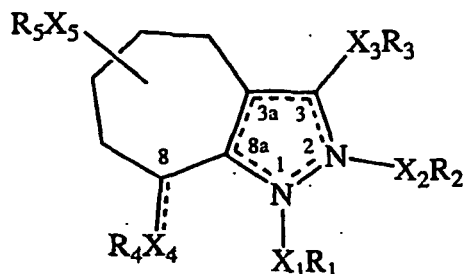
	Puntuación de daño epitelial			
	0	1	2	3
Pérdida de Epitelio	intacto	pérdida ≤1/3	pérdida >1/3 a 2/3	pérdida >2/3
	Puntuación de infiltración celular			
	0	1	2	3
Áreas Focales de Infiltración	ninguna	1-2 áreas focales	>2 áreas focales	N/A
Presencia de Células Infiltradas	ninguna	≤1/3 de la longitud del colon completa	>1/3 a 2/3 de longitud de colon completa	≥2/3 de longitud de colon completa
	Puntuación de Arquitectura			
	0	1	2	3
Daño Muscular (cualquier evidencia de edema, hiperplasia o pérdida de arquitectura)	no se observó daño	≤1/3 de la longitud de colon completa	≤ 2/3 de longitud de colon completa	≥2/3 de longitud de colon completa

15 *Resultados de Régimen de Tratamiento de Colitis*

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

REIVINDICACIONES

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



o una sal o polimorfo del mismo, en la que

5 las líneas de puntos entre las posiciones 2-3 y las posiciones 3a-8a en la fórmula (I) representan localizaciones para cada uno de los dos dobles enlaces presentes cuando X_1R_1 está presente;

las líneas de puntos entre las posiciones 3-3a y las posiciones 8a-1 en la fórmula (I) representan localizaciones para cada uno de los dos dobles enlaces presentes cuando X_2R_2 está presente;

10 la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 en la fórmula (I) representa la ubicación de un doble enlace; X_1 está ausente o es alquileno inferior; X_2 está ausente o es alquileno inferior;

en la que sólo uno de X_1R_1 y X_2R_2 están presentes;

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

cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente, o es alquileno inferior;

15 cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente; X_5 está ausente o es alquileno inferior;

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

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

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

30 cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente o es alquileno inferior y R_4 es hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo, en la que cada uno de arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con hidroxilo, oxo, alquilo inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno o hidroxilo) o halógeno;

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

40 R_5 es hidrógeno, hidroxilo, oxo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno o hidroxilo), carboxilo, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo;

R_6 es cada uno de arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno,

hidroxi o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno o hidroxi), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo; R_7 es hidrógeno o alquilo inferior;

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

R_9 es hidrógeno o alquilo inferior;

10 R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo, en la que cada uno de arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, oxo, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxi o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno o hidroxi), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoilalquilo, aminosulfonilo, alquil-aminosulfonilo inferior, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo;

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

Z_3 está ausente, es -NH-, -SO₂- o alquilo (en la que alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi o carbonilalcoxi) y en la que el término alquilo inferior significa un radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono.

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

25 3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o polimorfo del mismo, en el que R_3 es -C(O)- $Z_1(R_6)$; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; Z_1 está ausente o es alquilo; y, R_6 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halógeno, amino, alquil-amino inferior, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxi o alcoxi inferior), alcoxi inferior (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno o hidroxi), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilo, carbamoil alquilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi o heterociclilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o polimorfo del mismo, en el que R_3 es -C(O)- R_6 ; X_3 está ausente; y, R_6 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más arilo o heterociclilo.

30 5. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o polimorfo del mismo, en el que R_3 es -SO₂-NR₇- $Z_2(R_8)$; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; R_7 es hidrógeno o alquilo inferior; Z_2 está ausente o es alquilo; y, R_8 es arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o polimorfo del mismo, en el que R_3 es -SO₂-NH- $Z_2(R_8)$; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; Z_2 está ausente o es alquilo; y, R_8 es arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo.

35 7. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o polimorfo del mismo, en el que R_3 es -C(O)-NR₉- $Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; R_9 es hidrógeno o alquilo inferior; Z_3 está ausente, -SO₂- o alquilo (en la que alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxi o carbonilalcoxi); y, R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo, en el que cada uno de arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno), alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilalquilo o aminosulfonilo.

40 8. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o polimorfo del mismo, en el que R_3 es -C(O)-NH- $Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; Z_3 está ausente, -SO₃ o alquilo (en la que alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxi o carbonilalcoxi); y, R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo, en el que cada uno de arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno), alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilalquilo o aminosulfonilo.

45 9. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o polimorfo del mismo, en el que R_3 es -C(O)-NH- $Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; Z_3 está ausente, -SO₂- o alquilo (en la que alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxi o carbonilalcoxi); y, R_{10} es arilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno) alcoxi o aminosulfonilo.

50 10. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o polimorfo del mismo, en el que R_3 es -C(O)-NH- $Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; Z_3 está ausente, -SO₂- o alquilo (en la que alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxi o carbonilalcoxi); y, R_{10} es hidrógeno o cicloalquilo C_3-C_{12} , en el que cicloalquilo C_3-C_{12} está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, alquilo, alcoxi, carboxi, carbonilalcoxi o

carbamoilalquilo.

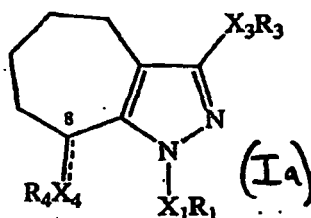
11. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o polimorfo del mismo, en el que R_3 es $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en la que alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o carbonilalcoxi);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

12. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o polimorfo del mismo, en el que la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente o es alquileo inferior y R_4 es arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alquilo inferior o halógeno.

13. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en el que la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente, X_4 está ausente y R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, en la que cada uno de arilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alcoxi inferior o halógeno.

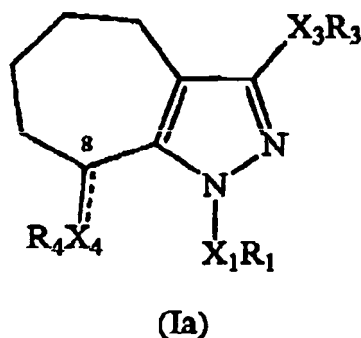
14. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, isómero, profármaco, metabolito o polimorfo del mismo, en el que X_5 está ausente y R_5 es hidrógeno.

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



o una sal o polimorfo del mismo, en la que X_1 está ausente o es alquileo inferior; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; X_4 está ausente o es alquileo inferior cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente; X_4 está ausente cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente; R_1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquil-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo, en la que cada uno de arilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, aminosulfonilo o alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno); R_3 es $-C(O)-(R_6)$, $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ o $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está ausente, R_4 es arilo, en la que arilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alquilo inferior o halógeno; cuando la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente, R_4 es CH-arilo o CH-heterociclilo, en la que cada uno de arilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alcoxi inferior o halógeno; R_6 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más arilo o heterociclilo; Z_1 está ausente o es alquilo, R_8 es arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ o alquilo (en la que alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o carbonilalcoxi); y, R_{10} es hidrógeno, arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo, en la que cada uno de arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, alquilo (opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno), carboxi, carbonilalcoxi, carbamoilalquilo o aminosulfonilo.

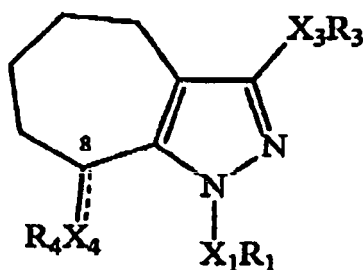
16. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (Ia):



o una sal o polimorfo del mismo, en la que X_1 está ausente o es alquileo inferior; X_3 está ausente o es alquilideno inferior; X_4 está ausente y la línea de puntos entre la posición 8 y X_4R_4 está presente R_1 se selecciona entre

5 hidrógeno, alquilo, alquil-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo C₉-C₁₂ o heterociclilo, en la que cada uno de arilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, aminosulfonilo o alquilo, opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno; Ra es -C(O)-(R₆), -SO₂-NH-Z₂(R₈) o -C(O)-NH Z₃(R₁₀); R₄ es CH-arilo, en la que arilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alcoxi inferior o halógeno; R₆ es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más arilo o heterociclilo; Z₂ está ausente o es alquilo; R₈ es arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo; Z₃ está ausente, -SO₂- o alquilo en la que alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o carbonilalcoxi; y, R₁₀ es hidrógeno, arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo, en la que cada uno de arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, alquilo, opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, carbonil, carbonilalcoxi, carbamoilalquilo o aminosulfonilo.

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



(Ia)

15 o una sal o polimorfo del mismo, en la que X₁ está ausente y R₁ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquil-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo, en la que cada uno de arilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, aminosulfonilo o alquilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno; R₃ es -C(O)-NH-Za(R₁₀); X₃ está ausente o es alquilideno inferior; Z₃ está ausente, -SO₂- o alquilo (en la que alquilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo o carbonilalcoxi); R₁₀ es hidrógeno o heterociclilo, en la que heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más carbonilalcoxi, la línea de puntos entre la posición 8 y X₄R₄ está presente, X₄ está ausente y R₄ es CH-arilo o CH-heterociclilo, en la que cada uno de arilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alcoxi inferior o halógeno o una sal o polimorfo del mismo.

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

- 25 (1,3,3,-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-amina del ácido 1-(4-metoxi-fenil)-1,4,5,6,7,-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1] hept-2-il)-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-amida del ácido 1-bencil-1,4,5,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 30 (1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-amida del ácido 1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (-1 adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 35 (1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-amida del ácido 1-ciclopentil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclopentil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclopentil-1,4,5,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclobutil-1-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol,
 éster etílico del ácido 2-[(1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-
 40 biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,
 (1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 45 ((1R)-1, ciclohexil-etil]-amida del ácido 1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[(2E)-3-[1-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-acrililamino]-biciclo [2,2,1]heptano-2-carboxílico,
 éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[(1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-
 biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,
 50 éster etílico del ácido (2R,3S)-3[(1bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-
 biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,
 éster terc-butílico del ácido (2S,3R)-3-[(1-bencil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-

- biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,
éster etílico del ácido 3-[(1-bencil-1,4,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino] biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico
- 5 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,3,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
[(1S)-1-fenil-etil]-amina del ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
[(2S)-1,3,3-tri-metil-biciclo[20201]hept-2-il]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 10 [(1S)-1-fenil]-etil]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico;
[(2S)-1,2,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
adamantan-2-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol
- 15 carboxílico,
adamantan-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-ciclohexil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol carboxílico,
adamantan-1-ilamida del ácido 8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 20 ciclobutilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
4-trifluorometil-bencilamida del ácido 8(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
piperidin-1-ilamida del ácido 8-(4-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 25 1,8-bis-(4-cloro-bencil)-1, ciclobutilamida del ácido,
[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 8-(2-cloro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol carboxílico,
ciclobutilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 30 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
[(2S)-1,3,3-tri-metil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 35 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo [2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-bencil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 40 bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
[(2S)-1,3,3-tri-metil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
ciclopentilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
bencilamida del ácido (1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 45 éster metílico del ácido (2S)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,
[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
4-trifluorometil-bencilamida del ácido 1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
- 50 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
- 55 éster metílico del ácido (2R)-2-[[8R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,
éster metílico del ácido (2R)-2-[[8S)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(9-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,
éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico,
- 60 éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico,
éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico,
- 65 piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

- morfolin-4-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 5 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
 10 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida del ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 éster metílico del ácido (2R)-2-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
 15 éster metílico del ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico,
 éster metílico del ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
 20 éster etílico del ácido (2R, 3S)-3-[[1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,
 éster etílico del ácido (2R, 3S)-3-[[1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,
 25 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
 [(1 S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8,-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
 éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,
 30 éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,
 éster etílico del ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,
 35 [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 40 [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8R)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S)-1-ciclohexil-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8S)-1-ciclohexil-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 45 piperidin-1-ilamida del ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
 morfolin-4-ilamida del ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-bencil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
 50 bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 bencilamida del ácido 8-(4-fluoro-bencil)-1-metanosulfonil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 55 piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 4-sulfamoil-bencilamida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 60 (8E)-N-[8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-bencenosulfonamida,
 [1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 65 [(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
5	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
10	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
	piperidin-1-ilamida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
	morfolin-4-ilamida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido	(8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
15	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido	(8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido	(8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
20	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido	(8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
	piperidin-1-ilamida del ácido	(8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
	morfolin-4-ilamida del ácido	(8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
25	piridin-2-ilamida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
	(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
	(piridin-4-ilmetil)-amida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
30	(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
	[(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido	(2E)-2-[8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
35	[(1 S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido	8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
	[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido	8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
40	[(1 S)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido	8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
	[(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido	8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
45	[(1 S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido	1-(2,4-difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
50	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
	[(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-amida del ácido	8-(3-cloro-bencil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
55	(8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona,	
	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
60	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
	[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
	[(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
65	[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido	(8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

- [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-propil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 5 [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 10 (8E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[2,2']bipiridinil-1-il)-metanona,
 (1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S,2R)-2-hidroxi-indan-1-il]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 15 (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 20 (1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 25 [(1R)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 30 (1R)-indan-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 35 (8E)-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona,
 (1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-fluoro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 40 (hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida del ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-8-(4-metoxi-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 45 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8R)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 50 [(1 S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8S)-8-(3-cloro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E)-2-[(8R)-8-(3-fluoro-bencil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 55 [(1S)-1-fenil-etil]-amida del ácido (2E,8E)-2-[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-il]-etanosulfónico,
 éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,
 60 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,
 éster metílico del ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,
 65 [(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido (8E)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-

- cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [1-hidroximetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido (8E)-(2S)-8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico,
 éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(4-cloro-bencilideno)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico, o
 éster metílico del ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-fluoro-bencilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico.
- 5
- 10 19. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por receptores cannabinoideos en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de dicho compuesto.
20. El compuesto de la reivindicación 19, en el que el receptor cannabinoide es un receptor CB1 o CB2 y, el compuesto de la reivindicación 1 es un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.
- 15 21. El compuesto de la reivindicación 19, en el que el síndrome, trastorno o enfermedad está relacionado con el apetito, metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada con glaucoma, trastornos sociales y del estado de ánimo, ataques, abuso de sustancias, aprendizaje, cognición o memoria, contracción de órganos o espasmos musculares, trastornos intestinales, trastornos respiratorios, trastornos de la actividad locomotora o del movimiento, trastornos inmunes y de inflamación, crecimiento celular no regulado, tratamiento del dolor o neuroprotección.
- 20 22. El compuesto de la reivindicación 19, 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.
23. El compuesto de la reivindicación 19, en el que dicho procedimiento comprende además tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, relacionado con la obesidad o relacionado con el metabolismo mediado por un agonista inverso del receptor CB1 en un sujeto que lo necesita, en el que dicho procedimiento comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista inverso de CB1 de la reivindicación 1.
- 25 24. El compuesto de la reivindicación 23, 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.
- 30 25. El compuesto de la reivindicación 19, en el que dicho procedimiento comprende además 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.
26. El compuesto de la reivindicación 25, en el que el agente terapéutico es un agente anticonvulsivo o un anticonceptivo.
- 35 27. El compuesto de la reivindicación 26, en el que el anticonvulsivo es topiramato, análogos de 3 topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína y similares y mezclas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
28. El compuesto de la reivindicación 26 en el que el agente anticonceptivo es un anticonceptivo únicamente de progestina, un anticonceptivo que tiene un componente de progestina y un componente de estrógeno 10 o un anticonceptivo oral que tiene opcionalmente un componente de ácido fólico.
- 40 29. Una composición para su uso en un procedimiento de anticoncepción en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de administrar al sujeto la composición, en el que la composición comprende un anticonceptivo y un compuesto agonista inverso o antagonista del receptor CB1 de la reivindicación 1, en el que la composición reduce la necesidad de fumar en el sujeto y/o ayuda al sujeto a perder peso.