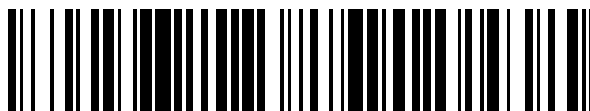


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 071**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/56** (2006.01)

**C07D 451/02** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 453/02** (2006.01)

**C07D 409/06** (2006.01)

**C07D 405/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05732229 .9**

96 Fecha de presentación: **23.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1735286**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.12.2006**

54 Título: **Moduladores de cannabinoides de tetrahidro-indazol**

30 Prioridad:  
**24.03.2004 US 555890 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.04.2012**

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

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

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 378 071 T3

## DESCRIPCIÓN

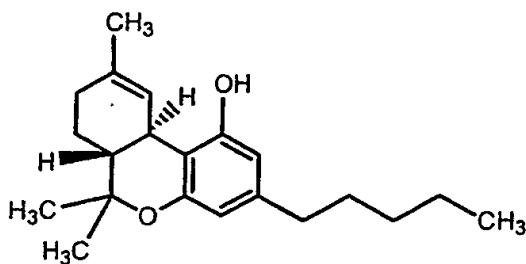
Moduladores de cannabinoides de tetrahydro-indazol

**Campo de la invención**

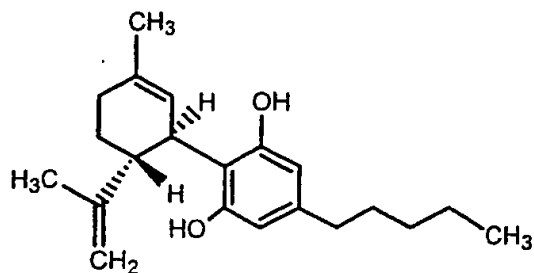
La presente invención se refiere a compuestos moduladores de cannabinoides (CB) de tetrahydro-indazol y a un procedimiento para su uso en el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por receptores de cannabinoides.

**Antecedentes de la invención**

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



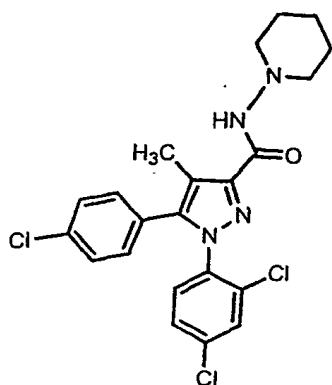
THC



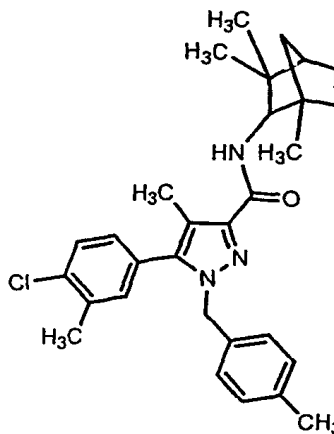
CANNABIDIOL

El THC es un agonista parcial moderadamente potente de los receptores CB1 y CB2 y se considera el "cannabinoide clásico", un término usado ahora para hacer referencia a otros análogos y derivados que están relacionados estructuralmente con el núcleo del THC de dibenzopirano tricíclico. La expresión "cannabinoide no clásico" hace referencia a agonistas cannabinoides relacionados estructuralmente con el cannabidiol.

Las investigaciones farmacológicas se han concentrado en moduladores de los receptores CB selectivos de la clase estructural del pirazol; que incluyen SR 141716A (la sal monohidrócloruro de SR 141716) y SR 144528. El SR 141716A fue el primer antagonista potente y selectivo de receptores CB1.



SR 141716



SR 144528

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

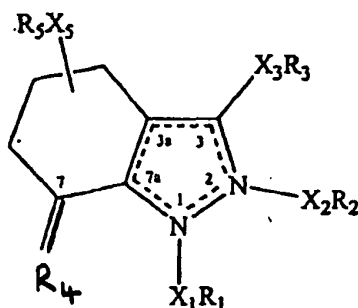
Algunos compuestos (incluyendo SR 141716, SR 144528 y similares) que se clasificaron originalmente como antagonistas selectivos se considera ahora que actúan como "agonistas inversos" en lugar de antagonistas puros. Los agonistas inversos tienen la capacidad de disminuir el nivel constitutivo de activación del receptor en ausencia de un agonista en lugar de bloquear únicamente la activación inducida por la unión del agonista al receptor. La actividad constitutiva de los receptores CB tiene importantes implicaciones puesto que hay un nivel de señalización

continua, por CB1 y CB2 incluso en ausencia de agonista. Por ejemplo, SR 141716A aumenta los niveles de proteína CB1 y sensibiliza las células a la acción del agonista, indicando de este modo 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.

- 5 Avances en la síntesis de ligandos de CB y cannabimiméticos han impulsado el desarrollo de la farmacología de receptores y proporcionan pruebas de la existencia de subtipos de receptores cannabinoides adicionales. Sin embargo, aún existe una necesidad constante para la identificación y desarrollo de moduladores de receptores cannabinoides CB1 o CB2 para el tratamiento de una diversidad de síndromes, trastornos y enfermedades modulados por receptores CB.

#### 10 **Descripción detallada de la invención**

Esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



en la que

- 15 las líneas discontinuas entre las posiciones 2-3 y las posiciones 3a-7a en la fórmula I representan ubicaciones para dos dobles enlaces presentes cuando  $X_1R_1$  está presente;

las líneas discontinuas entre las posiciones 3-3a y las posiciones 7a-1 en la fórmula I representan ubicaciones para dos dobles enlaces presentes cuando  $X_2R_2$  está presente;

$X_1$  está ausente, o es alquileo inferior;

$X_2$  está ausente, o es alquileo inferior;

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

$X_3$  está ausente, o es alquileo inferior, alquideno inferior o -NH-;

$X_5$  está ausente, o es alquileo inferior;

$R_1$  se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, alquilo inferior, hidroxi o alcoxi inferior;

$R_2$  se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, alquilo inferior, hidroxi o alcoxi inferior;  $R_3$  es

$R_4$  es CH-arilo, en la que arilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; o CH-heterociclilo en el que heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno;

$R_5$  es hidrógeno; hidroxi; alquilo inferior; alcoxi inferior; hidroxi-alquileo inferior-; carboxi; alcóxicarbonilo; arilóxicarbonilo; aril-alcóxicarbonilo;  $NHR_{10}$ ;  $-C(O)NR_{11}R_{11a}$ ;  $-O-C(O)-R_{12}$ ; oxo; o  $-C(O)R_{13}$ ;

R <sub>6</sub>	está ausente, o es -CH(R <sub>6a</sub> )-;
R <sub>6a</sub>	es hidrógeno; alquilo inferior; o arilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi o alcoxycarbonilo;
R <sub>7</sub>	es arilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, hidroxilalquilenol, -NH(R <sub>6a</sub> ), ariloxi, arilalcoxi, o arilalquilenol inferior; C <sub>3</sub> -C <sub>12</sub> cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alquil inferioraminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferioralquilenol inferior, hidroxilalquilenol, ariloxi, arilalcoxi, arilalcoxi-alquilenol inferioropcionalmente sustituido en arilo con uno o más hidroxilo, halógeno o alquilo inferior; o arilalquilenol inferior; heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferioralquilenol inferior, hidroxilalquilenol, ariloxi o arilalcoxi;
cada uno de R <sub>8</sub> , R <sub>8a</sub> , R <sub>9</sub> y R <sub>9a</sub>	es individualmente hidrógeno; alquilo inferior; -NHR <sub>15</sub> ; arilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, -NH(R <sub>6a</sub> ), -SO <sub>2</sub> -NH (R <sub>6a</sub> ), alquilo inferior, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, hidroxilalquilenol, ariloxi o arilalcoxi; C <sub>3</sub> -C <sub>12</sub> cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, hidroxilalquilenol, ariloxi, arilalcoxi, o alquilenol inferior; o heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, hidroxilalquilenol, ariloxi o arilalcoxi;
R <sub>10</sub>	es hidrógeno, alcoxycarbonilo C <sub>1</sub> -C <sub>10</sub> opcionalmente sustituido en una o más posiciones con hidroxilo, halógeno o arilo; -C(O)CF <sub>3</sub> ; -SO <sub>2</sub> -NR <sub>14</sub> R <sub>14a</sub> ; -C(O)-heterociclilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con hidroxilo, halógeno o arilo; -C(O)NR <sub>14</sub> R <sub>14a</sub> ; -SO <sub>2</sub> -arilo; -SO <sub>2</sub> R <sub>14</sub> ; o SO <sub>2</sub> NR <sub>14</sub> R <sub>14a</sub> ;
cada uno de R <sub>11</sub> , R <sub>11a</sub> , R <sub>12</sub> , R <sub>13</sub> , R <sub>14</sub> y R <sub>14a</sub> y R <sub>15</sub>	es individualmente hidrógeno; alquilo C <sub>1</sub> -C <sub>10</sub> ; heterociclilo; cicloalquilo C <sub>3</sub> -C <sub>12</sub> ; o arilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi, halógeno -SO <sub>2</sub> -N(R <sub>6a</sub> ) <sub>2</sub> , heterociclilo o arilalquilenol inferior;
Z <sub>1</sub>	está ausente; -NH-; o es alquilenol inferior opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi o alcoxycarbonilo inferior;
Z <sub>2</sub>	está ausente; o es alquilenol inferior opcionalmente sustituido en una o más posiciones con arilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi, alcoxycarbonilo o arilo;

o una sal, isómero o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que X<sub>1</sub> está ausente, o es alquilenol inferior, y R<sub>1</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; o arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.

- 5 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R<sub>3</sub> es -R<sub>6</sub>C(O)NHZ<sub>2</sub>R<sub>9</sub>; R<sub>6</sub> está ausente; Z<sub>2</sub> está ausente; o es alquilenol inferior opcionalmente sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, hidroxilo o halógeno; y, R<sub>9</sub> es arilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, -NH(R<sub>6a</sub>), -SO<sub>2</sub>-NH(R<sub>6a</sub>), alquilo inferior, alcoxi inferior o arilalcoxi; cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amino, halógeno o alcoxycarbonilo inferior; o heterociclilo.

- 10 Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R<sub>3</sub> es -R<sub>6</sub>C(O)Z<sub>1</sub>R<sub>7</sub>; R<sub>6</sub> está ausente; y, R<sub>7</sub> es arilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, alcoxi inferior, -NH(R<sub>6a</sub>) o arilalcoxi; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido con uno o más alquilo inferior, alquil inferioraminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferioralquilenol inferior, hidroxilalquilenol, arilalcoxi-alquilenol inferioropcionalmente sustituido en arilo con uno o más halógeno; o heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo inferior, alcoxycarbonilo o alcoxi inferioralquilenol inferior.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que  $X_3$  es alquilideno inferior;  $R_3$  es  $-SO_2NHR_8$ ; y,  $R_8$  es arilo o cicloalquilo  $C_5-C_{12}$ .

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que  $X_2$  está ausente, o es alquileo inferior; y,  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ ; o arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alquilo inferior, o halógeno alcoxi inferior. Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que  $R_4$  es CH-arilo, en la que arilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; o CH-heterociclilo, en la que heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.

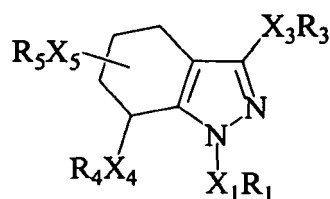
Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que  $R_4$  es CH-arilo, en la que arilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; o CH-heterociclilo, en la que heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que  $R_4$  es CH-fenilo, CH-tienilo o CH-furilo, en la que cada uno de fenilo, tienilo o furilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que  $X_5$  está ausente; y,  $R_5$  es hidrógeno; hidroxilo; alquilo inferior; hidroxilo-alquileo inferior-; carboxi; alcoxycarbonilo inferior; aril-alcoxycarbonilo;  $NHR_{10}$ ;  $-C(O)NR_{11}R_{11a}$ ;  $-O-C(O)-R_{12}$ ; u oxo.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que  $R_{10}$  es hidrógeno; alcoxycarbonilo  $C_1-C_{10}$ ;  $-C(O)CF_3$ ;  $-C(O)$ -heterociclilo;  $-C(O)NR_{14}R_{14a}$ ; o  $-SO_2NR_{14}R_{14a}$ ; y en la que cada uno de  $R_{11}$ ,  $R_{11a}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{14}$  y  $R_{14a}$  es individualmente hidrógeno; alquilo  $C_1-C_{10}$ ; o arilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, heterociclilo o aril-alquileo inferior-.

Un ejemplo de un modulador del receptor CB que no está dentro del alcance de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ia)



en la que  $X_1R_1$ ,  $X_3R_3$ ,  $X_4R_4$  y  $X_5R_5$  se seleccionan dependientemente entre

Comp.	$X_1R_1$	$X_3R_3$	$X_5R_5$	$X_4R_4$
1	fenilo	$C(O)NH-1,3,3-(CH_3)_3$ -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
2	(4-OCH <sub>3</sub> )-fenilo	$C(O)NHN[(CH_2CH_3)(2-OCH_3$ -fenilo)]	H	H
3	(4-OCH <sub>3</sub> )-fenilo	$C(O)NHCH(CO_2CH_3)CH_2$ -(3-OCH <sub>2</sub> -fenil)fenilo	H	H
5	(4-OCH <sub>3</sub> )-fenilo	$C(O)NHCH(CO_2CH_3)CH_2$ -(4-OH)fenilo	H	H
7	(4-OCH <sub>3</sub> )-fenilo	$C(O)NH(CH_2)_2$ -(4-NH <sub>2</sub> )fenilo	H	H
9	(4-OCH <sub>3</sub> )-fenilo	$C(O)NH-1,3,3-(CH_3)_3$ -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
10	(4-F)fenilo	$C(O)NH-1,3,3-(CH_3)_3$ -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H

(continuación)

Comp.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	X <sub>5</sub> R <sub>5</sub>	X <sub>4</sub> R <sub>4</sub>
11	(4-CH <sub>3</sub> )-fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
12	(4-Cl)-fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
13	(4-F)fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	CH <sub>3</sub>
14	(4-F)fenilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> -6,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -biciclo[3,1,1]hept-2-ilo	H	H
15	(4-F)fenilo	C(O)NH-ciclooctilo	H	H
16	(2-F)fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
17	(2-F)fenilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> -6,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -biciclo[3,1,1]hept-2-ilo	H	H
18	(3-F)fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
19	(3-F)fenilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> -6,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -biciclo[3,1,1]hept-2-ilo	H	H
20	(4-F)fenilo	C(O)NH-biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
21	(4-F)fenilo	C(O)NH-1,7,7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
22	(4-F)fenilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-2-ilo	H	H
23	(4-F)fenilo	C(O)NH-3-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
24	(4-F)fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	ciclohexilo
25	ciclohexilo	C(O)NH-1,7,7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
26	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	H	H
27	cicloheptilo	C(O)NH-(2R)-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
28	ciclohexilo	C(O)NH-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	H	H
29	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NHNH(ciclohexilo)	H	H
30	(4-F)fenilo	C(O)NHNH(ciclohexil)	H	H
31	ciclohexilo	C(O)NHNH(ciclohexilo)	H	H
32	ciclohexilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> -adamantan-1-ilo	H	H
33	(4-F)fenilo	C(O)NH-(1S,2R)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -ciclohexilo	H	H
34	(4-F)fenilo	C(O)NH-(1R,2R)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -ciclohexilo	H	H
35	(4-F)fenilo	C(O)NH-azepan-1-ilo	H	H
36	ciclohexilo	C(O)NH-(1S,2R)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -ciclohexilo	H	H
37	ciclohexilo	C(O)NH-azepan-1-ilo	H	H
38	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-(1S*,2R*)-2-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -ciclohexilo	H	H
39	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	H	H
40	ciclohexilo	C(O)NH-2-CH <sub>2</sub> OH-biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	H	H
41	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-azepan-1-ilo	H	H
43	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo [2,2,1]hept-3-ilo	H	H
44	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-1-ilo	H	H

(continuación)

Comp.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	X <sub>5</sub> R <sub>5</sub>	X <sub>4</sub> R <sub>4</sub>
45	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	H	H
46	ciclohexilo	C(O)NH-8-CH <sub>3</sub> -8-aza-biciclo[3,2,1] oct-3-ilo	H	H
47	ciclohexilo	C(O)NH-2-CH <sub>2</sub> OH-biciclo[2,2,1] hept-3-ilo	H	H
48	ciclohexilo	C(O)NH-(1R*,2S*)-2-CH <sub>2</sub> OH-ciclohexilo	H	H
49	ciclohexilo	C(O)NH-(1R*,2R*)-2-CH <sub>2</sub> OH-ciclohexilo	H	H
50	ciclohexilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo [2,2,1]hept-2-ilo	H	H
51	ciclohexilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH-(1R*,2R*)-2-CH <sub>2</sub> OH-ciclohexilo	H	H
52	ciclohexilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH-(2S,3R)-2-CH <sub>2</sub> OH-biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	H	H
53	ciclohexilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	H	H
54	ciclohexilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH-(2S,3R)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	H	H
55	ciclohexilo	C(O)NH-3-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta(b)tien-2-ilo	H	H
56	ciclohexilo	C(O)NH-3-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -5,6-dihidro-4H-ciclopenta(b)tien-2-ilo	H	H
57	ciclohexilo	C(O)NH-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -ciclopent-1-en-1-ilo	H	H
58	ciclohexilo	C(O)NH-(1R,2S)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -ciclopentilo	H	H
59	ciclohexilo	C(O)NH-(1S,2S)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -ciclohexilo	H	H
60	ciclohexilo	C(O)NH-(1 S*,2R*)-2-CH <sub>2</sub> OH-ciclohexilo	H	Cl
61	ciclohexilo	C(O)NH-(1S*,2R*)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -ciclopentilo	H	Cl
62	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	H	Cl
63	ciclohexilo	C(O)NH-(2S*,3R*)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	H	Cl
64	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	H	Cl
65	ciclohexilo	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	H	H
66	ciclohexilo	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH-adamantan-2-ilo	H	H
67	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	5-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
68	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	6-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
69	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	6-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
70	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	6-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
71	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	4-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
72	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	4-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
73	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	4-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
74	cicloheptilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
75	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NHCH(CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -(4-OH)fenilo	H	H

(continuación)

Comp.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	X <sub>5</sub> R <sub>5</sub>	X <sub>4</sub> R <sub>4</sub>
76	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NHCH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> -(4-OCH <sub>2</sub> -fenil)fenilo	H	H
77	ciclohexilo	C(O)NHCH(CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -(4-OH)fenilo	H	H
78	ciclohexilo	C(O)NHCH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> -(4-OCH <sub>2</sub> -fenil)fenilo	H	H
79	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -fenilo	H
80	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NHCH(CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -(4-OCH <sub>2</sub> -fenil)fenilo	H	H
81	ciclohexilo	C(O)NHCH(CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -(4-OCH <sub>2</sub> -fenil)fenilo	H	H
82	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NHCH(CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -(3,4-(OH) <sub>2</sub> -fenilo)	H	H
83	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NHCH(CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -1H-indol-3-ilo	H	H
85	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-NHCO <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
86	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	5-NHCO <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
87	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-NHC(O)-CF <sub>3</sub>	H
88	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-NH-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
89	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-NHC(O)-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
90	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-NHC(O)-morfolin-4-ilo	H
92	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	5-NH <sub>2</sub>	H
93	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	5-OH	H
94	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	5-OC(O)-CH <sub>3</sub>	H
95	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-C(O)NH-[1,2,4]triazol-4-ilo	H
96	ciclohexilo	-C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	5-oxo	H
97	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan,1-ilo	5-oxo	H
98	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
99	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	5-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
100	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	5-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
101	ciclohexilo	C(O)NH-octahidro-2,5-metano-pentalen-3a-ilo	5-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
102	ciclohexilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> -adamantan-1-ilo	5-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
103	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-NHC(O)-N[(CH <sub>3</sub> )fenilo]	H
104	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
105	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-NHSO <sub>2</sub> -(4-CH <sub>3</sub> )fenilo	H
106	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-NHSO <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
107	ciclohexilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	H	H
108	ciclohexilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -(2-Br-fenil)-biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	H	H
109	fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H



(continuación)

Comp.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	X <sub>5</sub> R <sub>5</sub>	X <sub>4</sub> R <sub>4</sub>
110	fenilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	5-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
111	fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	5-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
112	fenilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> -adamantan-1-ilo	5-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
113	fenilo	C(O)NH-adamantan-1-ilo	5-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
114	fenilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-(1R)-ciclohexilo	5-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
115	fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
116	fenilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	5-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
117	fenilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> -adamantan-1-ilo	5-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
118	fenilo	C(O)NH-adamantan-1-ilo	5-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
119	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-6-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -ciclohex-3-en-1-ilo	H	H
120	ciclohexilo	C(O)NH-6-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -ciclohex-3-en-1-ilo	H	OCH <sub>3</sub>
122	CH <sub>2</sub> - ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	H	H
123	CH <sub>2</sub> - ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	H	H
124	CH <sub>2</sub> - ciclohexilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> - biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	H	H
125	CH <sub>2</sub> -(4-CH <sub>3</sub> )- fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
126	CH <sub>2</sub> -(4-CH <sub>3</sub> )- fenilo	C(O)NH-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	H	H
127	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-ciclooctilo	H	H
128	ciclohexilo	C(O)NH-ciclooctilo	H	H
129	(2,4-Cl <sub>2</sub> )- fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
130	(2,4-Cl <sub>2</sub> )- fenilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> - biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	H	H
131	(2,4-Cl <sub>2</sub> )- fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	H	H
132	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	5-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
133	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	5-CO <sub>2</sub> H	H
134	(2,4-Cl <sub>2</sub> )- fenilo	C(O)NH-azepan-1-ilo	H	H
135	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> -adamantan-1-ilo	H	H
136	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	H	H
137	ciclohexilo	C(O)NH-3-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	5-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
138	ciclohexilo	C(O)NH-3-CH <sub>2</sub> OH-biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	5-CO <sub>2</sub> H	H
139	(2,4-Cl <sub>2</sub> )- fenilo	C(O)NH-adamantan-1-ilo	H	H

(continuación)

Comp.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	X <sub>5</sub> R <sub>5</sub>	X <sub>4</sub> R <sub>4</sub>
141	(2,4-Cl <sub>2</sub> )-fenilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> -adamantan-1-ilo	H	H
143	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	5-CH <sub>2</sub> OH	H
144	(4-F)fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	fenilo
145	(4-F)fenilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> -adamantan-1-ilo	H	fenilo
146	(4-F)fenilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	H	fenilo
147	(4-F)fenilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	H	fenilo
148	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	5-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
149	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	5-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
150	(4-F)fenilo	C(O)NH-adamantan-1-ilo	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> fenilo
151	(4-F)fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> fenilo
152	(4-F)fenilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> -adamantan-1-ilo	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> fenilo
153	(4-F)fenilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> fenilo
154	(4-F)fenilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> fenilo
155	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	5-CO <sub>2</sub> H	H
156	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> -adamantan-1-ilo	6-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
157	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-octahidro-2,5-metano-pentalen-3a-ilo	6-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
158	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	4-CO <sub>2</sub> -CH <sub>1</sub> CH <sub>3</sub>	H
159	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> -adamantan-1-ilo	4-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
160	piridin-2-ilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
161	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	H	OCH <sub>3</sub>
162	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	H	OCH <sub>3</sub>
163	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	H	OH
164	ciclohexilo	C(O)NH-(2S*,3R*)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	H	OH
165	(4-F)fenilo	C(O)NH-adamantan-1-ilo	H	fenilo
166	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	5-CO <sub>2</sub> H	H
167	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-(2R*,3S*)-2-C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	H	H
168	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	5-CO <sub>2</sub> H	H
169	cicloheptilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	5-CO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H
170	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	5-C(O)-NH <sub>2</sub>	H
171	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-1-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -piperidin-4-ilo	H	H
172	(4-F)fenilo	C(O)NH-1-CO <sub>2</sub> H-ciclohexilo	H	H

(continuación)

Comp.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	X <sub>5</sub> R <sub>5</sub>	X <sub>4</sub> R <sub>4</sub>
173	ciclohexilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> -piridin-3-ilo	H	H
174	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -morfolin-4-ilo	H	H
175	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -morfolin-4-io	H	H
176	ciclohexilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> C(O)-(4-OCH <sub>3</sub> )fenilo	H	H
177	ciclohexilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> C(O)-(4-Br)fenilo	H	H
178	ciclohexilo	NHC(O)naftalen-2-ilo	H	H
179	ciclohexilo	NHC(O)adamantan-1-ilo	H	H
180	ciclohexilo	NHC(O)ciclohexilo	H	H
181	ciclohexilo	NHC(O)naftalen-1-ilo	H	H
182	ciclohexilo	NHC(O)NH-adamantan-1-ilo	H	H
183	ciclohexilo	C(O)NH-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo	H	H
184	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo	H	H
185	ciclohexilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> CH(OH)-ciclohexilo	H	H
186	ciclohexilo	NHC(O)fenilo	H	H
187	ciclohexilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> C(O)-ciclohexilo	H	H
188	ciclohexilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> C(O)-fenilo	H	H
189	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> -ciclohexilo	H	H
191	(4-F)fenilo	C(O)NH-(2S*,3R*)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> - biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
192	(4-F)fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
193	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-ciclopentilo	H	H
194	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
195	ciclohexilo	C(O)NHCH-(R-CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo	H	H
196	ciclohexilo	C(O)NHCH-(S-CH <sub>3</sub> )-fenilo	H	H
197	ciclohexilo	C(O)NHCH-(R-CH <sub>3</sub> )-fenilo	H	H
198	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NHCH-(R-CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo	H	H
199	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NHCH-(R-CH <sub>3</sub> )-fenilo	H	H
200	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NHCH-(S-CH <sub>3</sub> )-fenilo	H	H
201	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NHCH-(S-CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo	H	H
202	(4-F)fenilo	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2- ilo	H	H
203	ciclohexilo	C(O)N[(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )[CH(R-CH <sub>3</sub> )ciclohexilo]]	H	H
204	ciclohexilo	C(O)NHCH-(R-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )-fenilo	H	H
205	ciclohexilo	NHC(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H

(continuación)

Comp.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	X <sub>5</sub> R <sub>5</sub>	X <sub>4</sub> R <sub>4</sub>
206	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-(2R*,3S*)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-5-en-3-ilo	H	H
207	ciclohexilo	C(O)NH-(2S*)-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
208	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5S*-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
209	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5R*-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
210	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5S*-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
211	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5R*-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
212	ciclohexilo	C(O)NHCH-(R*-CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	H	H
213	ciclohexilo	C(O)NHCH-(S*-CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	H	H
214	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	5R*-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
215	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	5S*-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
216	ciclohexilo	C(O)NH-(2S*,3S*)-2-CH <sub>3</sub> -6,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -biciclo[3,1,1]hept-3-ilo	H	H
217	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-(2R*)-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
218	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5S*-CO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H
219	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5R*-CO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H
220	fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	5R*-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
222	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
223	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-CO <sub>2</sub> H	H
224	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	5-C(O)NH <sub>2</sub>	H
225	ciclohexilo	C(O)NH-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilo	H	H
226	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
228	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-C(O)NH-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
229	ciclohexilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	5-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
230	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	6-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
231	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
232	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-CO <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
233	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-CO <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
234	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo	H	H
235	ciclohexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	5-C(O)-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
236	ciclohexilo	C(O)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(2-OCH <sub>3</sub> )fenilo	H	H
237	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(2-OCH <sub>3</sub> )fenilo	H	H
238	fenilo	C(O)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(2-OCH <sub>3</sub> )fenilo	H	H

(continuación)

Comp.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	X <sub>5</sub> R <sub>5</sub>	X <sub>4</sub> R <sub>4</sub>
239	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-CO <sub>2</sub> H	H
240	ciclohexilo	C(O)NHCH,CH(OH)-(4-Br)fenilo	H	H
241	ciclohexilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> CH(OH)-(4-OCH <sub>3</sub> )fenilo	H	H
242	CH(CH <sub>3</sub> )- fenilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> -ciclohexilo	H	H
243	CH(CH <sub>3</sub> )- fenilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	H	H
244	CH(CH <sub>3</sub> )- fenilo	C(O)NH-adamantan-1-ilo	H	H
245	ciclohexilo	C(O)NH-2-CH <sub>3</sub> -ciclohexilo	H	H
246	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-cicloheptilo	H	H
247	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-ciclobutilo	H	H
248	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-(1R,4R)-4-CH <sub>3</sub> -ciclohexilo	H	H
249	CH(CH <sub>3</sub> )- fenilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo	H	H
250	CH(CH <sub>3</sub> )- fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
251	ciclohexilo	C(O)NH-(R*-CH)(CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo	5-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
252	ciclohexilo	C(O)NH-(2R*,3R*)-2-CH <sub>3</sub> -6,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - biciclo[3,1,1]hept-3-ilo	H	H
253	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-fenilo	H	fenilo
254	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-3-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> -pirrolidin-1-ilo	H	fenilo
255	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-fenilo	H	fenilo
256	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-CH(CH <sub>3</sub> )-fenilo	5-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
257	ciclohexilo	C(O)NH-CH(CH <sub>3</sub> )-fenilo	5-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
258	(4-F)fenilo	(CH) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> NH-CH(CH <sub>3</sub> )-fenilo	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -fenilo
259	(4-F)fenilo	(CH) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> NH-CH(CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -fenilo
260	CH <sub>2</sub> -fenilo	(CH) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> NH-CH(R-CH <sub>3</sub> )-fenilo	H	H
261	CH <sub>2</sub> -fenilo	(CH) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> NH-CH(S-CH <sub>3</sub> )-Fenilo	H	H
262	CH <sub>2</sub> -fenilo	(CH) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> NH-CH(R-CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo	H	H
263	CH <sub>2</sub> -fenilo	(CH) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> NH-CH(S-CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo	H	H
264	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-1-CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -piperidin-4-ilo	H	H
265	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	fenilo
266	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	H	fenilo
267	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo	H	fenilo
268	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-azepan-1-ilo	H	fenilo
269	ciclohexilo	C(O)NH-(1R,2R)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -ciclohexilo	H	H

(continuación)

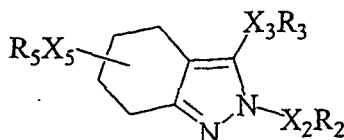
Comp.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	X <sub>5</sub> R <sub>5</sub>	X <sub>4</sub> R <sub>4</sub>
272	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-(2R-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )-(R)-ciclohexilo	H	H
274	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-(2R*,3S*)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> biciclo[2,2,1]hept-3-ilo		
276	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-5-en-3-ilo	H	H
278	ciclohexilo	C(O)NH-(2R,3S)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	H	H
279	ciclohexilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-5-en-3-ilo	H	H
280	ciclohexilo	C(O)NH-(2R,3S)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-5-en-3-ilo	H	H
281	ciclohexilo	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH-(2S,3R)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	H	H
282	ciclohexilo	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-3-ilo	H	OCH <sub>3</sub>
283	(2,4-Cl <sub>2</sub> )-fenilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo	H	H
284	ciclohexilo	C(O)NH-(R*-CH)(CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo	6-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
285	ciclohexilo	C(O)NH-(R*-CH)(CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo	4-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
286	ciclohexilo	C(O)NH-(R*-CH)(CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo	5-NHCO <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
287	(2,4-Cl <sub>2</sub> )-fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	H	H
288	ciclohexilo	C(O)NHCH-(R-CH <sub>3</sub> )-fenilo	5-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
289	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)NH-(R-CH)(CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo	5-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
299	(4-F)fenilo	C(O)NHNH(ciclooctilo)	H	H
300	ciclohexilo	C(O)NHNH(ciclooctilo)	H	H
301	ciclohexilo	C(O)NH-6-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -ciclohex-3-en-1-ilo	H	H
313	(2,4-Cl <sub>2</sub> )-fenilo	C(O)NHCH(S-CH <sub>2</sub> OH)-fenilo	H	(3-OCH <sub>3</sub> )-fenilo
314	(2,4-Cl <sub>2</sub> )-fenilo	C(O)NHCH(R-CH <sub>2</sub> OH)-fenilo	H	(3-OCH <sub>3</sub> )-fenilo
315	(2,4-Cl <sub>2</sub> )-fenilo	C(O)NHCH(R-CH <sub>2</sub> Cl)-fenilo	H	(3-OCH <sub>3</sub> )-fenilo
316	(2,4-Cl <sub>2</sub> )-fenilo	C(O)NHCH(S-CH <sub>2</sub> Cl)-fenilo	H	(3-OCH <sub>3</sub> )-fenilo
317	(2,4-F <sub>2</sub> )-fenilo	C(O)NHCH(R-CH <sub>3</sub> )-fenilo	H	(3-OCH <sub>3</sub> )-fenilo
318	(2,4-F <sub>2</sub> )-fenilo	C(O)NHCH(R-CH <sub>2</sub> OH)-fenilo	H	(3-OCH <sub>3</sub> )-fenilo
326	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-C(O)-N(CH <sub>2</sub> -fenilo) <sub>2</sub>	H
327	ciclohexilo	C(O)NH-adamantan-2-ilo	5-C(O)NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H

(continuación)

Comp.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	X <sub>5</sub> R <sub>5</sub>	X <sub>4</sub> R <sub>4</sub>
328	ciclohexilo	C(O)N(CH <sub>3</sub> )CH(R-CH <sub>3</sub> )ciclohexilo	H	H
329	ciclohexilo	C(O)N[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]CH(R-CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo	H	H
330	ciclohexilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -ciclohexilo	H	H
331	ciclohexilo	C(O)NHCH(fenilo)-ciclohexilo	H	H
332	ciclohexilo	CH <sub>2</sub> CH(CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )-(2-OCH <sub>3</sub> )-fenilo	H	H
333	ciclohexilo	CH <sub>2</sub> CH(2-OCH <sub>3</sub> -fenilo)-C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H
334	ciclohexilo	NHC(O)NH-CH(CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo	H	H
335	CH <sub>2</sub> -fenilo	C(O)N(CH <sub>3</sub> )(fenilo)	H	fenilo
336	ciclohexilo	NHSO <sub>2</sub> -(4-CH <sub>3</sub> )fenilo	H	H
337	CH <sub>2</sub> -fenilo	NHC(O)NH-adamantan-1-ilo	H	H
338	CH <sub>2</sub> -fenilo	NHC(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	H

y formas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un ejemplo de un modulador del receptor CB que no está dentro del alcance de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ib)



5

en la que X<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>R<sub>3</sub> y X<sub>5</sub>R<sub>5</sub> se seleccionan dependientemente entre

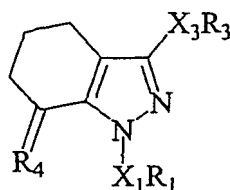
Comp.	X <sub>2</sub> R <sub>2</sub>	X <sub>5</sub> R <sub>5</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>
4	(4-OCH <sub>3</sub> )-fenilo	H	C(O)NHCH(CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -(4-OCH <sub>2</sub> -fenil)fenilo
6	(4-OCH <sub>3</sub> )-fenilo	H	C(O)NHCH(CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -(4-OH)fenilo
8	(4-OCH <sub>3</sub> )-fenilo	H	C(O)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-NH <sub>2</sub> )fenilo
42	CH <sub>2</sub> -fenilo	H	C(O)NH-(2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )-biciclo[2,2,1]hept-3-ilo
84	ciclohexilo	5-NHCO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C(O)NH-adamantan-2-ilo
91	fenilo	5-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C(O)NH-adamantan-1-ilo
121	(4-OCH <sub>3</sub> )-fenilo	H	C(O)N-(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )-(2-OCH <sub>3</sub> )fenilo
140	(2,4-Cl <sub>2</sub> )-fenilo	H	C(O)NH-adamantan-1-ilo
142	(2,4-Cl <sub>2</sub> )-fenilo	H	C(O)NHCH <sub>2</sub> -adamantan-1-ilo
190	ciclohexilo	5-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo
221	ciclohexilo	5-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C(O)NH-adamantan-2-ilo
227	CH <sub>2</sub> -fenilo	5-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C(O)NH-octahidro-2,5-metano-pentalen-3a-ilo

(continuación)

Comp.	X <sub>2</sub> R <sub>2</sub>	X <sub>5</sub> R <sub>5</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>
270	CH <sub>2</sub> -fenilo	H	C(O)NH-(1S*,2R*)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -ciclohexilo
271	CH <sub>2</sub> -fenilo	H	C(O)NH-(1S,2S)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -ciclohexilo
273	CH <sub>2</sub> -fenilo	H	C(O)NH-(2R,3S)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-3-ilo
275	CH <sub>2</sub> -fenilo	H	C(O)NH-(2S,3R)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-5-en-3-ilo
277	CH <sub>2</sub> -fenilo	H	C(O)NH-(2R,3S)-2-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-5-en-3-ilo
322	fenilo	5-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C(O)NH-1,3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo
323	fenilo	5-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C(O)NHCH <sub>2</sub> -adamantan-1-ilo
324	fenilo	5-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C(O)NH-adamantan-2-ilo
325	fenilo	5-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-adamantan-1-ilo

y formas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de Fórmula (Ic)



Fórmula (Ic)

en la que X<sub>1</sub>R<sub>1</sub>, X<sub>3</sub>R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan dependientemente entre

Comp.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>
290	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo
291	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo
292	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	C(O)NH-(1S,2R,4R)-1-CH <sub>3</sub> -3,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -biciclo[2,2,1]hept-2-ilo
293	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	C(O)NH-(R-CH)(CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo
294	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	C(O)NH-(S-CH)(CH <sub>3</sub> )-fenilo
295	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-F)fenilo	C(O)NH-(R-CH)(CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo
296	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-F)fenilo	C(O)NH-(R-CH)(CH <sub>3</sub> )-fenilo
297	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-F)fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo
298	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-F)fenilo	C(O)NH-morfolin-4-ilo



(continuación)

Comp.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>
307	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	C(O)NH-(R-CH)(CH <sub>3</sub> )-fenilo
308	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-F)fenilo	C(O)NH-(S-CH)(CH <sub>3</sub> )-fenilo
309	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-F)fenilo	C(O)NH-(S-CH)(CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo
310	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	CCO)NHNH-(4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )fenilo
311	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-F)fenilo	C(O)NHNH-piridin-4-ilo
319	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	C(O)NHCH <sub>2</sub> -piridin-2-ilo
320	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	C(O)NHCH(CH <sub>3</sub> )-piridin-2-ilo
321	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-Cl)fenilo	C(O)NH-(S-CH)(CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo
339	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-F)fenilo	C(O)NH-azepan-1-ilo
340	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-tien-2-ilo	C(O)NH-CH(R-CH <sub>3</sub> )-fenilo
341	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-tien-2-ilo	C(O)NH-CH(R-CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo
342	(2,4-Cl)fenilo	CH-tien-2-ilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo
343	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-tien-2-ilo	C(O)NH-azepan-1-ilo
344	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-tien-2-ilo	C(O)NH-2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -piperidin-1-ilo
345	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-tien-2-ilo	C(O)NH-pirrolidin-1-ilo
346	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-tien-2-ilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo
347	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo
348	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-azepan-1-ilo
349	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -piperidin-1-ilo
350	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo
351	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-CH(R-CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo
352	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-CH(S-CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo
353	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-CH(R-CH <sub>3</sub> )-fenilo
354	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-CH(S-CH <sub>3</sub> )-fenilo
355	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-(R-CH)(CH <sub>2</sub> OH)-fenilo
356	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-(S-CH)(CH <sub>2</sub> OH)-fenilo

(continuación)

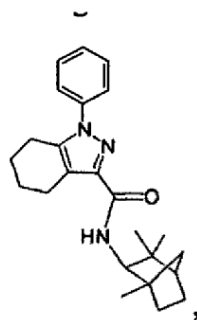
Comp.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>
357	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-tien-3-ilo	C(O)NH-pirrolidin-1-ilo
358	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-CH(R-CH <sub>3</sub> )-fenilo
359	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-CH(S-CH <sub>3</sub> )-fenilo
360	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-CH(R-CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo
361	(2,4-Ch)fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-CH(S-CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo
362	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -piperidin-1-ilo
363	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-azepan-1-ilo
364	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo
365	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo
366	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-(R-CH)(CH <sub>2</sub> OH)-fenilo
367	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-3-ilo	CCO)NH-(S-CH)(CH <sub>2</sub> OH)-fenilo
368	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-3-ilo	C(O)NH-pirrolidin-1-ilo
369	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-CH(R-CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo
370	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-CH(S-CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo
371	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-CH(R-CH <sub>3</sub> )-fenilo
372	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-CH(S-CH <sub>3</sub> )-fenilo
373	(2,4-Ch)fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-azepan-1-ilo
374	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo
375	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -piperidin-1-ilo
376	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo
377	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-pirrolidin-1-ilo
378	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-(R-CH)(CH <sub>2</sub> OH)-fenilo
379	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-fur-2-ilo	C(O)NH-(S-CH)(CH <sub>2</sub> OH)-fenilo
380	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-Br)fenilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo
381	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-Br)fenilo	C(O)NH-(R-CH)(CH <sub>3</sub> )piridin-2-ilo
382	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-Br)fenilo	C(O)NH-(R-CH)(CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo

(continuación)

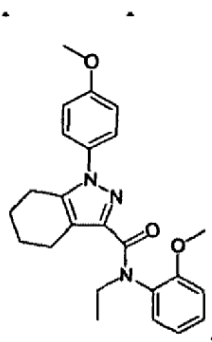
Comp.	X <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	X <sub>3</sub> R <sub>3</sub>
<b>383</b>	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-Br)fenilo	C(O)NH-(R-CH)(CH <sub>3</sub> )-fenilo
<b>384</b>	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-Br)fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo
<b>385</b>	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(5-Cl)tien-2-ilo	C(O)NH-CH(R-CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo
<b>386</b>	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(5-Cl)tien-2-ilo	C(O)NH-CH(R-CH <sub>3</sub> )-fenilo
<b>387</b>	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(5-Cl)tien-2-ilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo
<b>388</b>	(2,4-Cl)fenilo	CH-(5-Cl)tien-2-ilo	C(O)NH-azepan-1-ilo
<b>389</b>	(2,4-CCl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(5-Cl)tien-2-ilo	C(O)NH-2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -piperidin-1-ilo
<b>390</b>	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(5-Cl)tien-2-ilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo
<b>391</b>	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(5-Cl)tien-2-ilo	C(O)NH-CH(S-CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo
<b>392</b>	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(5-Cl)tien-2-ilo	C(O)NH-CH(S-CH <sub>3</sub> )-fenilo
<b>393</b>	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(5-Cl)tien-2-ilo	C(O)NH-pirrolidin-1-ilo
<b>394</b>	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(5-Br)tien-2-ilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo
<b>395</b>	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(5-Br)tien-2-ilo	C(O)NH-azepan-1-ilo
<b>396</b>	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(5-Br)fur-2-ilo	C(O)NH-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo
<b>397</b>	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(5-Br)fur-2-ilo	C(O)NH-CH(R-CH <sub>3</sub> )-fenilo
<b>398</b>	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(5-Br)fur-2-ilo	C(O)NH-CH(R-CH <sub>3</sub> )-ciclohexilo
<b>399</b>	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(3-Br)tien-2-ilo	C(O)NH-2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -piperidin-1-ilo
<b>400</b>	(2,4-Cl <sub>2</sub> )fenilo	CH-(4-Br)tien-3-ilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

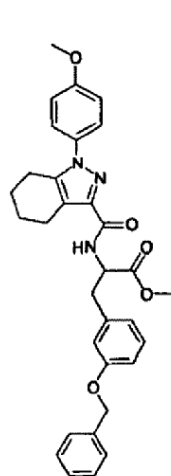
Un ejemplo de un modulador del receptor CB es un compuesto seleccionado entre (los ejemplos que están dentro del alcance de la presente invención están marcados con un asterisco (\*)):



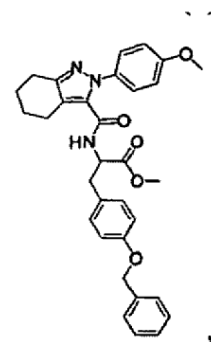
1 EM 378 MH<sup>+</sup>



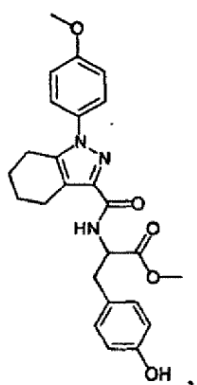
2 EM 406 MH<sup>+</sup>



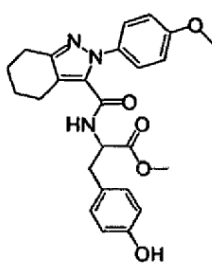
3 EM 540 MH<sup>+</sup>



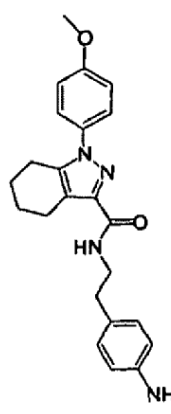
4 EM 540 MH<sup>+</sup>



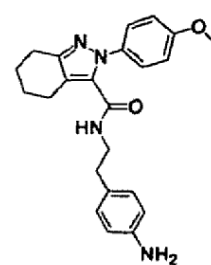
5 EM 450 MH<sup>+</sup>



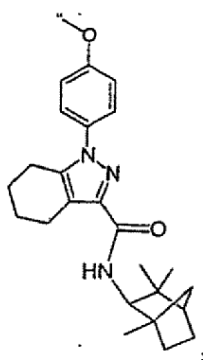
6 EM 450 MH<sup>+</sup>



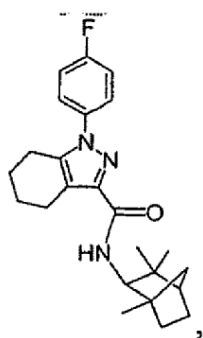
7 EM 391 MH<sup>+</sup>



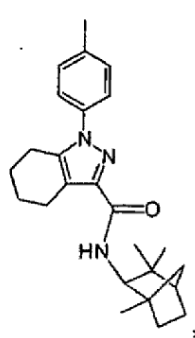
8 EM 391 MH<sup>+</sup>



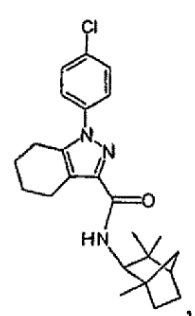
9 EM 408,1 MH<sup>+</sup>



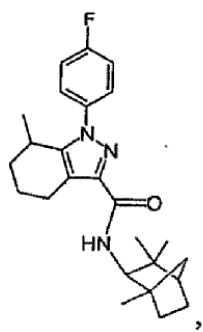
10 EM 396,1 MH<sup>+</sup>



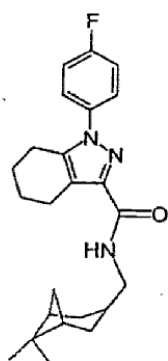
11 EM 392 MH<sup>+</sup>



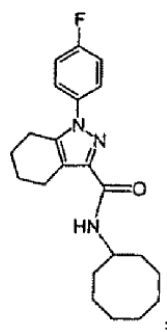
12 EM 412 MH<sup>+</sup>



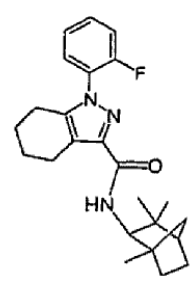
13 EM 410 MH<sup>+</sup>



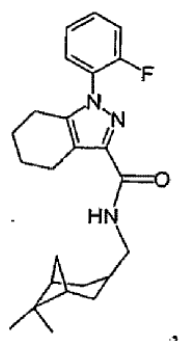
14 EM 396 MH<sup>+</sup>



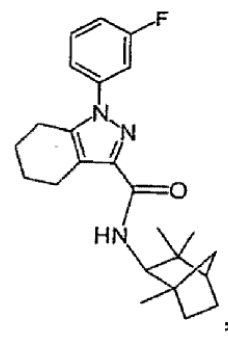
15 EM 370 MH<sup>+</sup>



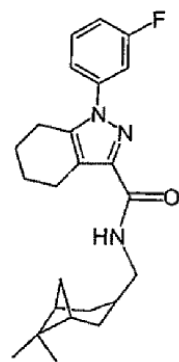
16 EM 396 MH<sup>+</sup>



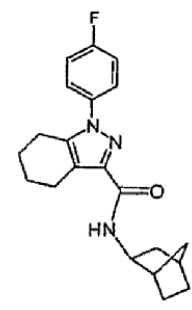
17 EM 396 MH<sup>+</sup>



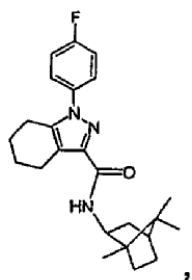
18 EM 396 MH<sup>+</sup>



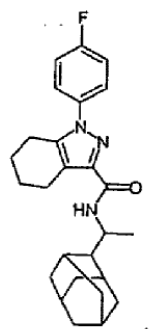
19 EM 396 MH<sup>+</sup>



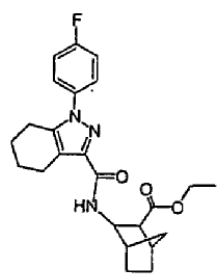
20 EM 354 MH<sup>+</sup>



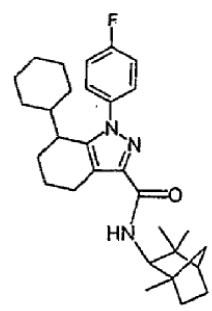
21 EM 396 MH<sup>+</sup>



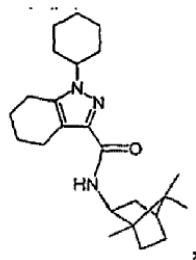
22 EM 422 MH<sup>+</sup>



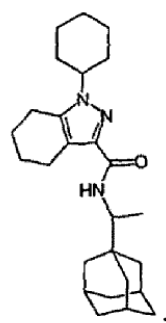
23 EM 426.2 MH<sup>+</sup>



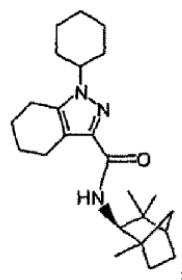
24 EM 478 MH<sup>+</sup>



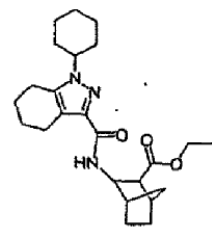
25 EM 384.1 MH<sup>+</sup>



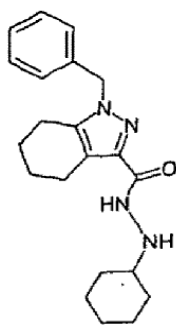
26 EM 410.1 MH<sup>+</sup>



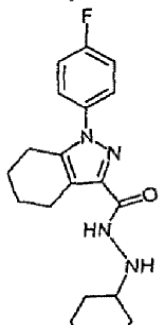
27 EM 384.1 MH<sup>+</sup>



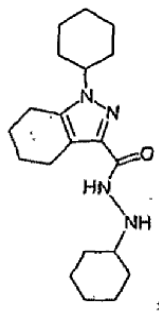
28 EM 414.1 MH<sup>+</sup>



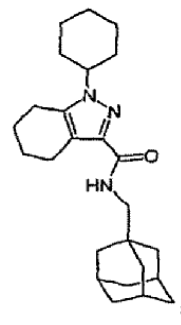
**29** EM 352.9 MH<sup>+</sup>



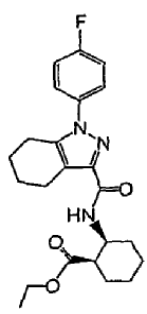
**30** EM 357 MH<sup>+</sup>



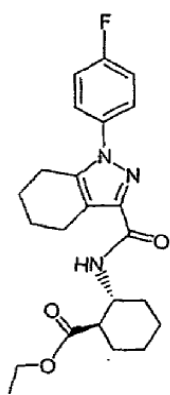
**31** EM 345.1 MH<sup>+</sup>



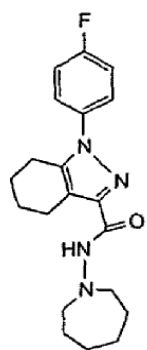
**32** EM 396.1 MH<sup>+</sup>



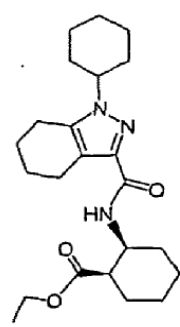
**33** EM 414.2 MH<sup>+</sup>



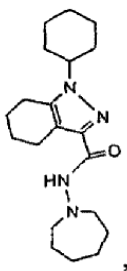
**34** EM 414 MH<sup>+</sup>



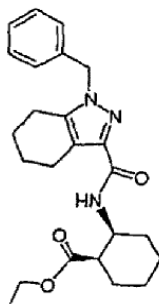
**35** EM 357.2 MH<sup>+</sup>



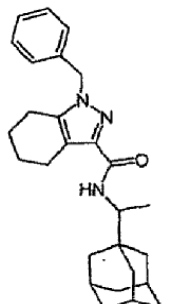
**36** EM 402.1 MH<sup>+</sup>



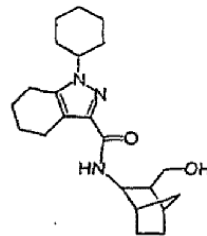
**37** EM 345.1 MH<sup>+</sup>



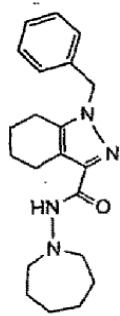
**38** EM 410 MH<sup>+</sup>



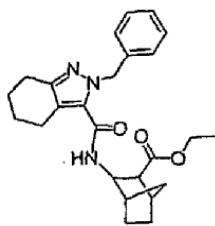
**39** EM 418 MH<sup>+</sup>



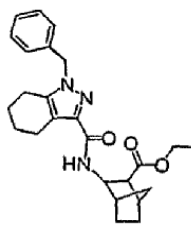
**40** EM 372.1 MH<sup>+</sup>



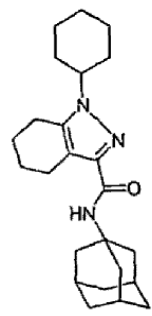
**41** EM 353 MH<sup>+</sup>



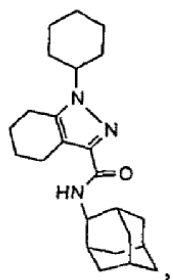
**42** EM 422 MH<sup>+</sup>



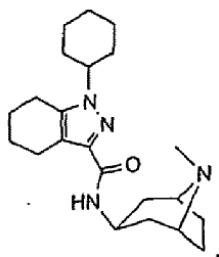
**43** EM 422 MH<sup>+</sup>



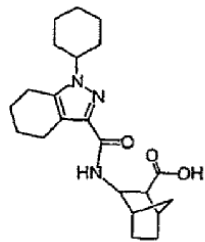
**44** EM 382.1 MH<sup>+</sup>



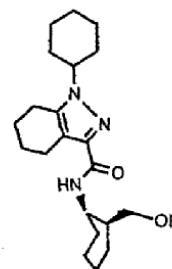
45 EM 382.1 MH<sup>+</sup>



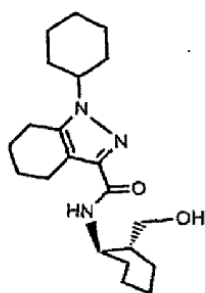
46 EM 371 MH<sup>+</sup>



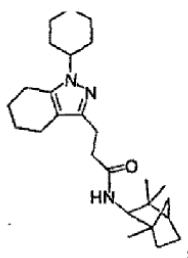
47 EM 386 MH<sup>+</sup>



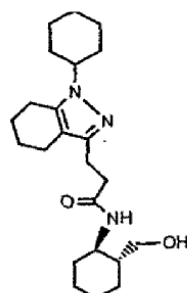
48 EM 360.1 MH<sup>+</sup>



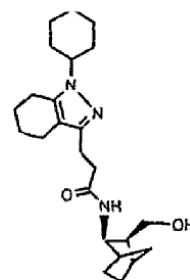
49 EM 360.1 MH<sup>+</sup>



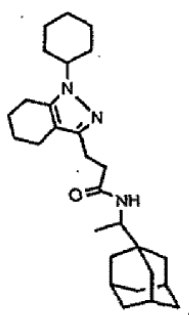
50 Ejemplo 15



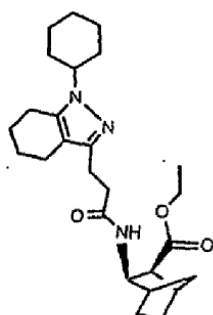
51 EM 388.1 MH<sup>+</sup>



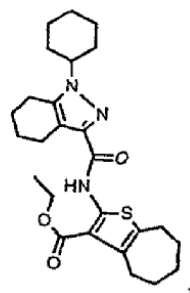
52 EM 400 MH<sup>+</sup>



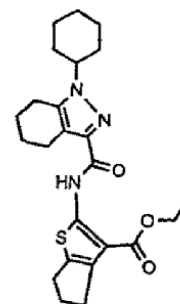
53 EM 442.1 MH<sup>+</sup>



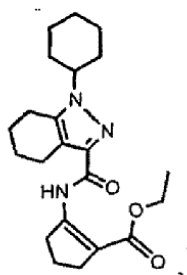
54 EM 442 MH<sup>+</sup>



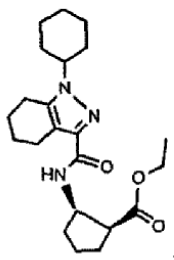
55 EM 470 MH<sup>+</sup>



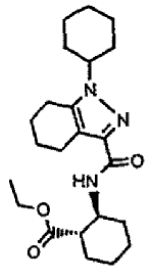
56 EM 442 MH<sup>+</sup>



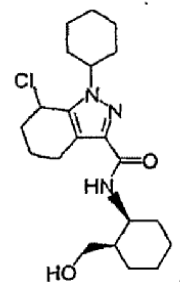
57 EM 386 MH<sup>+</sup>



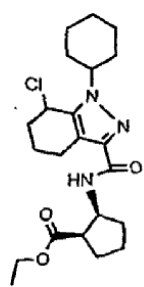
58 EM 388 MH<sup>+</sup>



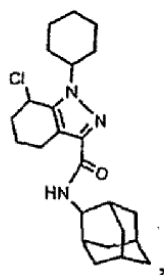
59 EM 402.1 MH<sup>+</sup>



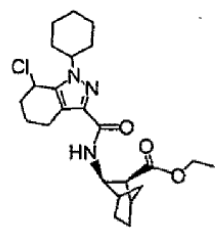
60 Ejemplo 23



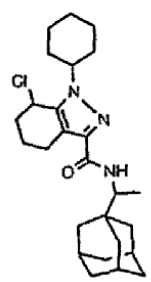
61 EM 422 MH<sup>+</sup>



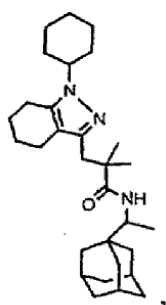
62 EM 416 MH<sup>+</sup>



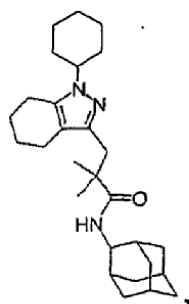
63 EM 448 MH<sup>+</sup>



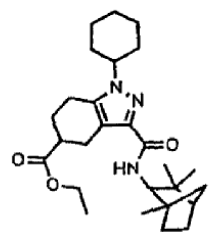
64 EM 444.1 MH<sup>+</sup>



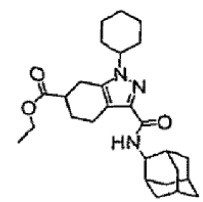
65 EM 466.1 MH<sup>+</sup>



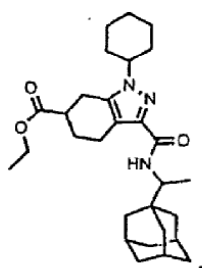
66 Example 16



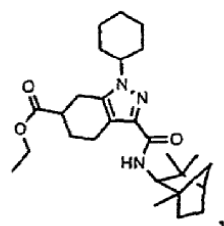
67 EM 456 MH<sup>+</sup>



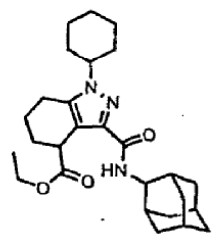
68 EM 454 MH<sup>+</sup>



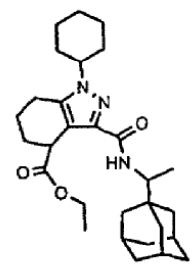
69 EM 482 MH<sup>+</sup>



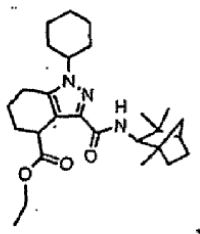
70 EM 456 MH<sup>+</sup>



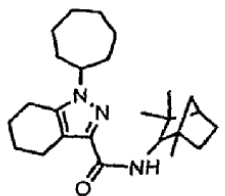
71 EM 454 MH<sup>+</sup>



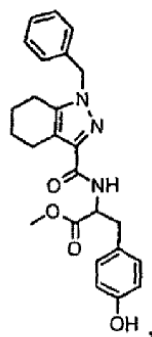
72 EM 482 MH<sup>+</sup>



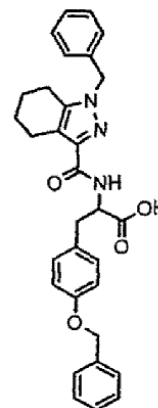
73 EM 456 MH<sup>+</sup>



74 EM 398 MH<sup>+</sup>

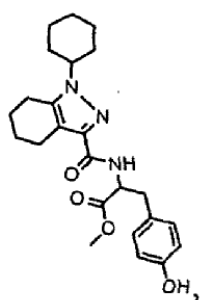


75 EM 434.2 MH<sup>+</sup>

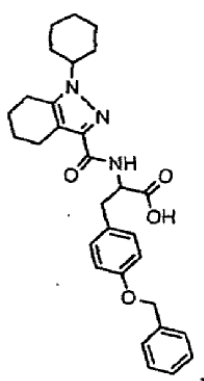


76 EM 510.2 MH<sup>+</sup>

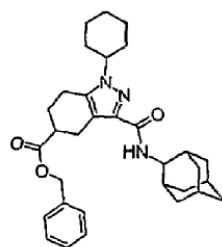




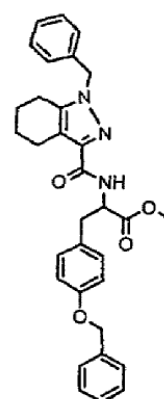
77 EM 426.2 MH<sup>+</sup>



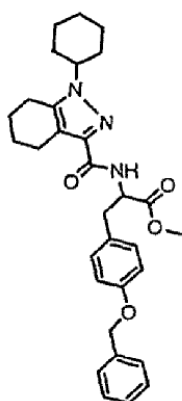
78 EM 502.3 MH<sup>+</sup>



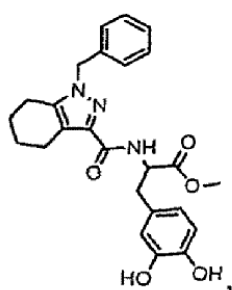
79 EM 516 MH<sup>+</sup>



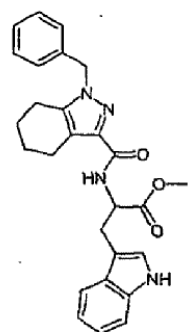
80 EM 524.2 MH<sup>+</sup>



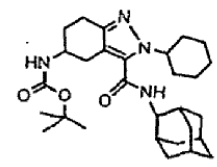
81 EM 516.3 MH<sup>+</sup>



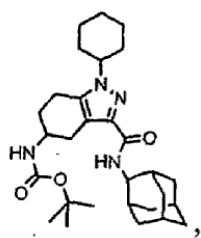
82 EM 450 MH<sup>+</sup>



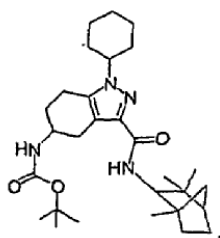
83 EM 457 MH<sup>+</sup>



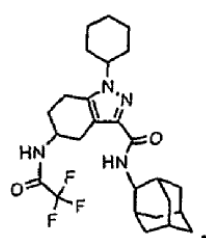
84 EM 497 MH<sup>+</sup>



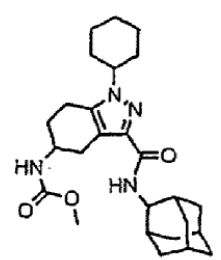
85 EM 497 MH<sup>+</sup>



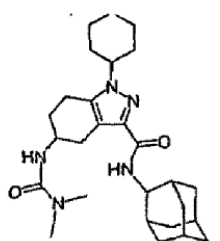
86 Ejemplo 8



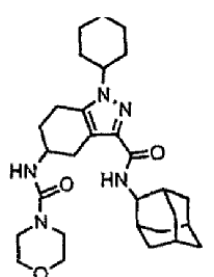
87 EM 493 MH<sup>+</sup>



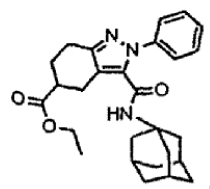
88 EM 455 MH<sup>+</sup>



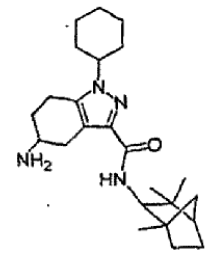
89 Ejemplo 9



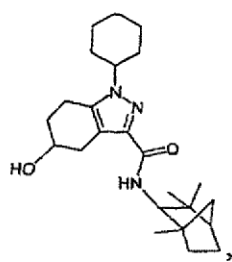
90 EM 510 MH<sup>+</sup>



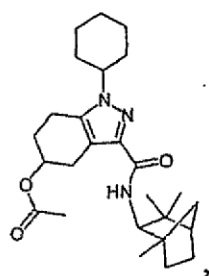
91 EM 448 MH<sup>+</sup>



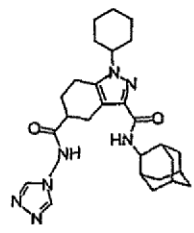
92 Ejemplo 8



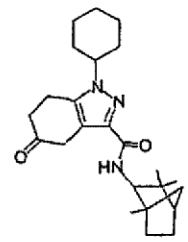
93 Example 8



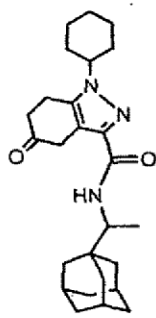
94 EM 442 MH<sup>+</sup>



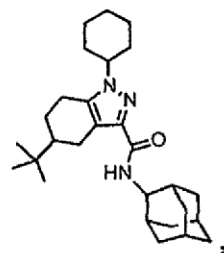
95 EM 492 MH<sup>+</sup>



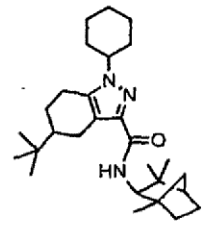
96 Ejemplo 22



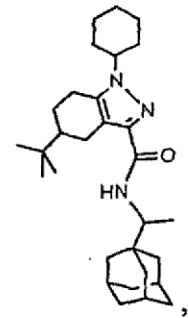
97 EM 422.2 MH<sup>+</sup>



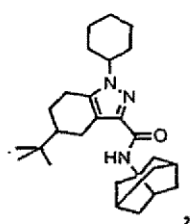
98 EM 438 MH<sup>+</sup>



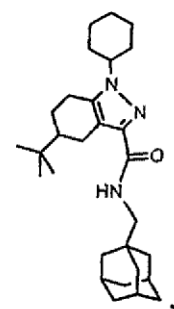
99 EM 440 MH<sup>+</sup>



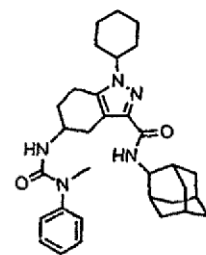
100 EM 466 MH<sup>+</sup>



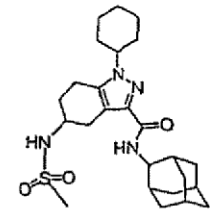
101 EM 424 MH<sup>+</sup>



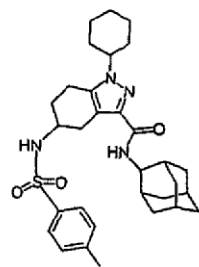
102 EM 452 MH<sup>+</sup>



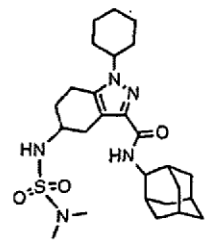
103 EM 530 MH<sup>+</sup>



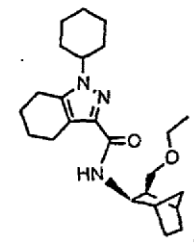
104 EM 475 MH<sup>+</sup>



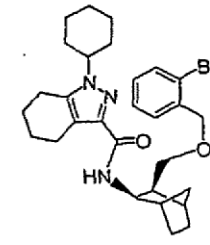
1056 EM 551 MH<sup>+</sup>



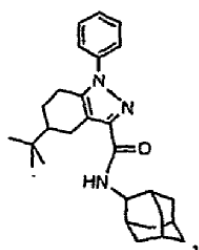
106 EM 504 MH<sup>+</sup>



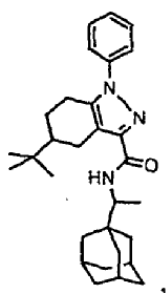
107 EM 400.3 MH<sup>+</sup>



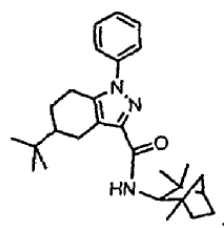
108 EM 542.2 MH<sup>+</sup>



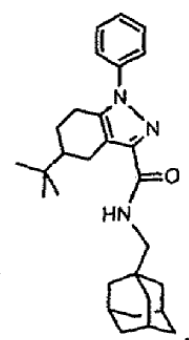
**109 EM 432 MH<sup>+</sup>**



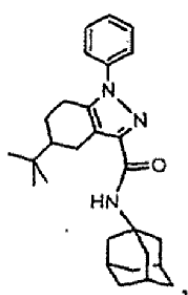
**110 EM 460 MH<sup>+</sup>**



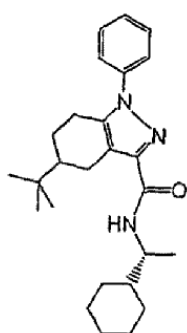
**111 EM 434 MH<sup>+</sup>**



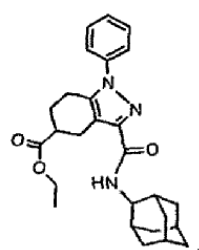
**112 EM 446 MH<sup>+</sup>**



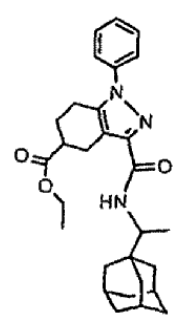
**113 EM 432 MH<sup>+</sup>**



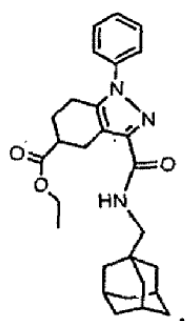
**114 EM 408 MH<sup>+</sup>**



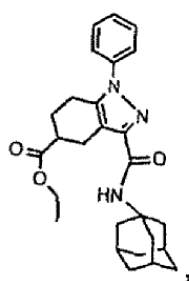
**115 EM 448 MH<sup>+</sup>**



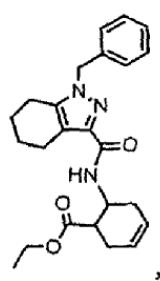
**116 EM 476 MH<sup>+</sup>**



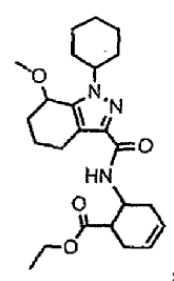
**117 EM 462 MH<sup>+</sup>**



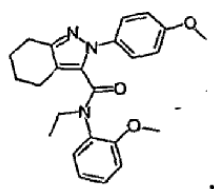
**118 EM 448 MH<sup>+</sup>**



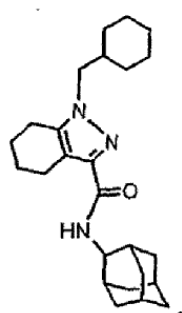
**119 EM 408.1 MH<sup>+</sup>**



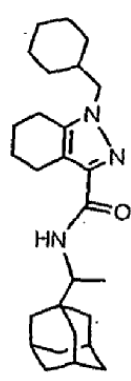
**120 EM 430.1 MH<sup>+</sup>**



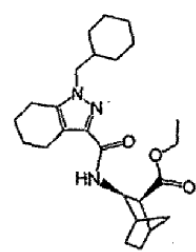
**121 EM 406 MH<sup>+</sup>**



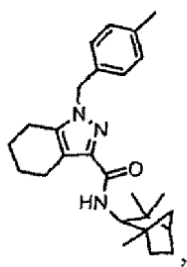
**122 EM 396 MH<sup>+</sup>**



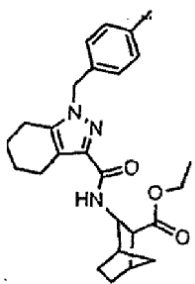
**123 EM 424 MH<sup>+</sup>**



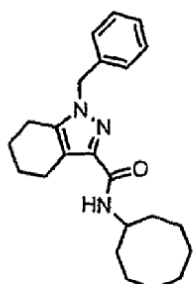
**124 EM 428 MH<sup>+</sup>**



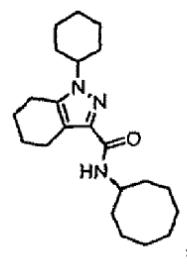
125 EM 406 MH<sup>+</sup>



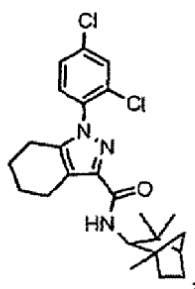
126 EM 436 MH<sup>+</sup>



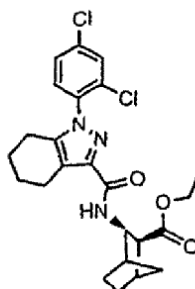
127 EM 366 MH<sup>+</sup>



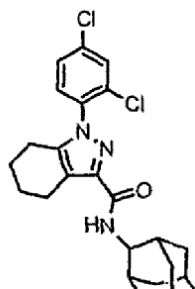
128 EM 358 MH<sup>+</sup>



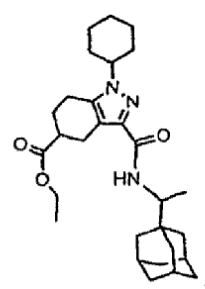
129 EM 446 MH<sup>+</sup>



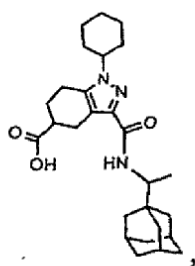
130 EM 476 MH<sup>+</sup>



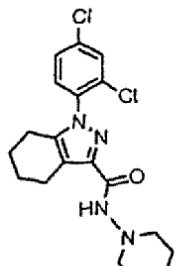
131 EM 444.1 MH<sup>+</sup>



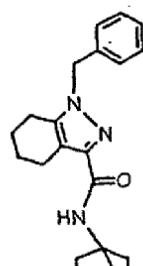
132 EM 482 MH<sup>+</sup>



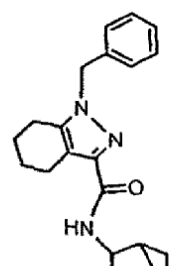
133 EM 454 MH<sup>+</sup>



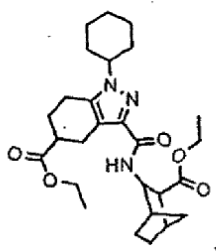
134 EM 407 MH<sup>+</sup>



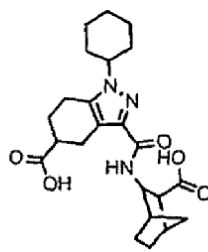
135 EM 404.2 MH<sup>+</sup>



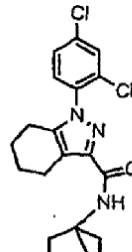
136 EM 390 MH<sup>+</sup>



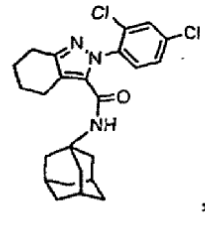
137 EM 486 MH<sup>+</sup>



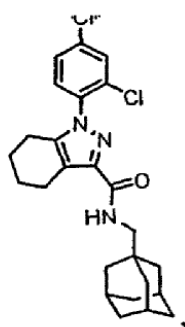
138 EM 430 MH<sup>+</sup>



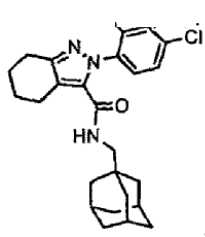
139 EM 444.1 MH<sup>+</sup>



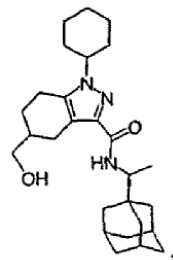
140 EM 444.1 MH<sup>+</sup>



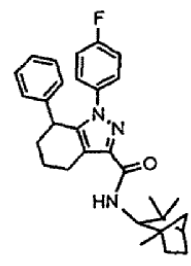
**141 EM 458 MH<sup>+</sup>**



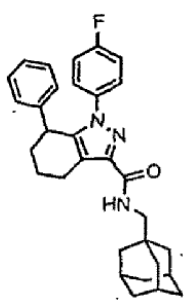
**142 EM 458.1 MH<sup>+</sup>**



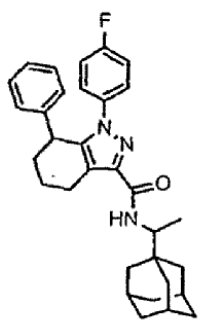
**143 Ejemplo 19**



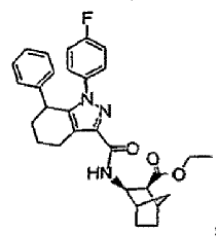
**144 EM 472.1 MH<sup>+</sup>**



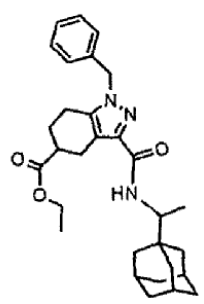
**145 EM 484.1 MH<sup>+</sup>**



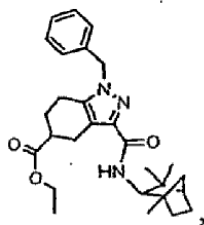
**146 EM 498.2 MH<sup>+</sup>**



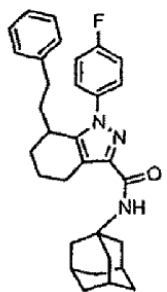
**147 EM 502.1 MH<sup>+</sup>**



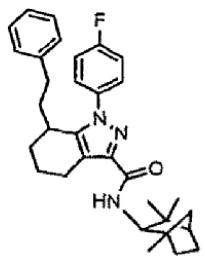
**148 EM 490 MH<sup>+</sup>**



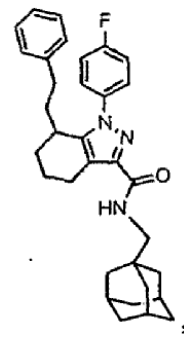
**149 EM 464 MH<sup>+</sup>**



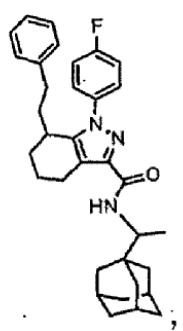
**150 EM 498.2 MH<sup>+</sup>**



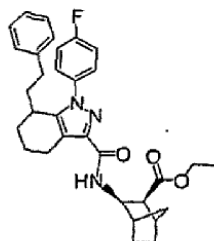
**151 EM 500.2 MH<sup>+</sup>**



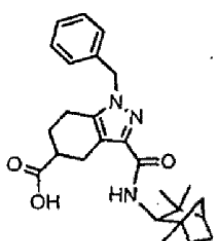
**152 EM 512.2 MH<sup>+</sup>**



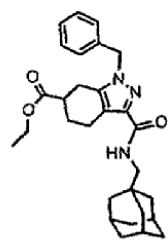
**153 EM 526.3 MH<sup>+</sup>**



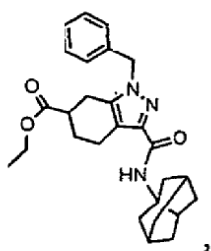
**154 EM 530.2 MH<sup>+</sup>**



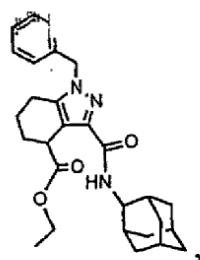
**155 EM 436 MH<sup>+</sup>**



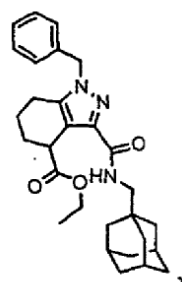
**156 EM 476 MH<sup>+</sup>**



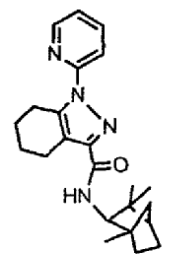
**157** EM 448 MH<sup>+</sup>



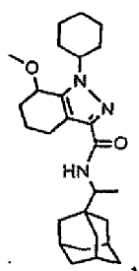
**158** EM 462.3 MH<sup>+</sup>



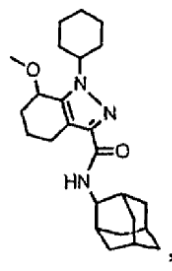
**159** EM 476 MH<sup>+</sup>



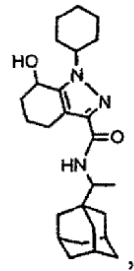
**160** EM 379 MH<sup>+</sup>



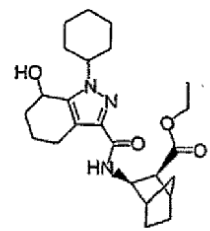
**161** EM 440 MH<sup>+</sup>



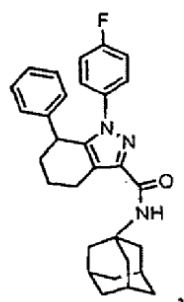
**162** EM 412 MH<sup>+</sup>



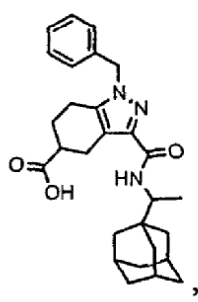
**163** EM 425.8 MH<sup>+</sup>



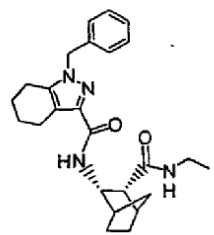
**164** Ejemplo 24



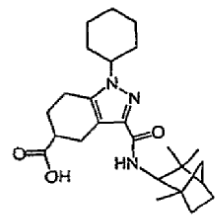
**165** EM 470.2 MH<sup>+</sup>



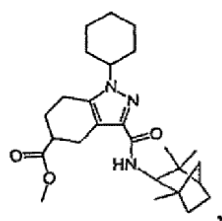
**166** EM 462 MH<sup>+</sup>



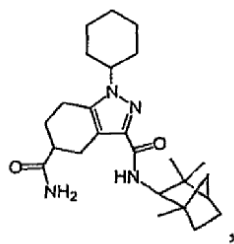
**167** EM 421 MH<sup>+</sup>



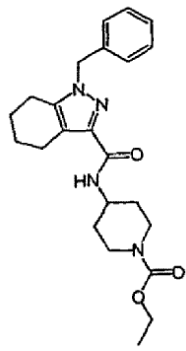
**168** EM 428 MH<sup>+</sup>



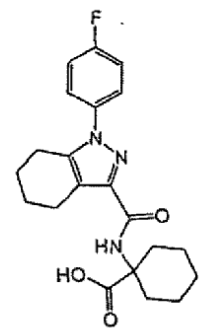
**169** EM 442 MH<sup>+</sup>



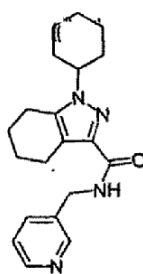
**170** EM 427 MH<sup>+</sup>



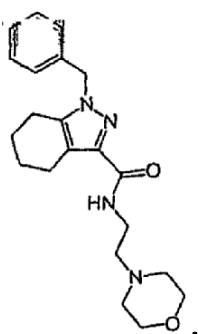
**171** EM 411 MH<sup>+</sup>



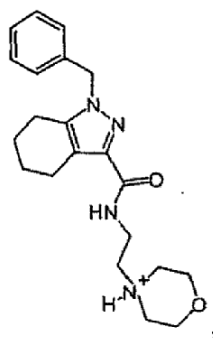
**172** EM 386.2 MH<sup>+</sup>



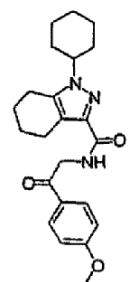
**173 EM 339 MH<sup>+</sup>**



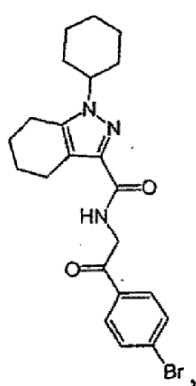
**174 EM 369 MH<sup>+</sup>**



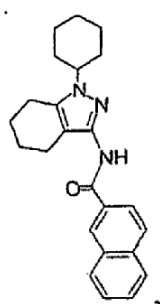
**175 EM 370 MH<sup>+</sup>**



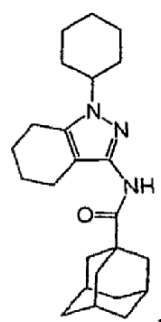
**176 Ejemplo 4**



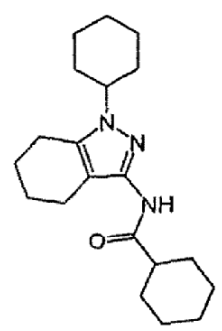
**177 EM 445 MH<sup>+</sup>**



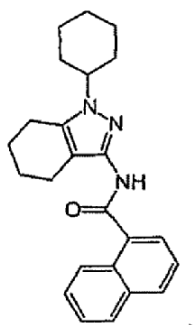
**178 Ejemplo 6**



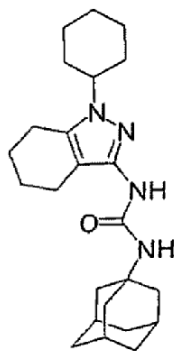
**179 EM 382 MH<sup>+</sup>**



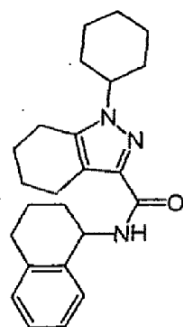
**180 EM 330 MH<sup>+</sup>**



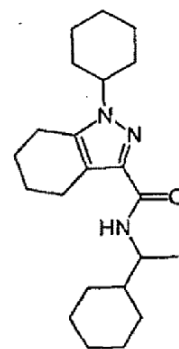
**181 EM 374 MH<sup>+</sup>**



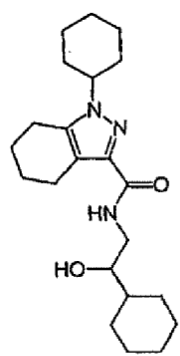
**182 Ejemplo 27**



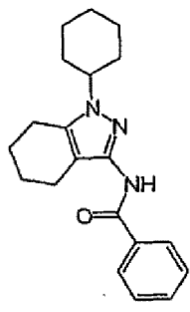
**183 EM 378 MH<sup>+</sup>**



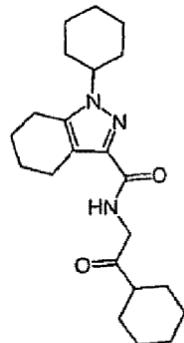
**184 EM 358 MH<sup>+</sup>**



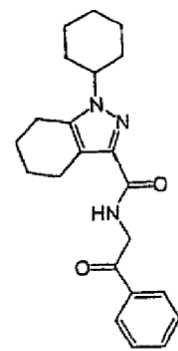
**185 EM 374 MH<sup>+</sup>**



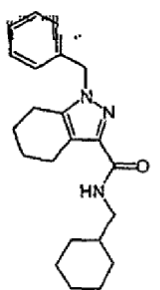
**186 EM 324 MH<sup>+</sup>**



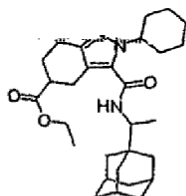
**187 EM 372 MH<sup>+</sup>**



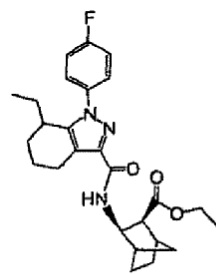
**188 EM 366 MH<sup>+</sup>**



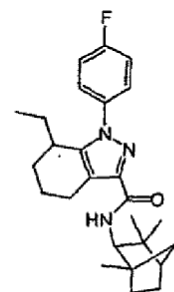
**189 EM 352 MH<sup>+</sup>**



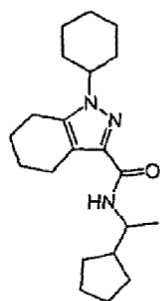
**190 EM 482 MH<sup>+</sup>**



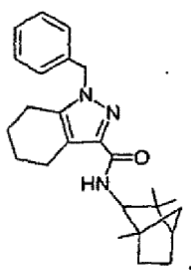
**191 EM 454 MH<sup>+</sup>**



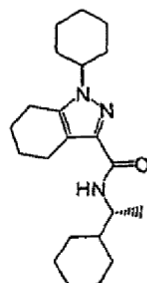
**192 EM 424 MH<sup>+</sup>**



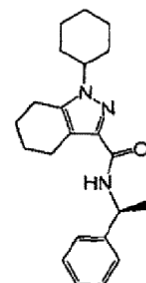
**193 EM 344 MH<sup>+</sup>**



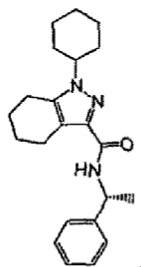
**194 Ejemplo 2**



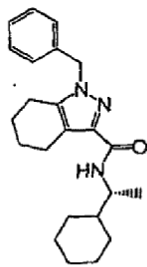
**195 EM 358 MH<sup>+</sup>**



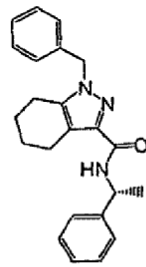
**196 EM 352 MH<sup>+</sup>**



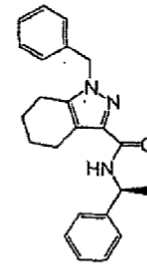
**197 EM 352 MH<sup>+</sup>**



**198 EM 366 MH<sup>+</sup>**

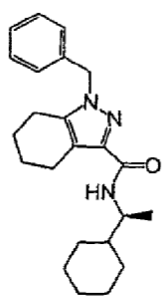


**199 EM 360 MH<sup>+</sup>**

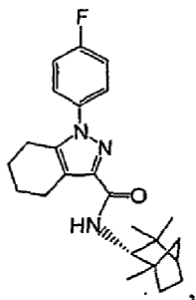


**200 EM 360-MH<sup>+</sup>**

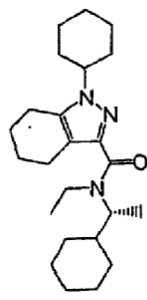




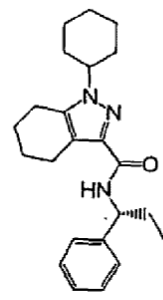
**201** EM 366 MH<sup>+</sup>



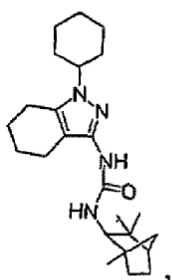
**202** EM 396 MH<sup>+</sup>



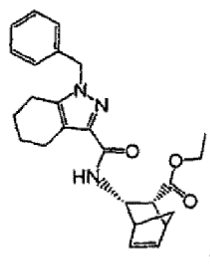
**203** EM 386 MH<sup>+</sup>



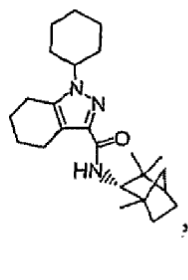
**204** EM 366 MH<sup>+</sup>



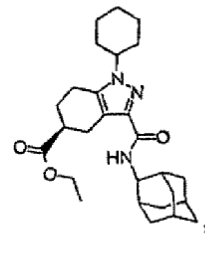
**205** EM 399 MH<sup>+</sup>



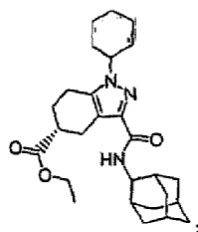
**206** EM 420.1 MH<sup>+</sup>



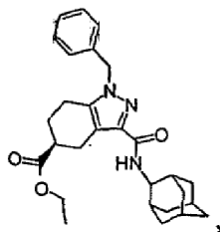
**207** EM 384.1 MH<sup>+</sup>



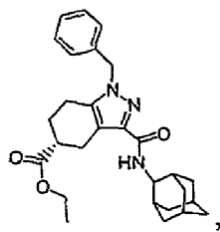
**208** Ejemplo 1



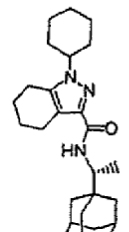
**209** Example 1



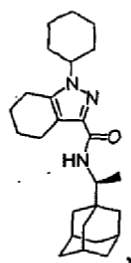
**210** EM 462 MH<sup>+</sup>



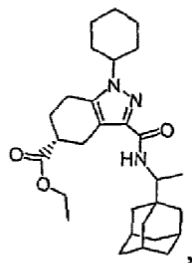
**211** EM 462 MH<sup>+</sup>



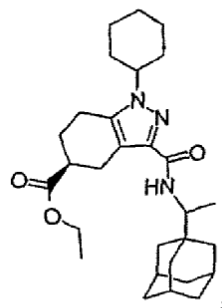
**212** EM 410 MH<sup>+</sup>



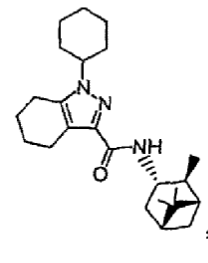
**213** EM 410 MH<sup>+</sup>



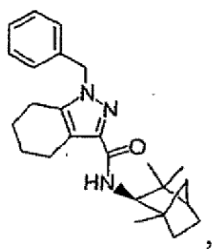
**214** EM 482 MH<sup>+</sup>



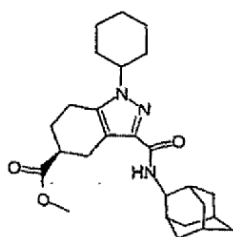
**215** EM 482 MH<sup>+</sup>



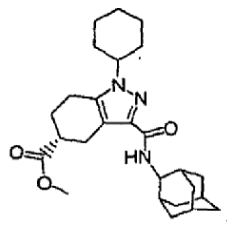
**216** EM 384 MH<sup>+</sup>



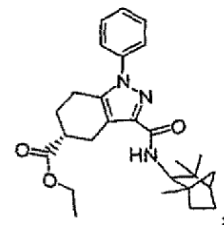
217 EM 392 MH<sup>+</sup>



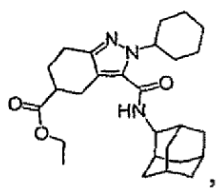
218 EM 440 MH<sup>+</sup>



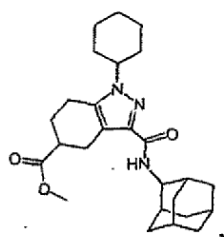
219 EM 440 MH<sup>+</sup>



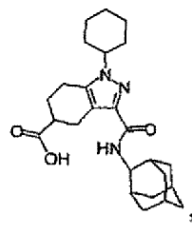
220 EM 450 MH<sup>+</sup>



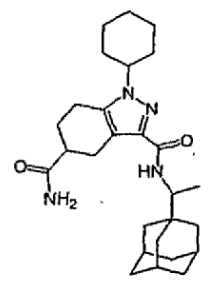
221 EM 454 MH<sup>+</sup>



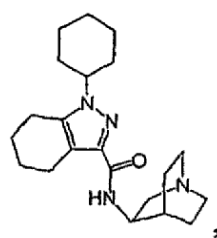
222 EM 454 MH<sup>+</sup>



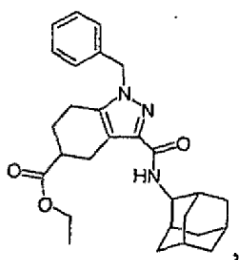
223 Ejemplo 7



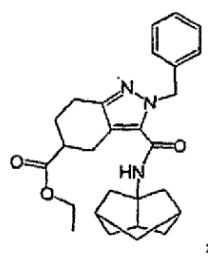
224 EM 453 MH<sup>+</sup>



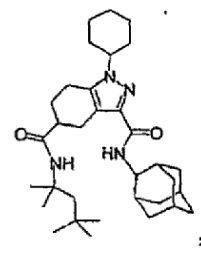
225 EM 357 MH<sup>+</sup>



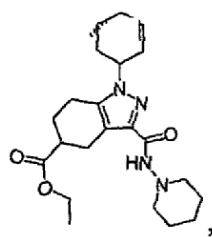
226 EM 462 MH<sup>+</sup>



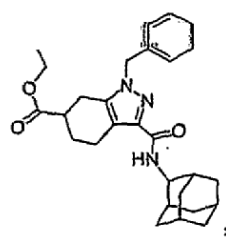
227 EM 448 MH<sup>+</sup>



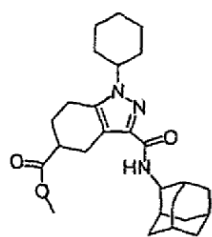
228 Ejemplo 7



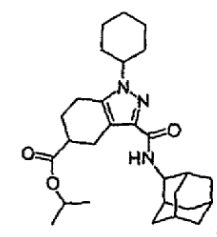
229 EM 403 MH<sup>+</sup>



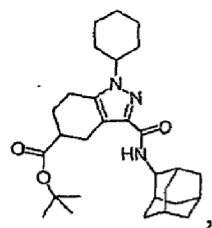
230 EM 462 MH<sup>+</sup>



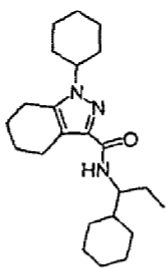
231 EM 440 MH<sup>+</sup>



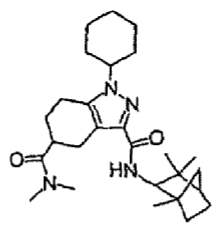
232 EM 468 MH<sup>+</sup>



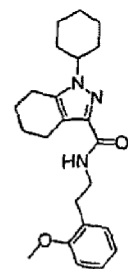
233 EM 482 MH<sup>+</sup>



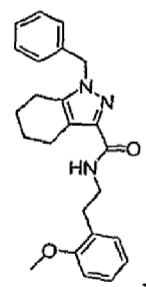
234 EM 372 MH<sup>+</sup>



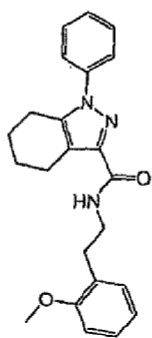
235 EM 455 MH<sup>+</sup>



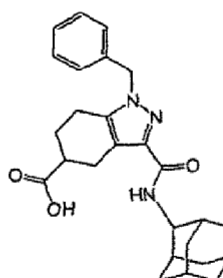
236 EM 382 MH<sup>+</sup>



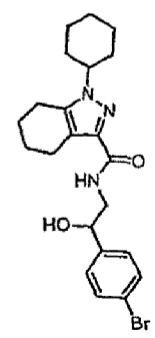
237 EM 390 MH<sup>+</sup>



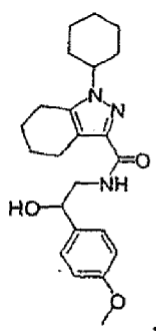
238 EM 376 MH<sup>+</sup>



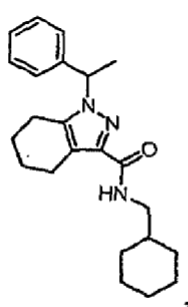
239 EM 434 MH<sup>+</sup>



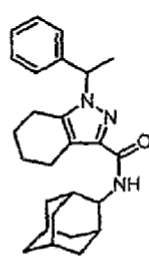
240 EM 447 MH<sup>+</sup>



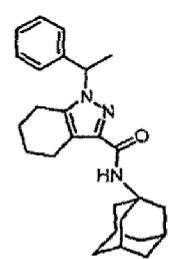
241 Ejemplo 4



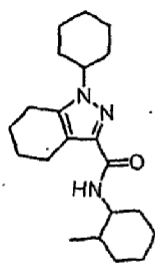
242 EM 366 MH<sup>+</sup>



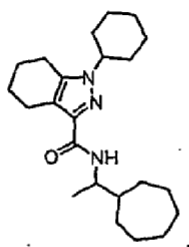
243 EM 404 MH<sup>+</sup>



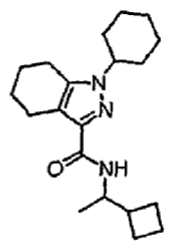
244 EM 404 MH<sup>+</sup>



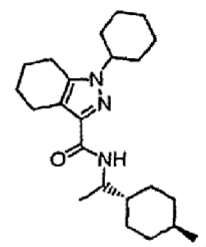
245 EM 344 MH<sup>+</sup>



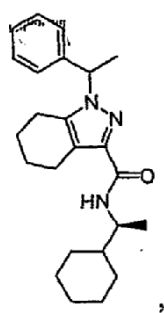
246 EM 372 MH<sup>+</sup>



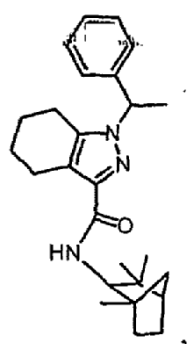
247 EM 330 MH<sup>+</sup>



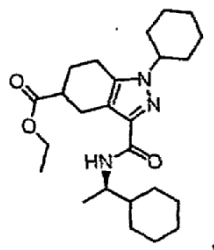
248 EM 372 MH<sup>+</sup>



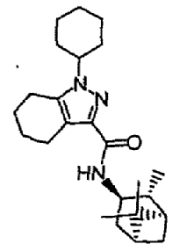
**249** Ejemplo 3



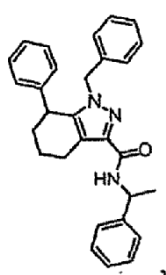
**250** EM 406 MH<sup>+</sup>



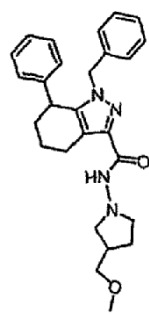
**251** EM 430 MH<sup>+</sup>



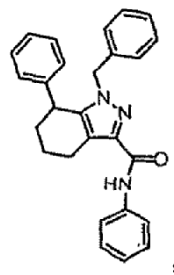
**252** EM 384 MH<sup>+</sup>



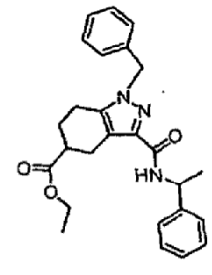
**253** EM 436 MH<sup>+</sup>



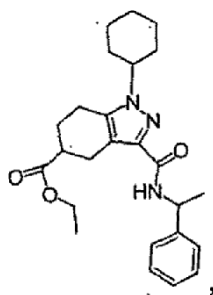
**254** EM 445 MH<sup>+</sup>



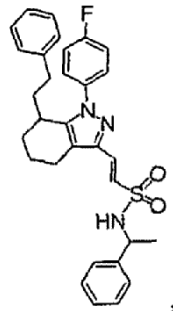
**255** EM 408 MH<sup>+</sup>



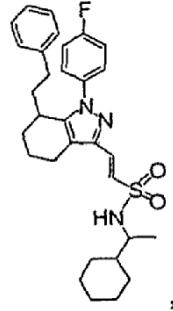
**256** EM 432 MH<sup>+</sup>



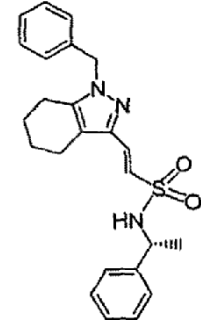
**257** EM 424 MH<sup>+</sup>



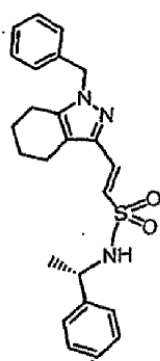
**258** Ejemplo 20



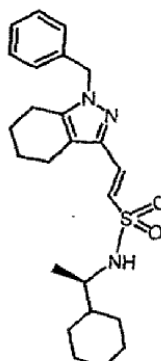
**259** Ejemplo 20



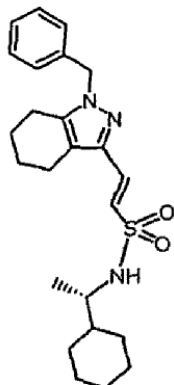
**260** Ejemplo 11



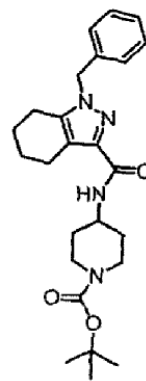
261 EM 422.1 MH<sup>+</sup>



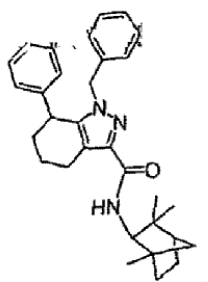
262 EM 428.2 MH<sup>+</sup>



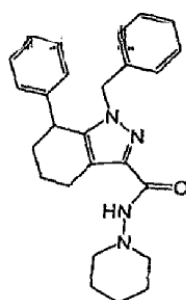
263 EM 428.1 MH<sup>+</sup>



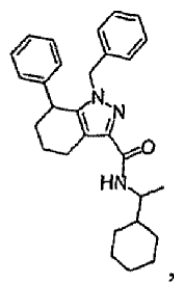
264 EM 439 MH<sup>+</sup>



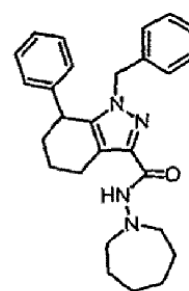
265 EM 468 MH<sup>+</sup>



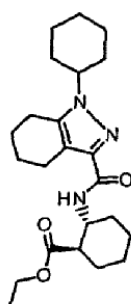
266 EM 415 MH<sup>+</sup>



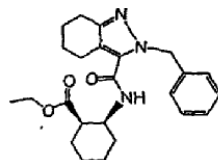
267 EM 442 MH<sup>+</sup>



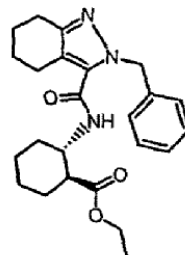
268 EM 429 MH<sup>+</sup>



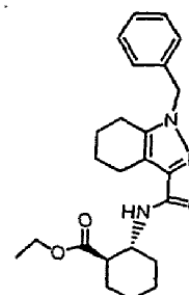
269 EM 402.1 MH<sup>+</sup>



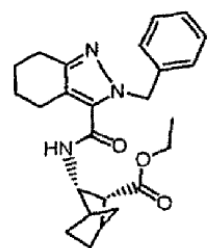
270 EM 410 MH<sup>+</sup>



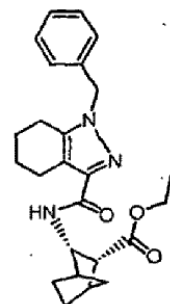
271 EM 410 MH<sup>+</sup>



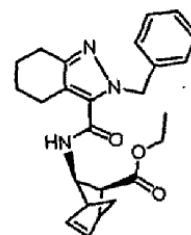
272 EM 410 MH<sup>+</sup>



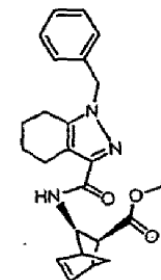
273 EM 422 MH<sup>+</sup>



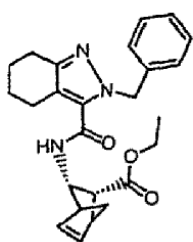
274 EM 422 MH<sup>+</sup>



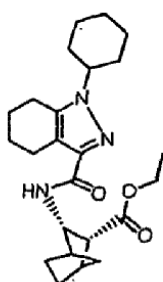
275 EM 420 MH<sup>+</sup>



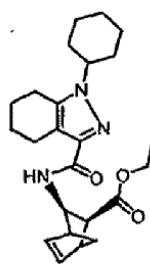
276 EM 420 MH<sup>+</sup>



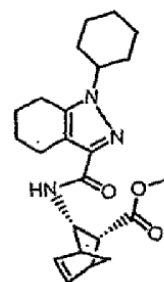
**277 EM 420.1 MH<sup>+</sup>**



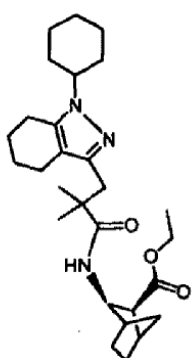
**278 EM 414.2 MH<sup>+</sup>**



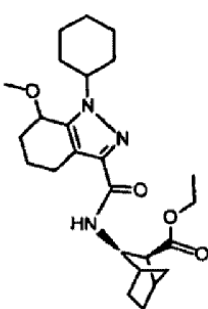
**279 EM 412 MH<sup>+</sup>**



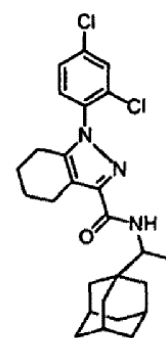
**280 EM 412.1 MH<sup>+</sup>**



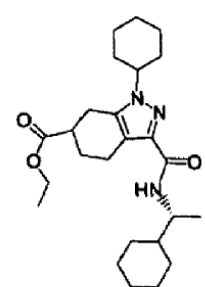
**281 EM 470.1 MH<sup>+</sup>**



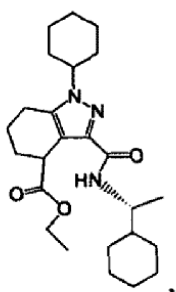
**282 EM 444 MH<sup>+</sup>**



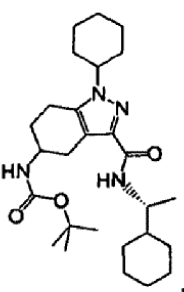
**283 EM 472.1 MH<sup>+</sup>**



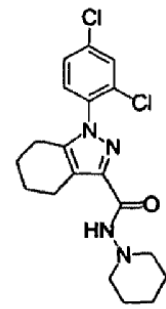
**284 EM 430 MH<sup>+</sup>**



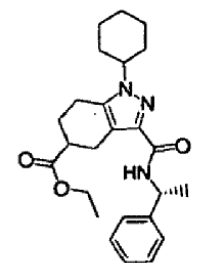
**285 EM 430 MH<sup>+</sup>**



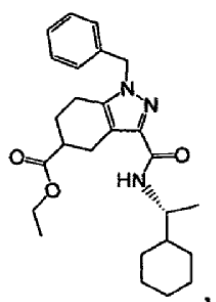
**286 EM 473 MH<sup>+</sup>**



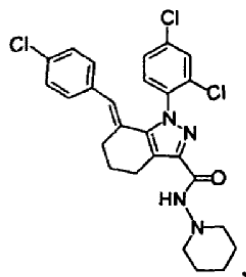
**287 EM 393.1 MH<sup>+</sup>**



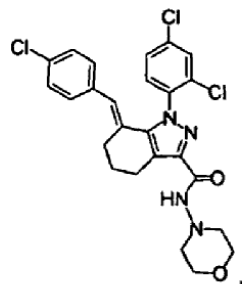
**288 EM 424 MH<sup>+</sup>**



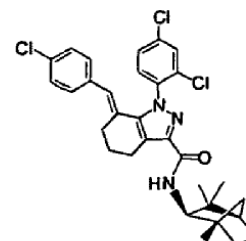
**289 EM 438 MH<sup>+</sup>**



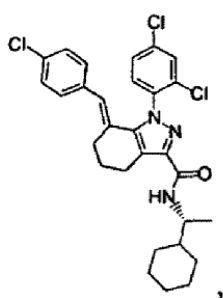
**\*290 EM 515 MH<sup>+</sup>**



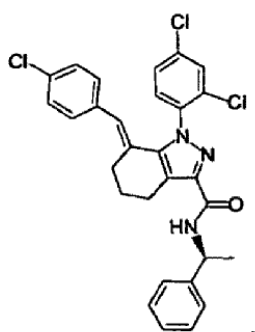
**\*291 EM 517 MH<sup>+</sup>**



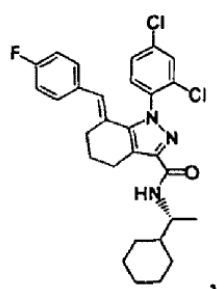
**\*292 EM 568 MH<sup>+</sup>**



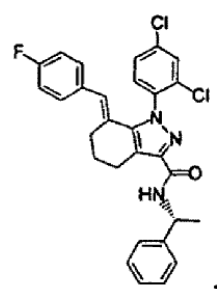
**\*293** EM 542 MH<sup>+</sup>



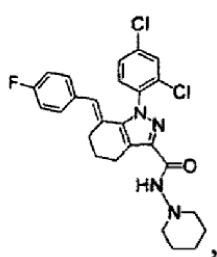
**\*294** EM 536 MH<sup>+</sup>



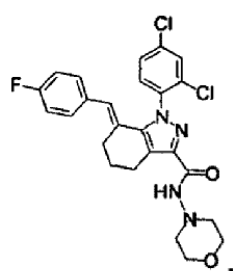
**\*295** EM 526 MH<sup>+</sup>



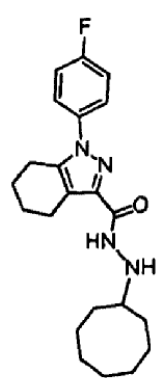
**\*296** EM 520 MH<sup>+</sup>



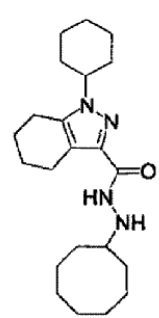
**\*297** Ejemplo 10



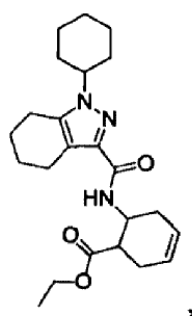
**\*298** EM 501 MH<sup>+</sup>



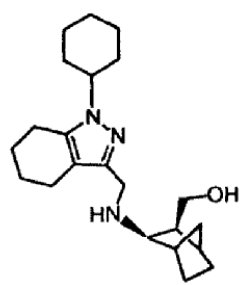
**299** EM 385 MH<sup>+</sup>



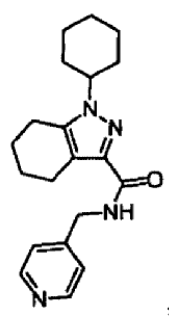
**300** Ejemplo 21



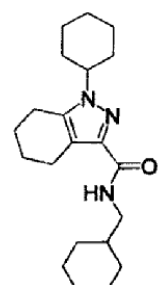
**301** EM 400.1 MH<sup>+</sup>



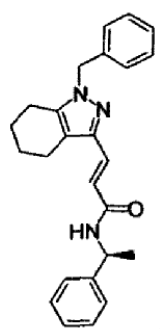
**302** EM 358.1 MH<sup>+</sup>



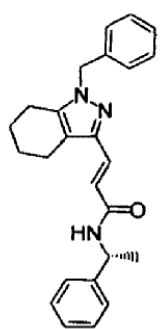
**303** EM 339 MH<sup>+</sup>



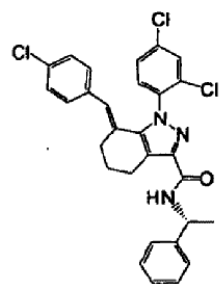
**304** Ejemplo 5



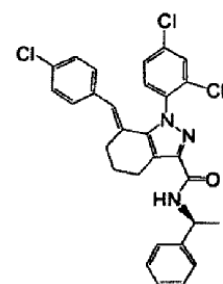
**305** EM 386 MH<sup>+</sup>



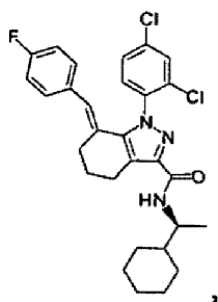
**306** Ejemplo 12



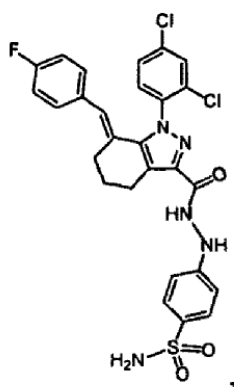
**\*307** EM 536 MH<sup>+</sup>



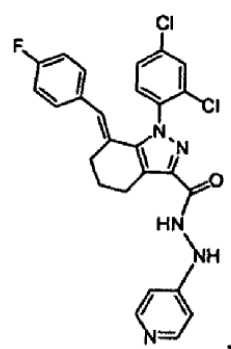
**\*308** EM 520 MH<sup>+</sup>



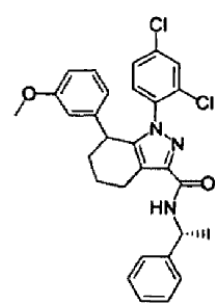
**\*309** EM 526 MH<sup>+</sup>



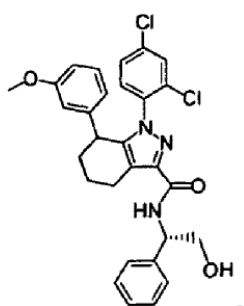
**\*310** EM 586 MH<sup>+</sup>



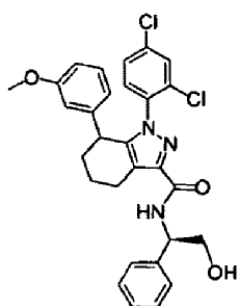
**\*311** EM 508 MH<sup>+</sup>



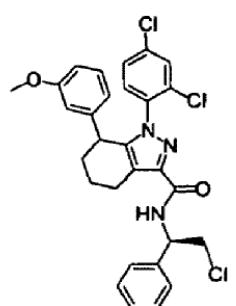
**312** EM 520 MH<sup>+</sup>



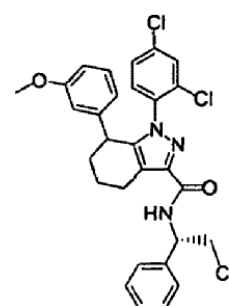
**313** Ejemplo 25



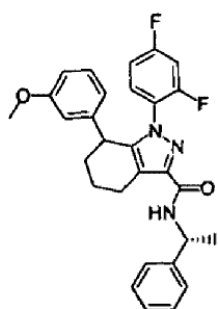
**314** EM 536 MH<sup>+</sup>



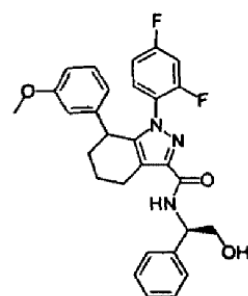
**315** EM 556 MH<sup>+</sup>



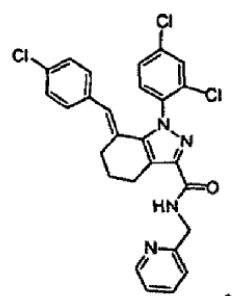
**316** Ejemplo 26



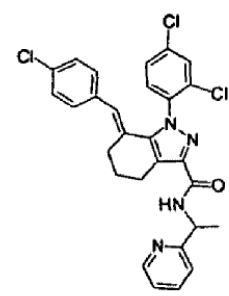
**317** EM 488.2 MH<sup>+</sup>



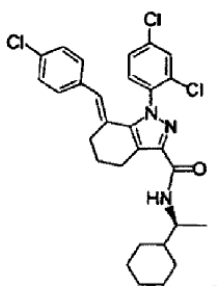
**318** EM 504.1 MH<sup>+</sup>



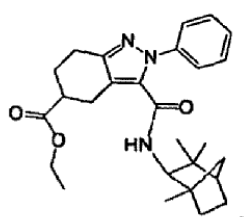
**\*319** EM 523 MH<sup>+</sup>



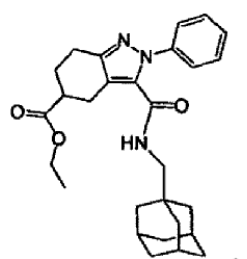
**\*320** EM 537 MH<sup>+</sup>



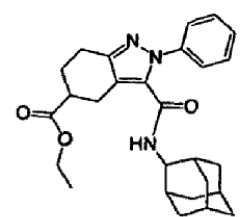
**\*321** EM 542 MH<sup>+</sup>



**322** EM 450 MH<sup>+</sup>

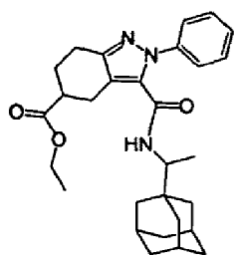


**323** EM 462 MH<sup>+</sup>

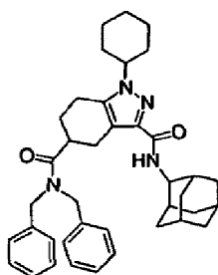


**324** EM 448 MH<sup>+</sup>

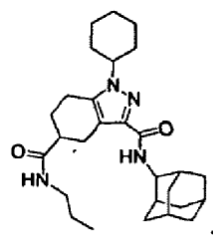




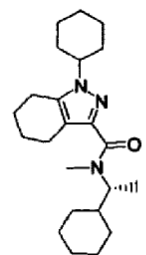
**325** EM 476 MH<sup>+</sup>



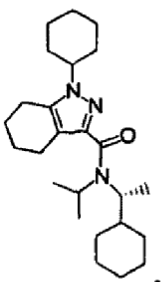
**326** EM 505 MH<sup>+</sup>



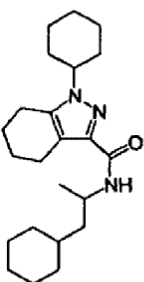
**327** EM 467 MH<sup>+</sup>



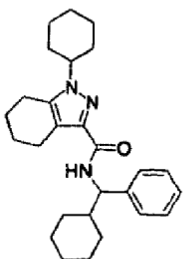
**328** Ejemplo 17



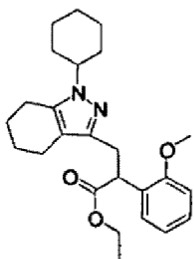
**329** EM 400 MH<sup>+</sup>



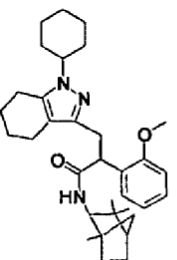
**330** EM 372 MH<sup>+</sup>



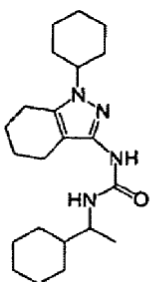
**331** Ejemplo 18



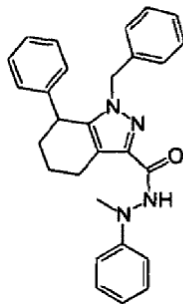
**332** Ejemplo 13



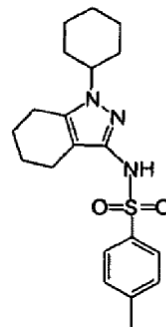
**333** Ejemplo 14



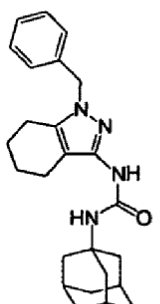
**334** EM 373 MH<sup>+</sup>



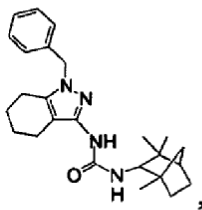
**335** EM 459 MNa<sup>+</sup>



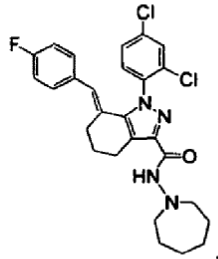
**336** EM 374 MH<sup>+</sup>



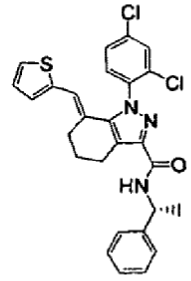
**337** EM 405 MH<sup>+</sup>



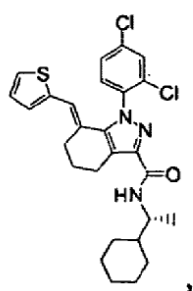
**338** EM 407 MH<sup>+</sup>



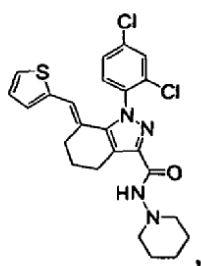
**\*339** EM 513 MH<sup>+</sup>



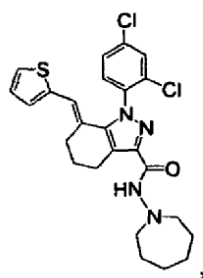
**\*340** EM 508 MH<sup>+</sup>



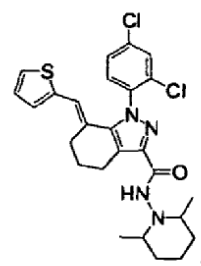
**\*341** EM 514.1 MH<sup>+</sup>



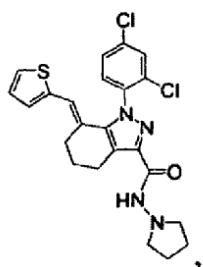
**\*342** EM 487 MH<sup>+</sup>



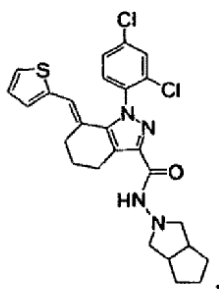
**\*343** EM 501.1 MH<sup>+</sup>



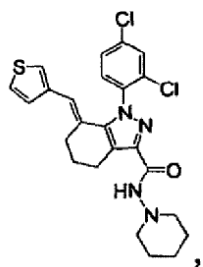
**\*344** EM 515.1 MH<sup>+</sup>



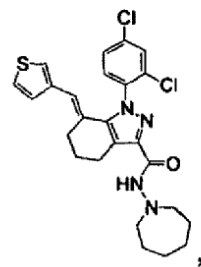
**\*345** EM 473.1 MH<sup>+</sup>



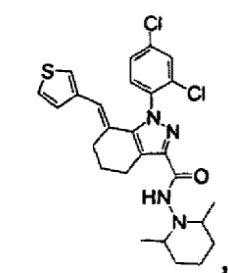
**\*346** EM 513 MH<sup>+</sup>



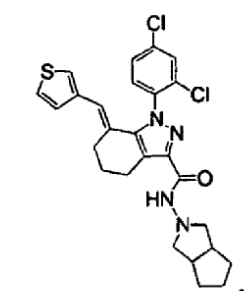
**\*347** EM 487.1 MH<sup>+</sup>



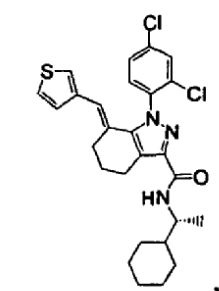
**\*348** EM 501.1 MH<sup>+</sup>



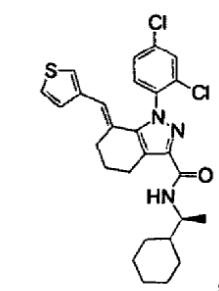
**\*349** EM 515.1 MH<sup>+</sup>



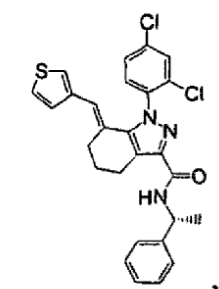
**\*350** EM 513.2 MH<sup>+</sup>



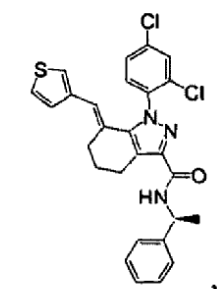
**\*351** EM 514.2 MH<sup>+</sup>



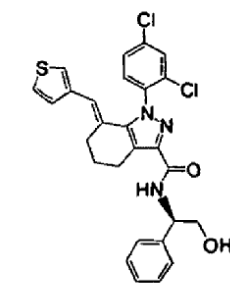
**\*352** EM 514 MH<sup>+</sup>



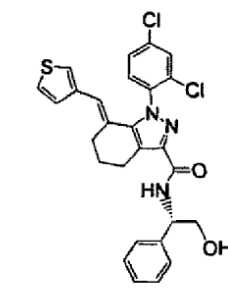
**\*353** EM 507.9 MH<sup>+</sup>



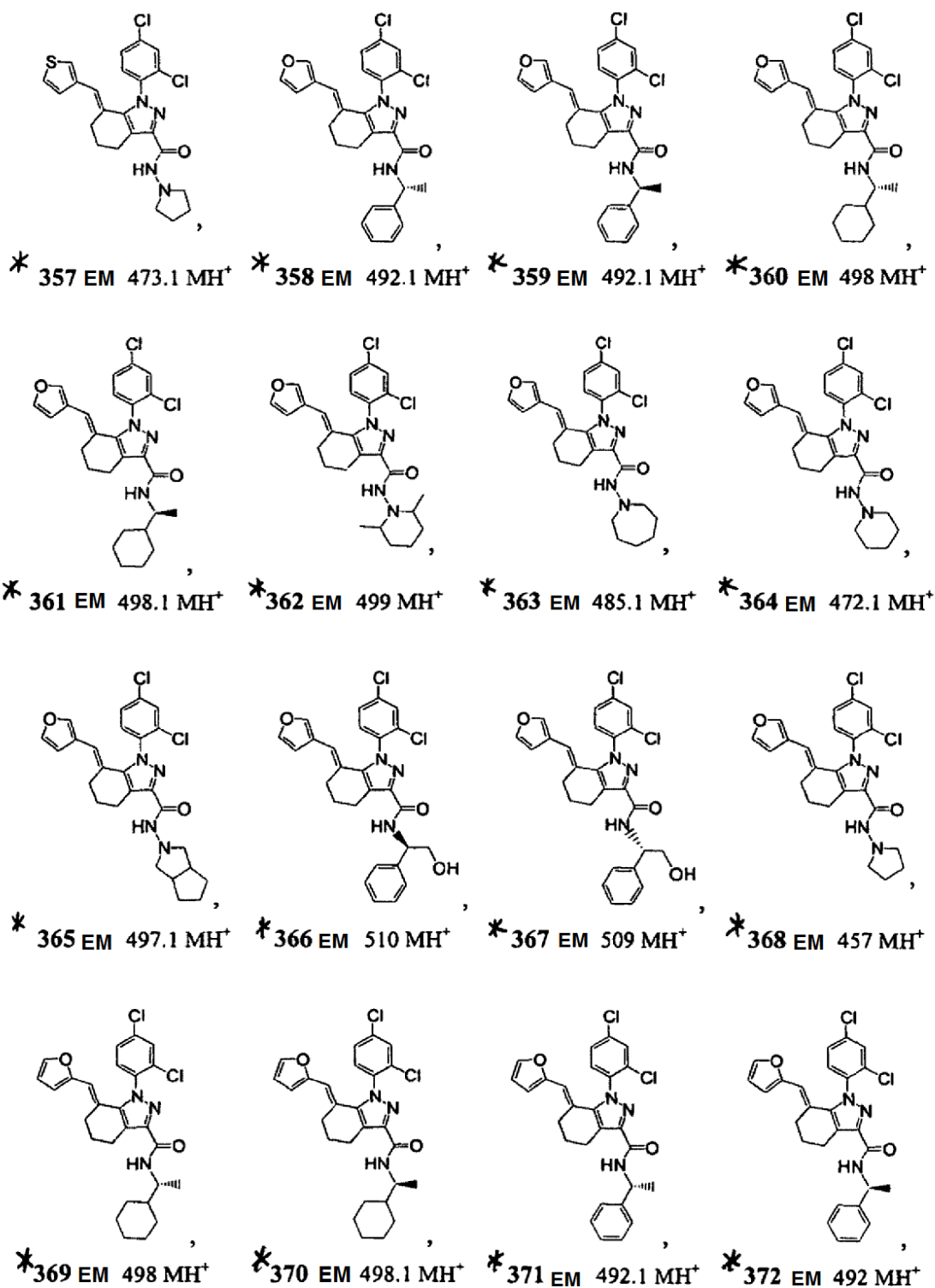
**\*354** EM 507.9 MH<sup>+</sup>

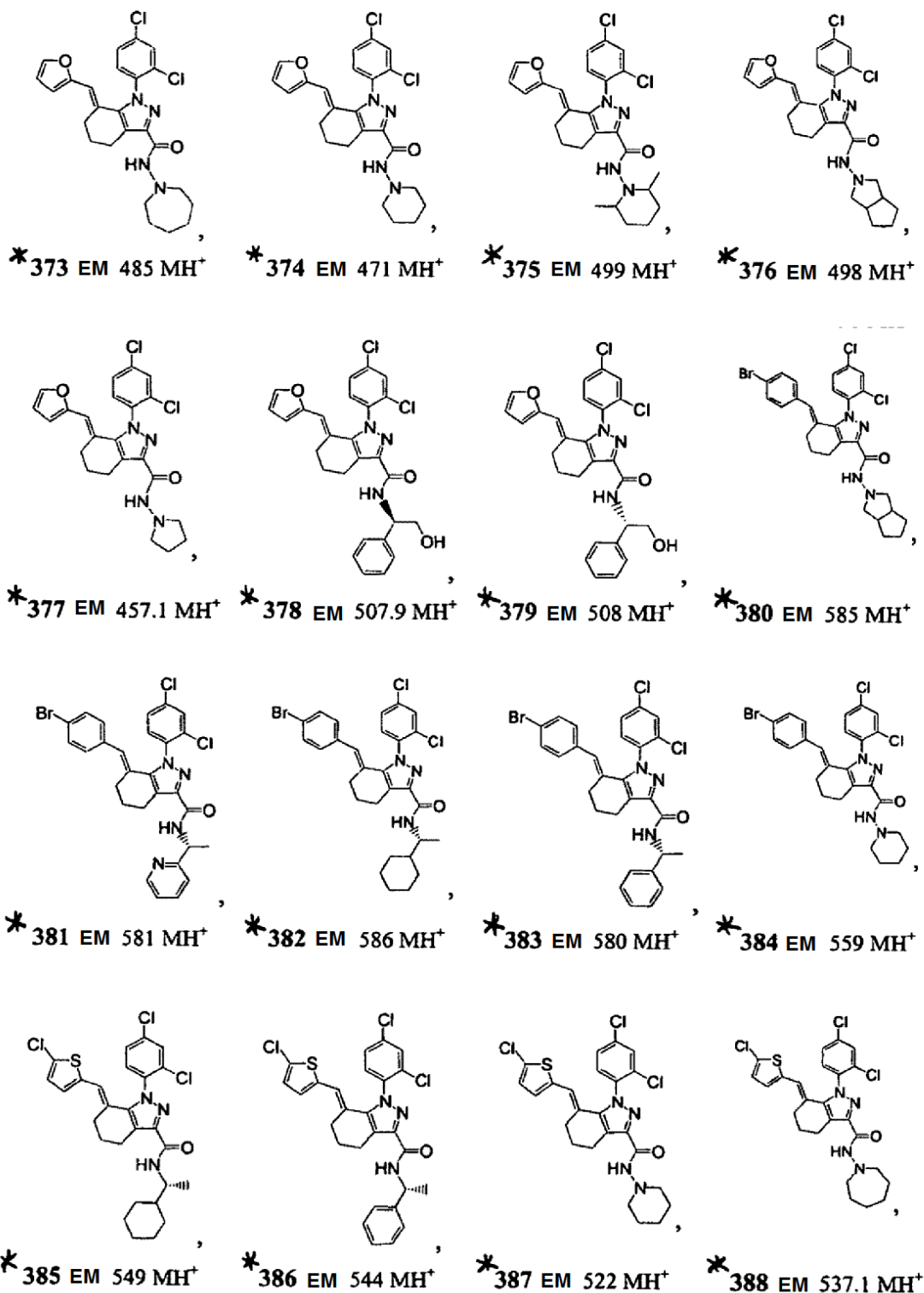


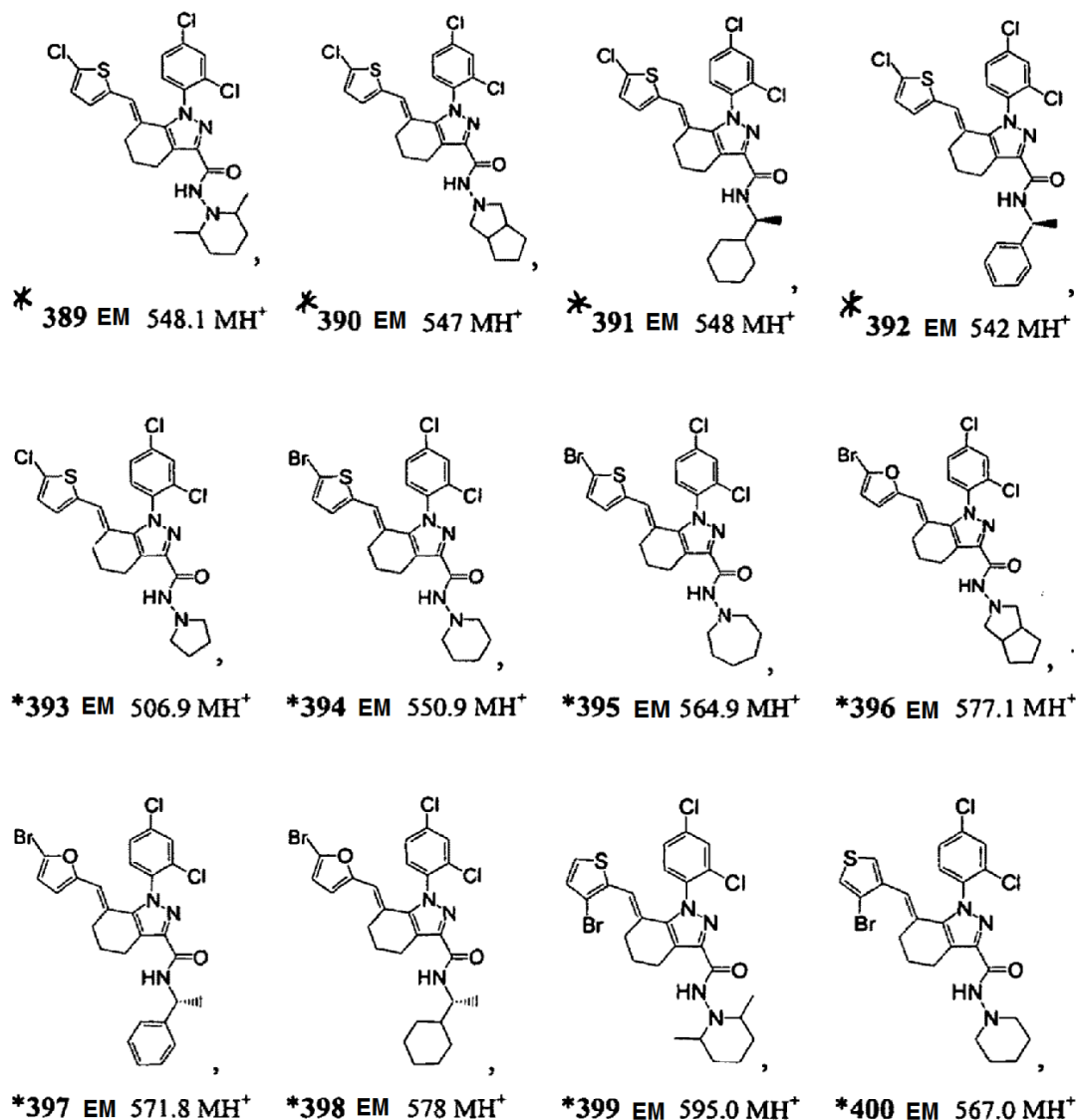
**\*355** EM 524.1 MH<sup>+</sup>



**\*356** EM 524.1 MH<sup>+</sup>

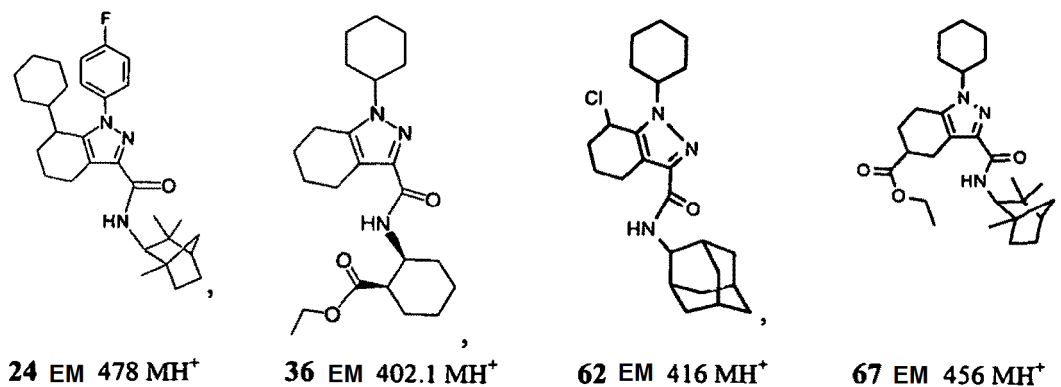


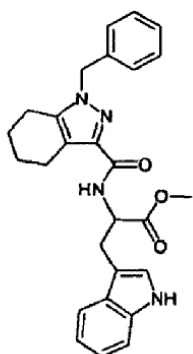




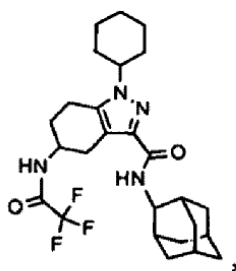
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro ejemplo de un modulador del receptor CB es un compuesto seleccionado entre (los ejemplos que están dentro del alcance de la presente invención están marcados con un asterisco (\*)):

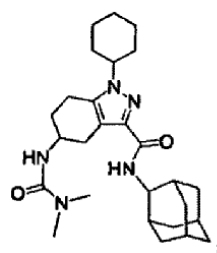




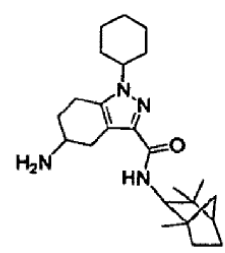
**83** EM 457 MH<sup>+</sup>



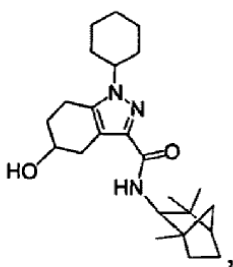
**87** EM 493 MH<sup>+</sup>



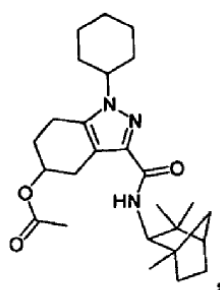
**89** Ejemplo 9



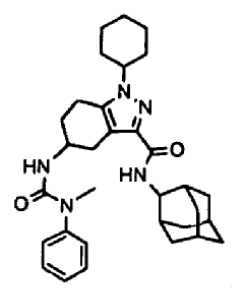
**92** Ejemplo 8



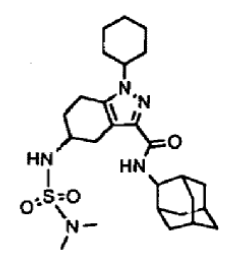
**93** Ejemplo 8



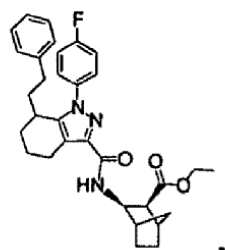
**94** EM 442 MH<sup>+</sup>



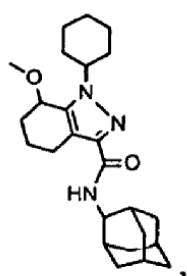
**103** EM 530 MH<sup>+</sup>



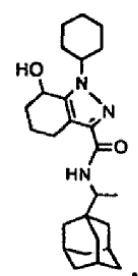
**106** EM 504 MH<sup>+</sup>



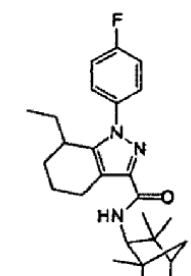
**154** EM 530.2 MH<sup>+</sup>



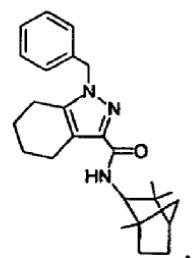
**162** EM 412 MH<sup>+</sup>



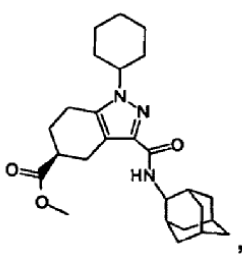
**163** EM 425.8 MH<sup>+</sup>



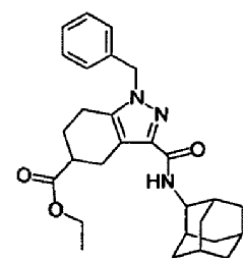
**192** EM 424 MH<sup>+</sup>



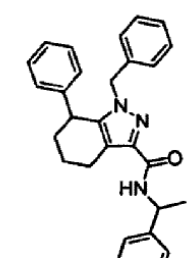
**194** Ejemplo 2



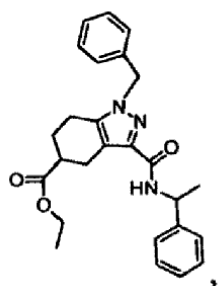
**218** EM 440 MH<sup>+</sup>



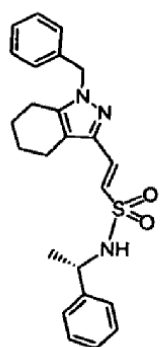
**226** EM 462 MH<sup>+</sup>



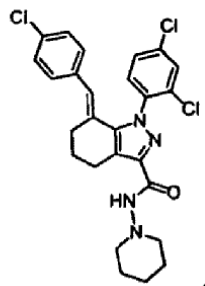
**253** EM 436 MH<sup>+</sup>



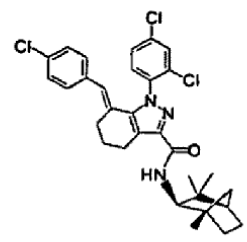
**256** EM 432 MH<sup>+</sup>



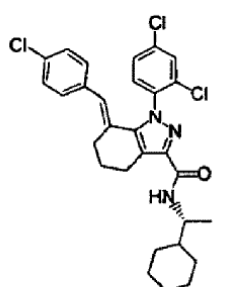
**261** EM 422.1 MH<sup>+</sup>



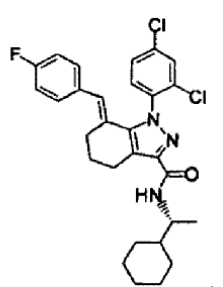
**\*290** EM 515 MH<sup>+</sup>



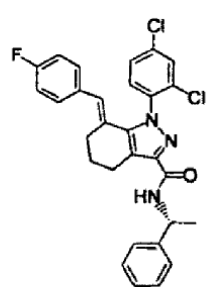
**\*292** EM 568 MH<sup>+</sup>



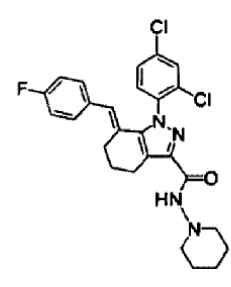
**\*293** EM 542 MH<sup>+</sup>



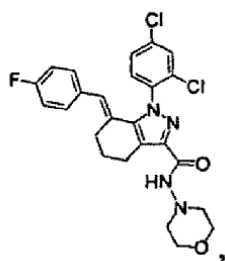
**\*295** EM 526 MH<sup>+</sup>



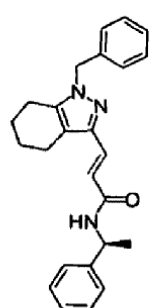
**\*296** EM 520 MH<sup>+</sup>



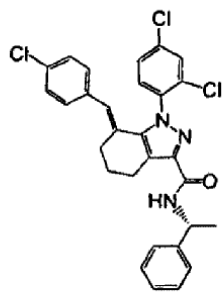
**\*297** Ejemplo 10



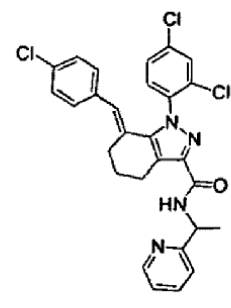
**\*298** EM 501 MH<sup>+</sup>



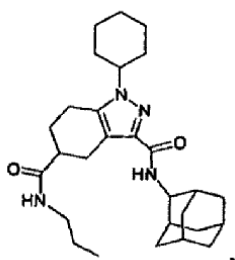
**305** EM 386 MH<sup>+</sup>



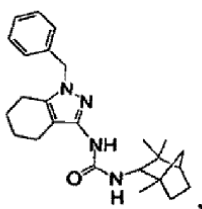
**\*307** EM 536 MH<sup>+</sup>



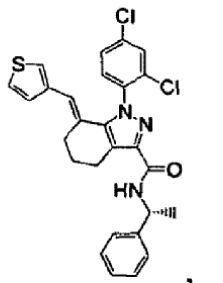
**\*320** EM 537 MH<sup>+</sup>



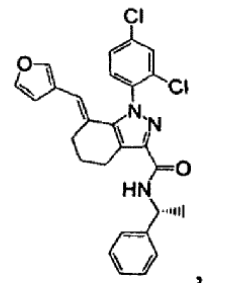
**327** EM 467 MH<sup>+</sup>



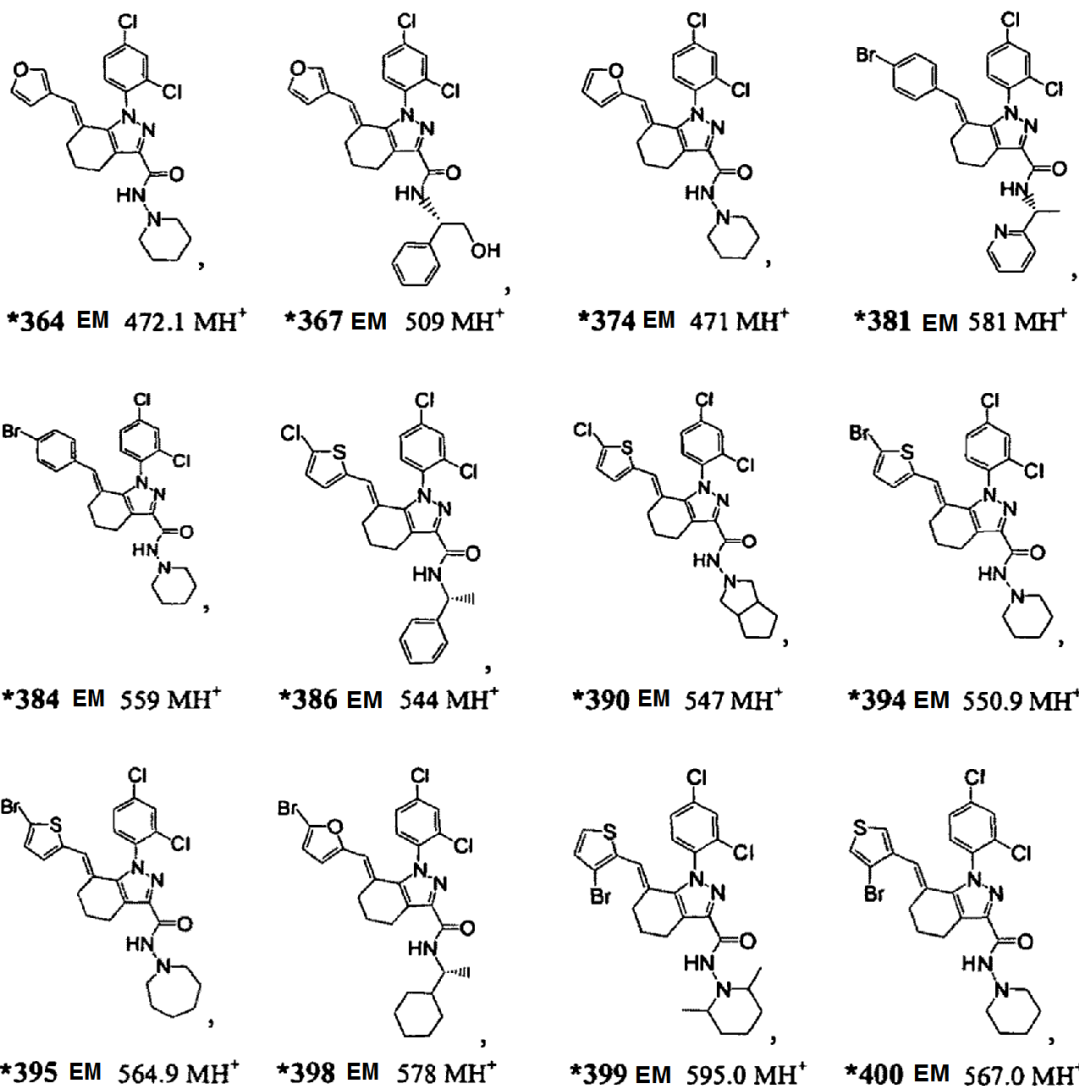
**338** EM 407 MH<sup>+</sup>



**\*353** EM 507.9 MH<sup>+</sup>

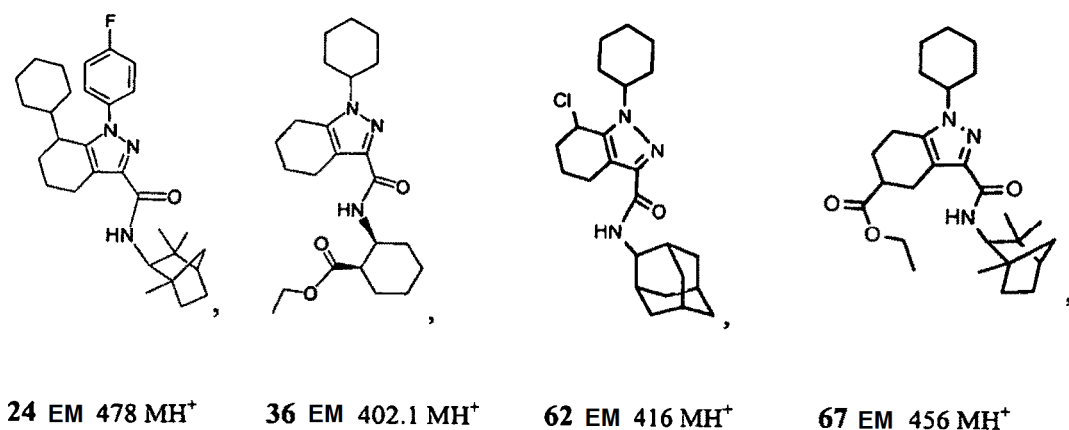


**\*358** EM 492.1 MH<sup>+</sup>

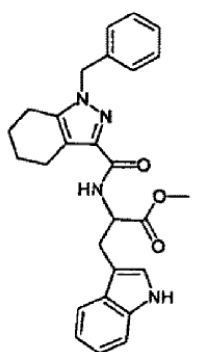


y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

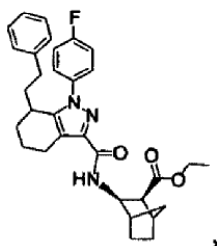
Otro ejemplo de un modulador del receptor CB es un compuesto seleccionado entre (los ejemplos que están dentro del alcance de la presente invención están marcados con un asterisco (\*)):



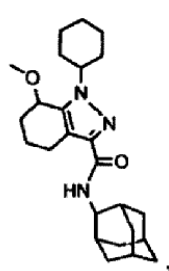




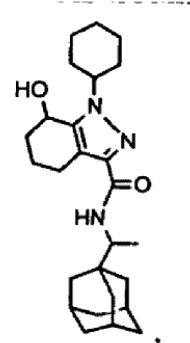
**83** EM 457 MH<sup>+</sup>



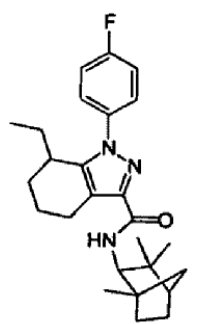
**154** EM 530.2 MH<sup>+</sup>



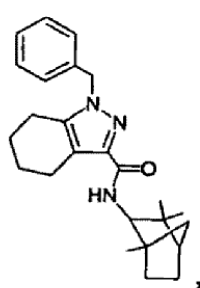
**162** EM 412 MH<sup>+</sup>



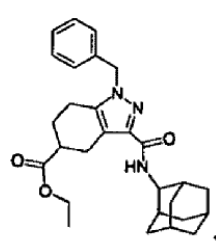
**163** EM 425.8 MH<sup>+</sup>



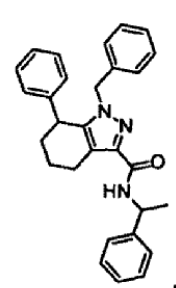
**192** EM 424 MH<sup>+</sup>



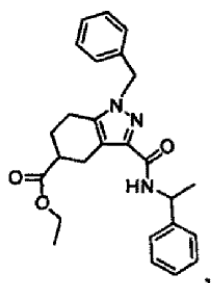
**194** Ejemplo 2



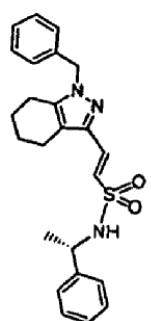
**226** EM 462 MH<sup>+</sup>



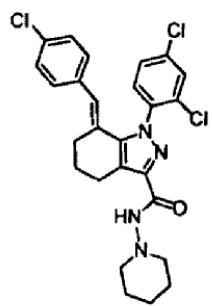
**253** EM 436 MH<sup>+</sup>



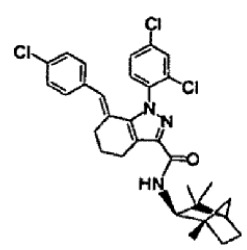
**256** EM 432 MH<sup>+</sup>



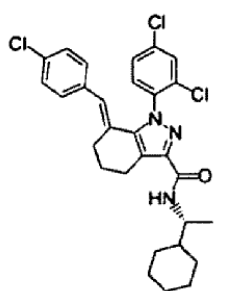
**261** EM 422.1 MH<sup>+</sup>



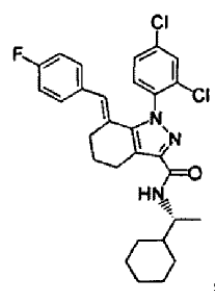
**\*290** EM 515 MH<sup>+</sup>



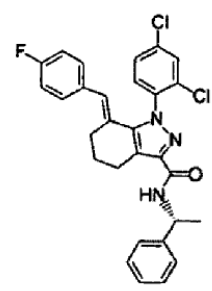
**\*292** EM 568 MH<sup>+</sup>



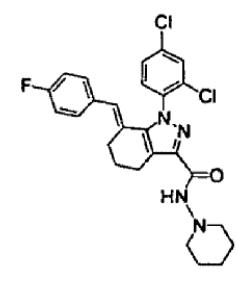
**\*293** EM 542 MH<sup>+</sup>



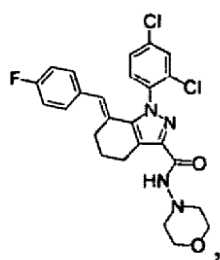
**\*295** EM 526 MH<sup>+</sup>



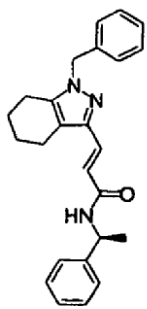
**\*296** EM 520 MH<sup>+</sup>



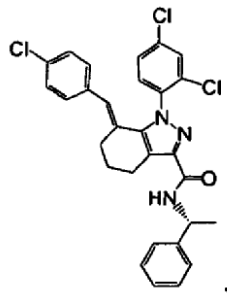
**\*297** Ejemplo 10



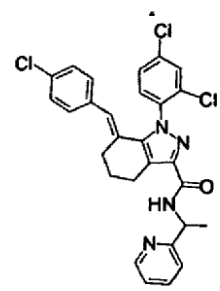
**\*298 EM 501 MH<sup>+</sup>**



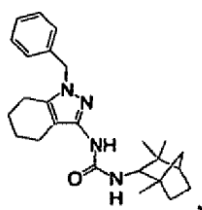
**305 EM 386 MH<sup>+</sup>**



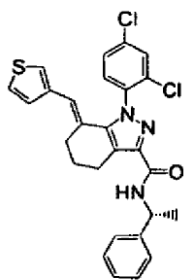
**\*307 EM 536 MH<sup>+</sup>**



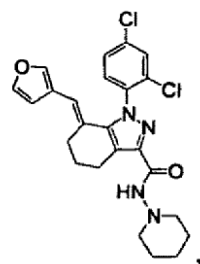
**\*320 EM 537 MH<sup>+</sup>**



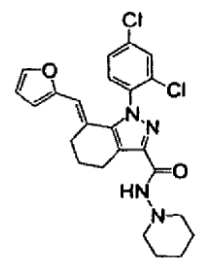
**338 EM 407 MH<sup>+</sup>**



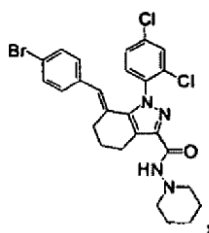
**\*353 EM 507.9 MH<sup>+</sup>**



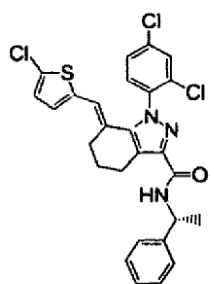
**\*364 EM 472.1 MH<sup>+</sup>**



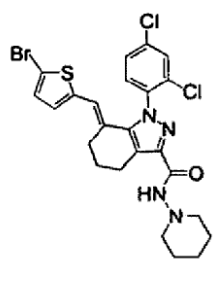
**\*374 EM 471 MH<sup>+</sup>**



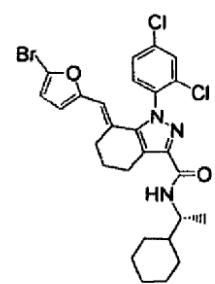
**\*384 EM 559 MH<sup>+</sup>**



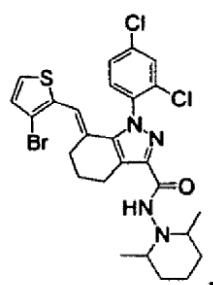
**\*386 EM 544 MH<sup>+</sup>**



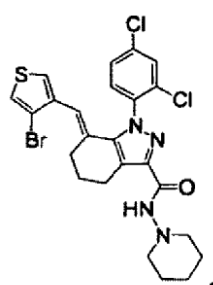
**\*394 EM 550.9 MH<sup>+</sup>**



**\*398 EM 578 MH<sup>+</sup>**



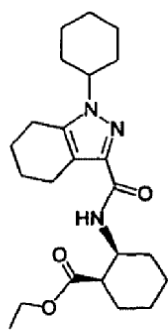
**\*399 EM 595.0  
MH<sup>+</sup>**



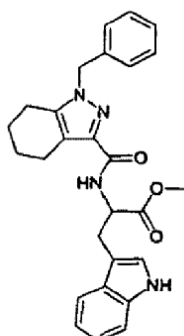
**\*400 EM 567.0 MH<sup>+</sup>**

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

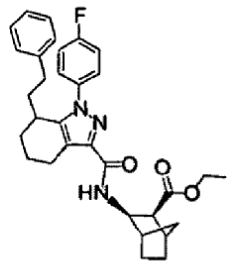
Otro ejemplo de un modulador del receptor CB es un compuesto seleccionado entre (los ejemplos que están dentro del alcance de la presente invención están marcados con un asterisco (\*)):



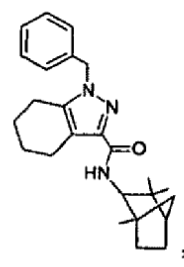
**36** EM 402.1 MH<sup>+</sup>



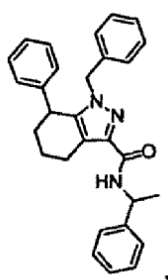
**83** EM 457 MH<sup>+</sup>



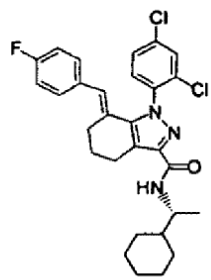
**154** EM 530.2 MH<sup>+</sup>



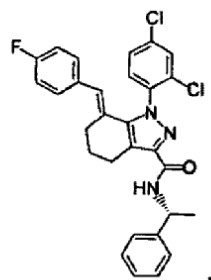
**194** Ejemplo 2



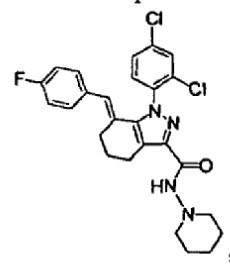
**253** EM 436 MH<sup>+</sup>



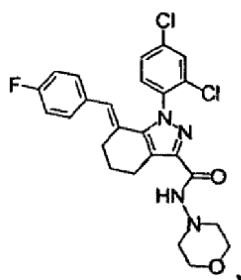
**\*295** EM 526 MH<sup>+</sup>



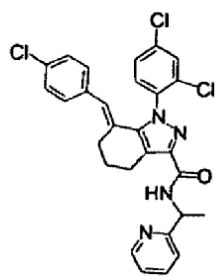
**\*296** EM 520 MH<sup>+</sup>



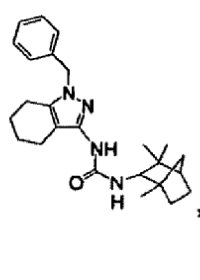
**\*297** Ejemplo 10



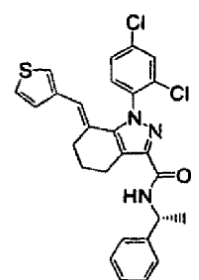
**\*298** EM 501 MH<sup>+</sup>



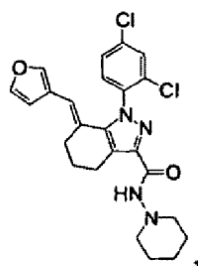
**\*320** EM 537 MH<sup>+</sup>



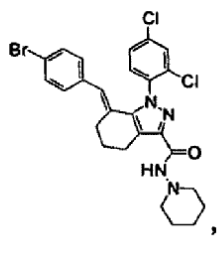
**338** EM 407 MH<sup>+</sup>



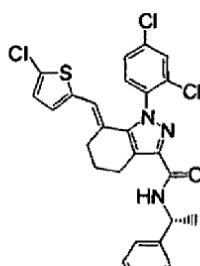
**\*353** EM 507.9 MH<sup>+</sup>



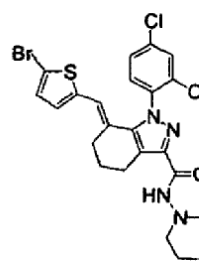
**\*364** EM 472.1 MH<sup>+</sup>



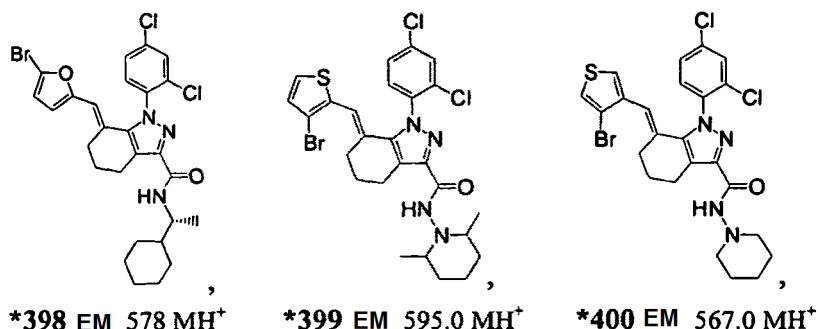
**\*384** EM 559 MH<sup>+</sup>



**\*386** EM 544 MH<sup>+</sup>



**\*394** EM 550.9 MH<sup>+</sup>



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

### Definiciones

Como se usan 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, las variables de sustituyentes pueden colocarse en cualquier átomo de carbono.

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

El término "alquilideno" significa un grupo de unión alquileno de 1 a 10 átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace formado entre dos átomos de carbono adyacentes, en el que el doble enlace se obtiene por la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de los 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. La expresión "alquilideno inferior" significa un radical o un grupo de unión de 1 a 4 átomos de carbono. El punto de unión puede estar en cualquier átomo de carbono alquilideno o alquilideno inferior y, cuando está sustituido adicionalmente, las variables de sustituyentes pueden colocarse en cualquier átomo de carbono.

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

El término "cicloalquilo" significa un radical o un grupo de unión de un sistema de anillos hidrocarburo monocíclico, policíclico o puentado, saturado o parcialmente insaturado. Un anillo de 3 a 20 átomos de carbono puede denominarse cicloalquilo C<sub>3-20</sub>; un anillo de 3 a 12 átomos de carbono puede denominarse cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, un anillo de 3 a 8 átomos de carbono puede denominarse cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y similares.

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 y similares. Cuando está adicionalmente sustituido, las variables de sustituyentes pueden colocarse en cualquier átomo de carbono del anillo.

El término "heterocicilo" significa un radical o un grupo de unión de un sistema de anillos hidrocarburo monocíclico, policíclico o puentado, saturado o parcialmente insaturado o insaturado, 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 heterocíclico incluye adicionalmente un sistema de anillos que tiene hasta 4 miembros en el átomo de nitrógeno del anillo o un sistema de anillos que tiene de 0 a 3 miembros en el átomo de nitrógeno del anillo y 1 miembro en el átomo de oxígeno o azufre del 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 heterocíclico se obtiene por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono o nitrógeno del anillo. Un grupo de unión heterocíclico se obtiene por la eliminación de dos átomos de hidrógeno de cada uno de los átomos de carbono o nitrógeno del anillo.

Heterocíclico típicamente incluye, pero sin limitación, furilo, tienilo, 2H-pirrol, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2-imidazolinilo (también denominado 4,5-dihidro-1H-imidazolilo), imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, 2H-pirano, 4H-pirano, piridinilo, piperidinilo, azepanilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, piperidinilo, 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-pirano, 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, 2-aza-biciclo[2,2,1]heptilo, 1-aza-biciclo[2,2,2]octilo, 8-aza-biciclo[3,2,1]octilo, 7-oxa-biciclo[2,2,1]heptilo y similares.

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

El término "carbonilo" significa un grupo de unión de fórmula -C(O)- o -C(=O)-. El término "alcoxycarbonilo" significa un radical de fórmula -C(O)O-alquilo. El término "carboxi" significa un radical de fórmula -COOH o -CO<sub>2</sub>H.

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

El término "ariloxycarbonilo" significa un radical de fórmula -C(O)O-arilo.

El término "arilalcoxycarbonilo" significa un radical de fórmula -C(O)O-alquil-arilo.

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

El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en una molécula núcleo se han reemplazado por uno o más radicales o grupos de unión, en la que el grupo de unión, por definición, también está sustituido adicionalmente.

La expresión "seleccionado/a dependientemente" significa que una o más variables de sustituyentes están presentes en una combinación especificada (por ejemplo, grupos de sustituyentes que aparecen comúnmente en la lista con forma de tabla).

La nomenclatura del sustituyente usada en la divulgación de la presente invención se obtuvo usando las normas de nomenclatura bien conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, IUPAC).

#### **Preparaciones farmacéuticas y procedimientos de uso**

Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para su uso en medicinas, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. La FDA aprobó formas de sales farmacéuticamente aceptables (Ref International J. Pharm. 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1977, Jan, 66(1), p1) que incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y sin limitación, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato, tosilato y trietoduro. Los ácidos orgánicos o inorgánicos incluyen, y sin limitación, ácido yodhídrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, sacarínico o trifluoroacético.

Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y sin limitación, aluminio, 2-amino-2-hidroxi-metil-propano-1,3-diol (también conocida como tris(hidroxi-metil)aminometano, trometano o "TRIS"), amoníaco, benzoato, t-butilamina, calcio, gluconato cálcico, hidróxido de calcio, cloroprocaína, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, t-butoxido potásico, hidróxido potásico (acuoso), procaína, quinina, sodio, carbonato sódico, 2-etilhexanoato sódico (SEH), hidróxido sódico, trietanolamina (TEA) o cinc.

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

Por lo tanto, en los procedimientos de tratamiento descritos, el término "administrar" incluirá el medio para tratar, mejorar o prevenir o síndrome, trastorno o enfermedad descrita en el presente documento con un compuesto desvelado específicamente.

La presente invención contempla compuesto de diversos isómeros y mezclas de los mismos. El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero diferentes propiedades físicas y/o químicas. Dichas sustancias tienen el mismo número y tipo de átomos pero diferente estructura. La diferencia estructural puede ser en constitución (isómeros geométricos) o en una capacidad para rotar el plano de luz polarizada (estereoisómeros).

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 se superpone 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 entre sí 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.

El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a un compuesto de cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en el que el compuesto carece 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.

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 al doble enlace carbono-carbono; en la configuración "Z" (mismo lado) o "bote", los sustituyentes están orientados en el mismo lado en relación al 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 lados opuestos en relación al plano del anillo. Los compuestos que tienen una mezcla de especies "cis" y "trans" se denominan "cis/trans". Los átomos de sustituyentes (distintos de H) unidos a un sistema bicíclico puenteado pueden estar en una configuración "endo" o "exo". En la configuración "endo", los sustituyentes unidos a un puente (no una cabeza de puente) apuntan hacia el mayor de los dos puentes restantes; en la configuración "exo", los sustituyentes unidos a un puente apuntan hacia el menor de los dos puentes restantes.

Debe apreciarse que los diversos estereoisómeros de sustituyentes, isómeros geométricos y mezclas de los mismos usadas para preparar los compuestos de la presente invención están disponibles en el mercado, pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado o pueden prepararse en forma de mezclas isoméricas y después obtenerse como isómeros resueltos usando técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica.

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 la configuración o las configuraciones de los átomos con respecto a una molécula núcleo y pretenden usarse como se define en la bibliografía (IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Sección E), Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30).

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en forma de isómeros individuales mediante síntesis específica de isómeros o por resolución en una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen formar la base libre de cada isómero de un par isomérico usando una sal ópticamente activa (seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre), formar un éster o una amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico (seguido de separación por cromatografía y la eliminación del auxiliar quiral) o resolver una mezcla isomérica de un material de partida o un producto final usando TLC preparativa (cromatografía de capa fina) o una columna HPLC quiral.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y como tales, 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 también pretenden incluirse dentro del alcance de esta invención.

5 Durante cualquier de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas 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  
10 conveniente usando procedimientos conocidos en la técnica.

#### Uso terapéutico

Los receptores cannabinoides CB1 y CB2 pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína G (GPCR), una súperfamilia de receptores con un patrón distintivo de siete dominios transmembrana, que inhibe los canales de calcio de tipo N y/ la adenilato ciclasa para inhibir los canales de calcio de tipo Q. Los receptores CB1 están  
15 presentes en SNC, predominantemente expresados en regiones cerebrales asociadas con la memoria y el movimiento tales como el hipocampo (almacenamiento de memoria), cerebelo (coordinación de la función motora, postura y equilibrio), ganglios basales (control del movimiento), hipotálamo (regulación térmica, liberación neuroendocrina, apetito), médula espinal (nocicepción), corteza cerebral (emesis) y regiones periféricas tales como órganos linfoides (inmunidad mediada por células e innata), células del músculo liso vascular (presión sanguínea),  
20 tracto gastrointestinal (presión sanguínea), tracto gastrointestinal (duodeno, íleo y plexo mientérico para el control de emesis), células del músculo liso pulmonar (broncodilatación), cuerpo ciliar ocular (presión intraocular). Los receptores CB2 parecen expresarse principalmente periféricamente en el tejido linfóide (inmunidad mediada por células e innata), terminales nerviosas periféricas (sistema nervioso periférico), células inmunes esplénicas (modulación del sistema inmunitario) y retina (presión intraocular) y en el SNC en el ARNm celular de los gránulos  
25 cerebrales (coordinación de función motora). Las pruebas farmacológicas y fisiológicas también sugieren que pueden existir otros subtipos de receptores cannabinoides que ya se han clonado y caracterizado.

Cuando la activación o inhibición de un receptor CB parece mediar diversos síntomas, trastornos o enfermedades, las posibles áreas de aplicación clínica incluyen, pero sin limitación, el control del apetito, la regulación del metabolismo, diabetes, reducción de la presión intraocular asociada a glaucoma, el tratamiento de trastornos  
30 sociales y anímicos, el tratamiento de trastornos relacionados con ataques, tratamiento de trastornos por drogodependencia, potenciación del aprendizaje, conocimiento y memoria, control de contracción de órganos y espasmos musculares, tratamiento de trastornos respiratorios, tratamiento de la actividad locomotora o discinesias, tratamiento inmunitario y trastornos inflamatorios, regulación del crecimiento celular, el uso en el tratamiento del dolor, el uso como un agente neuroprotector y similares.

Por tanto, los moduladores de receptores cannabinoides, incluyendo los compuestos de las fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic) de la presente invención, son útiles para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por receptores cannabinoides que incluyen, pero sin limitación, el control del apetito, la  
35 regulación del metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada a glaucoma, dolor, trastornos sociales y anímicos, trastornos relacionados con ataques, trastornos por drogodependencia, trastornos relacionados con el aprendizaje, conocimiento y/o memoria, trastornos respiratorios, trastornos relacionados con la actividad locomotora, discinesias, trastornos inmunitarios o trastornos inflamatorios, control de contracción de órganos y espasmos musculares, potenciación del aprendizaje, conocimiento y memoria, regulación del crecimiento celular, proporcionar neuroprotección y similares.  
40

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmulas (Ia), (Ib) o (Ic) para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por receptores cannabinoides en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de  
45 fórmulas (Ia), (Ib) o (Ic) o una composición de las mismas.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado 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  
50 comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmulas (Ia), (Ib) o (Ic) para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado 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 fórmulas (Ia), (Ib) o (Ic) y un agente terapéutico.  
55

Los agentes terapéuticos contemplados para su uso en un producto y/o terapias de combinación de la presente invención incluyen un agente anticonvulsivo o un agente anticonceptivo. Los agentes anticonvulsivos incluyen, pero sin limitación, topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina,

fenitoína y similares y mezclas o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables. Los agentes anticonceptivos incluyen, pero sin limitación, anticonceptivos solo con progestina y anticonceptivos que incluyen un componente de progestina y un componente de estrógeno. La invención incluye adicionalmente una composición farmacéutica en la que el anticonceptivo es un anticonceptivo oral y en el que el anticonceptivo incluye opcionalmente un componente de ácido fólico.

5

La invención también incluye composiciones para su uso en 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 fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), en el que la composición reduce la necesidad de fumar en el sujeto y/o ayuda al sujeto a perder peso.

10 La presente invención incluye moduladores de receptores cannabinoides útiles para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por receptores CB. La utilidad de un compuesto de la presente invención o composición del mismo como un modulador de CB puede determinarse de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento. El alcance de tal uso incluye el tratamiento, mejora o prevención de una pluralidad de síndromes, trastornos o enfermedades mediados por receptores CB.

15 La presente invención también se refiere a un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por receptores CB relacionado con el apetito, metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada a glaucoma, trastornos sociales y anímicos, ataques, drogodependencia, aprendizaje, conocimiento o memoria, contracción de órganos o espasmo muscular, trastornos respiratorios, actividad locomotora o discinesia, trastornos inmunitarios e inflamatorios, crecimiento celular no regulado, tratamiento del dolor, neuroprotección y similares.

20 Un compuesto de fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic) para su uso como un modulador de receptores CB incluye un compuesto que posee una constante de inhibición media ( $CI_{50}$ ) para la actividad de unión a receptores CB de entre aproximadamente 5  $\mu$ M a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 1  $\mu$ M a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 80 nM a  
25 aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,1 nM; a aproximadamente 1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic) para su uso como un modulador de receptores CB de la invención incluye un compuesto que posee una  $CI_{50}$  para la actividad de unión a agonistas de CB1 de entre aproximadamente 5  $\mu$ M a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 1  $\mu$ M a aproximadamente 0,01 nM; entre  
30 aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0,41 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,1 nM; o aproximadamente 1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic) para su uso como un modulador de receptores CB de la invención incluye un compuesto que posee una  $CI_{50}$  antagonista de CB1 para la actividad de unión a antagonistas de CB1 de entre aproximadamente 5  $\mu$ M a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 1  $\mu$ M a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 200 nM a  
35 aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,1 nM; o aproximadamente 1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic) para su uso como un modulador de receptores CB de la invención incluye un compuesto que posee una  $CI_{50}$  agonista inverso de CB1 para la actividad de unión a agonistas inversos de CB1 de entre aproximadamente 5  $\mu$ M a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 1  $\mu$ M a  
40 aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,1 nM; o aproximadamente 1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic) para su uso como un modulador de receptores CB de la invención incluye un compuesto que posee una  $CI_{50}$  agonista inverso de CB2 para la actividad de unión a agonistas inversos de CB2 de entre aproximadamente 5  $\mu$ M a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 1  $\mu$ M a  
50 aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,1 nM; o aproximadamente 1 nM.

55 Un compuesto de fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic) para su uso como un modulador de receptores CB de la invención incluye un compuesto que posee una  $CI_{50}$  antagonista de CB2 para la actividad de unión a antagonistas de CB2 de entre aproximadamente 5  $\mu$ M a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 1  $\mu$ M a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 200 nM a



aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 80  $\mu$ M a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,1 nM; o aproximadamente 1 nM.

Un compuesto de fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (Ic) para su uso como un modulador de receptores CB de la invención incluye un compuesto que posee una  $CI_{50}$  agonista inverso de CB2 para la actividad de unión a agonistas inversos de CB2 de entre aproximadamente 5  $\mu$ M a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 1  $\mu$ M a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 800 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 80 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0,01 nM; entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,1 nM; o aproximadamente 1 nM.

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

La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado 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.

La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado 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 una 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.

Debe entenderse 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 normalmente disponibles tales como los que se administran por vía transdérmica, por inyección o mediante implante.

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

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

El término “administrar” debe interpretarse de acuerdo con los procedimientos de la presente invención. Tales procedimientos incluyen administrar terapéutica o profilácticamente una cantidad eficaz de composición o medicamento de la presente invención a diferentes tiempos durante el transcurso de una terapia o simultáneamente como un producto en una forma de combinación.

La administración profiláctica puede tener lugar antes de la manifestación de los síntomas característicos de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por receptores CB, de tal manera que el síndrome, trastorno o enfermedad se trata, mejora, previene o de otra manera se retrasa su progreso. Adicionalmente, debe entenderse que los procedimientos de la presente invención incluyen todos los regímenes de tratamiento terapéuticos o profilácticos usados por los expertos en la materia.

La expresión “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto o agente farmacéutico activo que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, buscada por un investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico, que incluye el alivio de los síntomas del síndrome, trastorno o enfermedad que va a tratarse. La cantidad eficaz de un compuesto de la invención es de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

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 su conjunto de manera que el efecto combinado provoca la respuesta biológica o medicinal deseada.

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

- 5 Por ejemplo, la cantidad eficaz de un producto y/o terapia de combinación que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) y topiramato sería la cantidad del compuesto de fórmula (I) y la cantidad de topiramato que cuando se consideran en su conjunto o de manera secuencial poseen un efecto combinado que es eficaz. Adicionalmente, un experto en la materia reconocerá que, en el caso de un producto y/o terapia de combinación con una cantidad eficaz, como en el ejemplo anterior, la cantidad del compuesto de fórmula (I) y/o la cantidad del anticonvulsivo (por ejemplo, topiramato) individualmente pueden ser o no eficaces.

- 10 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 pueden co-administrarse mediante cualquier medio adecuado, de manera simultánea, secuencial o en una sola composición farmacéutica. Cuando el presente compuesto (o compuestos) y los componentes del agente anticonvulsivo o anticonceptivo se administran por separado, la cantidad de dosificaciones de cada compuesto (o compuestos) administradas al día, puede no ser necesariamente la misma, por ejemplo, en el que un compuesto puede poseer una mayor duración de actividad y por lo tanto, se administrará de manera menos frecuente.

- 15 El compuesto (o compuestos) de fórmula (I) y el agente (o agentes) anticonvulsivo (o anticonvulsivos) o anticonceptivo pueden administrarse mediante la misma vía de administración o diferente. El compuesto (o compuestos) de fórmula (I) y el agente (o agentes) anticonvulsivo (o anticonvulsivos) o anticonceptivo pueden administrarse mediante la misma vía de administración o diferente.

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

- 25 El compuesto (o compuestos) de fórmula (I) y el agente (o agentes) anticonvulsivo (o anticonvulsivos) o anticonceptivo puede administrarse de acuerdo con regímenes simultáneos o alternativos, al mismo tiempo o a diferentes tiempos durante el transcurso de la terapia, simultáneamente en formas divididas o individuales.

- 30 Los expertos en la materia podrán determinar fácilmente las dosificaciones óptimas a administrar, y variarán con el compuesto particular usado, con el modo de administración; la fuerza de la preparación y el avance de la patología. Además, factores asociados con el paciente particular a tratar, incluyendo el sexo, la edad, el peso, la dieta del paciente, el tiempo de administración y enfermedades simultáneas, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

- 35 La expresión "Síndrome, trastorno o enfermedad mediado por receptores CB" se refiere a síndromes, trastornos o enfermedades que están asociados con una respuesta biológica mediada por un receptor CB de tal manera que existe una molestia o una esperanza de vida disminuida para el organismo.

- 40 Los síndromes, trastornos o enfermedades que están mediados por receptores CB pueden producirse tanto en animales como en seres humanos e incluyen, síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el apetito, metabolismo, diabetes, obesidad, presión intraocular asociada a glaucoma, trastornos sociales, anímicos, ataques, drogodependencia, aprendizaje, conocimiento, memoria, contracción de órganos, espasmos musculares, respiratorios, actividad locomotora, movimiento, inmunitarios, inflamación, crecimiento celular, dolor o neurodegenerativos.

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

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con la obesidad incluyen la obesidad como un resultado de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con la genética, con la dieta, con el volumen de ingesta de alimento, con el metabolismo, trastorno o enfermedad hipotálmica, edad, actividad reducida, distribución anómala de la masa adiposa, distribución anómala del compartimento adiposo y similares.

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

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

- La diabetes mellitus de Tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente) es un trastorno metabólico (es decir, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo) en el cual la mala regulación de la glucosa y la resistencia a insulina producen complicaciones médicas crónicas, a largo plazo, tanto en adolescentes y como en adultos que afectan a ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos y que pueden conducir a ceguera, nefropatía terminal, infarto de miocardio o amputación de miembros y similares. La mala regulación de la glucosa incluye la incapacidad de fabricar insulina suficiente (secreción de insulina anómala) y la incapacidad de usar eficazmente la insulina (resistencia a la acción de la insulina en organismos y tejidos diana). Los individuos que padecen diabetes mellitus de Tipo II poseen una deficiencia a insulina relativa. Es decir, en tales individuos, los niveles de insulina en plasma son de normales a altos en términos absolutos, aunque son menores a los esperados para el nivel de glucosa que está presente en plasma.
- La diabetes mellitus de Tipo II se caracteriza por los siguientes indicios o síntomas clínicos: concentración de glucosa en plasma o hiperglucemia persistentemente elevada; poliuria, polidipsia y/o polifagia; complicaciones microvasculares crónicas, tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares tales como hiperlipidemia e hipertensión. Estas complicaciones micro- y macro- vasculares pueden conducir a ceguera, nefropatía terminal, amputación de miembros e infarto de miocardio.
- El Síndrome de Resistencia a Insulina (SRI) (denominado también Síndrome X, Síndrome Metabólico o Síndrome Metabólico X) es un trastorno que presenta factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes de Tipo II y enfermedades cardiovasculares que incluyen intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a insulina, dislipidemia (por ejemplo niveles altos de triglicéridos, niveles bajos de colesterol HDL y similares), hipertensión y obesidad.
- Los síndromes, trastornos o enfermedades sociales o anímicos incluyen depresión, ansiedad, psicosis, trastornos afectivos sociales o trastornos cognitivos y similares.
- Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con la drogodependencia incluyen drogodependencia, abstinencia a drogas, abuso de alcohol, abstinencia al alcohol, abstinencia a nicotina, abuso de cocaína, abstinencia a cocaína, abuso de heroína, abstinencia a heroína y similares.
- Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el aprendizaje, conocimiento o memoria incluyen pérdida o deterioro de memoria como resultado de la edad, enfermedades, efectos secundarios de medicaciones (sucesos adversos) y similares.
- Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con espasmos musculares incluyen esclerosis múltiple, parálisis cerebral y similares.
- Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con la actividad locomotora y movimiento, incluyen ictus, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, epilepsia y similares.
- Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con la respiración incluyen trastorno pulmonar obstructivo crónico, enfisema, asma, bronquitis y similares.
- Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el sistema inmunitario o inflamación incluyen alergia, artritis reumatoide, dermatitis, enfermedad autoinmune, inmunodeficiencia, dolor neuropático crónico y similares.
- Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el crecimiento celular incluyen proliferación celular mal regulada en mamíferos, proliferación celular de cáncer de mama, proliferación celular de cáncer de próstata y similares.
- Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con el dolor incluyen, dolor mediado por la ruta central y periférica, dolor óseo y articular, dolor asociado con cefalea migrañosa, dolor por cáncer, calambres menstruales, dolor por parto y similares.
- Los síndromes, trastornos o enfermedades neurodegenerativos incluyen enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, epilepsia, isquemia o lesión bioquímica secundaria colateral con traumatismo craneal o lesión cerebral, inflamación cerebral, lesión ocular o ictus y similares.
- La presente invención incluye un compuesto agonista cannabinoide de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por agonistas de receptores cannabinoides en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista cannabinoide de la presente invención o composición del mismo.
- La presente invención incluye un compuesto agonista cannabinoide de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por agonistas de receptores de cannabinoides en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto agonista cannabinoide de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsivo o composición del mismo.

- 5 La presente invención incluye un compuesto agonista inverso cannabinoide de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado 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 cannabinoide de la presente invención o composición del mismo.
- 10 La presente invención incluye un compuesto agonista inverso cannabinoide de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado 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 cannabinoide de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsivo o composición del mismo.
- 15 La presente invención incluye un compuesto agonista inverso cannabinoide de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de 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 cannabinoide de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con uno o más anticonceptivos o composición de los mismos.
- 20 La presente invención incluye un compuesto antagonista cannabinoide de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado 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 cannabinoide de la presente invención o composición del mismo.
- 25 La presente invención incluye un compuesto antagonista cannabinoide de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado 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 cannabinoide de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsivo o composición del mismo.
- 30 La presente invención incluye un compuesto antagonista cannabinoide de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un antagonista de receptores cannabinoides en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto antagonista cannabinoide de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con uno o más anticonceptivos o composición de los mismos.
- 35 La presente invención incluye un compuesto agonista de CB1 de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista de receptores 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.
- 40 La presente invención incluye un compuesto agonista inverso de CB1 de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista inverso de receptores 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.
- 45 La presente invención incluye un compuesto agonista inverso de CB1 de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista inverso de receptores 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.
- 50 La presente invención incluye un compuesto agonista inverso de CB1 de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista inverso de receptores 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 de los mismos.
- 55 La presente invención incluye un compuesto agonista inverso de CB1 de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, con la obesidad o con el metabolismo mediado por un agonista inverso de receptores 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.

La presente invención incluye un compuesto agonista inverso de CB1 de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, con la obesidad o con el metabolismo, mediado por un agonista inverso de receptores 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.

La presente invención incluye un compuesto agonista inverso de CB1 de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, con la obesidad o con metabolismo, mediado por un agonista inverso de receptores 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 relacionados con el apetito incluyen obesidad, estado de sobrepeso, anorexia, bulimia, caquexia, apetito mal regulado y similares.

Los síndromes, trastornos o enfermedades relacionados con la obesidad incluyen obesidad como un resultado de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionados con la genética, con la dieta, con el volumen de la ingesta del alimento, trastorno o enfermedad hipotálmica, edad, actividad reducida, distribución anómala de la masa adiposa, distribución anómala del compartimento adiposo y similares.

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

La presente invención incluye un compuesto antagonista de CB1 de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, enfermedad o trastorno mediado por un antagonista de receptores CB1 en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de antagonista de CB1 de la presente invención o composición del mismo.

La presente invención incluye un compuesto antagonista de CB1 de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por antagonista de receptores CB1 en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de antagonista de CB1 de la presente invención en un producto y/o terapia de combinación con un anticonvulsivo o composición del mismo.

La presente invención incluye un compuesto antagonista de CB1 de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un antagonista de receptores 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 de los mismos.

La presente invención incluye un compuesto agonista de CB2 de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista de receptores 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 o composición del mismo.

La presente invención incluye un compuesto agonista de CB2 de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista de receptores 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.

La presente invención incluye un compuesto agonista inverso de CB2 de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista inverso de receptores 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.

La presente invención incluye un compuesto agonista inverso de CB2 de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un agonista inverso de receptores 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.

La presente invención incluye un compuesto antagonista de CB2 de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un antagonista de receptores 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.

- 5 La presente invención incluye un compuesto antagonista de CB2 de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por un antagonista de receptores 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.
- 10 La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con la diabetes, o un síndrome, enfermedad o trastorno relacionado con la obesidad, o un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el aprendizaje, conocimiento o 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.

- La presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con la diabetes, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con la obesidad o un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el aprendizaje, conocimiento o 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.

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

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

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

- 25 Tales composiciones farmacéuticas son particularmente útiles para el tratamiento de un sujeto que padece un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el metabolismo, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con la diabetes, un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con la obesidad o un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el aprendizaje, conocimiento o memoria.
- 30 Los anticonvulsivos útiles en los procedimientos y composiciones de la presente invención en combinación con un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), incluyen, pero sin limitación, topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoina y similares y mezclas o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

- 35 El topiramato, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)-13-D-fructopiranososa, se comercializa actualmente para el tratamiento de convulsiones en pacientes con epilepsia parcial compleja y simple y convulsiones en pacientes con convulsiones primarias o secundarias generalizadas en los Estados Unidos, Europa y en la mayoría de los demás mercados en todo el mundo. El topiramato se encuentra actualmente disponible para administración oral en comprimidos con forma redonda que contienen 25 mg, 100 mg o 200 mg de agente activo y como cápsulas dispersables de 15 mg y 25 mg para la administración oral como cápsulas completas o que se abren y se dispersan sobre alimentos blandos. La Patente de Estados Unidos N° 4.513.006, incorporada en el presente documento por referencia, desvela el topiramato y análogos de topiramato, su fabricación y uso para el tratamiento de epilepsia. Adicionalmente, el topiramato también puede fabricarse mediante el proceso 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*, la columna 1, líneas 36-65 del documento U.S. 4.513.006).

- 40 Para su uso en los procedimientos de la presente invención en combinación con un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), el topiramato (o un análogo de topiramato) puede administrarse en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg al día, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 650 mg al día, más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 325 mg una vez o dos veces al día.

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

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

El ácido valproico, ácido 2-propilpentanoico o ácido dipropilacético, es un agente antiepiléptico disponible en el mercado como cápsulas flexibles 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, que se incorpora en su totalidad por referencia en el presente documento.

Para su uso en los procedimientos de la presente invención en combinación con un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), el ácido valproico puede administrarse en el intervalo de aproximadamente 250 a aproximadamente 2.500 mg/día; preferentemente, aproximadamente 1.000 mg/día.

La lamotrigina, 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, es un fármaco antiepiléptico disponible en el mercado para administración oral 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, incorporada en su totalidad por referencia en el presente documento.

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

La gabapentina, ácido 1-(aminometil)ciclohexano acético, se encuentra 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, con comprimidos revestidos con una película que contienen 600 mg y 800 mg de gabapentina, y una solución oral que contiene 250 mg/5 ml de gabapentina. La gabapentina y sus procedimientos de uso se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 4.024.175 y 4.087.544, incorporadas en su totalidad en el presente documento por referencia.

Para su uso en los procedimientos de la presente invención en combinación con un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), la gabapentina puede administrarse en el intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 3.600 mg/día en dos a tres dosis divididas; preferentemente, de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.800 mg/día; más preferentemente, aproximadamente 900 mg/día.

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

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

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

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

El tabaquismo y la obesidad se ha identificado como factores de riesgo en mujeres que toman 5 anticonceptivos orales. Se ha observado que los antagonistas y agonistas inversos de receptores CB1 son agentes terapéuticos útiles para reducir la necesidad de fumar y para ayudar a perder peso a pacientes con trastornos en la alimentación.

Por consiguiente, la invención incluye adicionalmente un procedimiento para reducir los factores de riesgo asociados con el tabaquismo y/o la obesidad en mujeres que toman anticonceptivos, co-administrando con un anticonceptivo al menos uno de un compuesto antagonista de receptores CB1 y/o agonista inverso de receptores CB1 de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic).

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

El término “composición” se refiere a un producto que comprende los principios especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los principios especificados en las cantidades especificadas. La invención también comprende mezclar uno o más de los compuestos de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable; e incluye aquellas composiciones resultantes de dichos procesos. Los procesos contemplados incluyen técnicas farmacéuticas tradicionales y modernas.

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

El término “medicamento” se refiere a un producto para su uso en el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por receptores cannabinoides.

La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” significa entidades moleculares y composiciones que son de 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 ninguna reacción adversa, alérgica o indeseada.

Dado que tanto el uso clínico como veterinario se incluyen del mismo modo dentro del ámbito de la presente invención, una formulación farmacéuticamente aceptable incluiría una formulación de composición o medicamento bien para uso veterinario o clínico.

La presente invención incluye un proceso para fabricar la composición o medicamento que comprende mezclar cualquiera de los compuestos presentes y un vehículo farmacéuticamente aceptable e incluir aquellas composiciones o medicamentos resultantes de dicho proceso. Los procesos contemplados incluyen técnicas farmacéuticas convencionales y 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.

La composición o medicamento puede administrarse en una amplia diversidad de formas unitarias de dosificación dependiendo del procedimiento de administración; en el que dichos procedimientos incluyen (sin limitación) administración oral, sublingual, nasal (inhalaada o insuflada), transdérmica, rectal, vaginal, tópica (con o sin oclusión), intravenosa (bolo o infusión) o por inyección (intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratumoral o parenteral) usando una forma de dosificación adecuada bien conocida por los expertos habituales en la materia de la administración farmacéutica. Por consiguiente, la expresión “unidad de dosificación” o “forma de dosificación” se usa de manera alternativa para referirse (sin limitación) a un comprimido, píldora, cápsula, solución, jarabe, elixir, emulsión, suspensión, supositorio, polvo, gránulo o solución, emulsión o suspensión estéril (por inyección a partir de una ampolla o usando un dispositivo tal como un autoinyector o para su uso como un aerosol, pulverizador o goteo). Adicionalmente, la composición puede proporcionarse en una forma adecuada para administración semanal o mensual (por ejemplo como una sal insoluble del compuesto activo (tal como la sal decanoato) adaptada para proporcionar una preparación en depósito para inyección intramuscular).

En la preparación de la forma de dosificación, el principio activo principal (tal como un compuesto de la presente invención o una sal, racemato, enantiómero o diastereómero del mismo farmacéuticamente aceptable) se mezcla opcionalmente con uno o más vehículos farmacéuticos (tales como almidón, azúcar, diluyente, agente de anulación, lubricante, emulsionante, aglutinante, disgregante y similares), uno o más excipientes farmacéuticos inertes (tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, agentes colorantes, jarabes y similares), uno o más ingredientes formadores de comprimidos convencionales (tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido estérico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, cualquiera una diversidad de gomas y similares) y un diluyente (tal como agua y similar) para formar una composición homogénea (mediante la cual el principio activo se dispersa o se suspende de manera homogénea por toda la mezcla) que puede subdividirse fácilmente en unidades de dosificación que contengan las mismas cantidades 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 sintéticas y naturales (tales como goma arábiga, tragacanto, oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro de sodio y similares). Los agentes disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares.

Debido a la facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan una forma unitaria de dosificación oral ventajosa en el que se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden revestirse con azúcares o con películas o revestirse con protectores entéricos mediante técnicas convencionales. Los comprimidos también pueden revestirse o de otra manera formar el compuesto para



proporcionar un efecto terapéutico prolongado. Por ejemplo, la forma de dosificación puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, en el que el componente externo envuelve al componente interno. Adicionalmente los dos componentes pueden estar separados por una capa resistente a la disgregación en el estómago (tal como una capa entérica) y que permite al componente interno

5 atravesar intacto el duodeno o una capa de liberación prolongada o sostenida. Puede usarse una diversidad de capas entéricas y no entéricas o materiales de recubrimiento (tales como ácidos poliméricos, gomas laca, alcohol acetílico, acetato de celulosa y similares) o combinaciones de los mismos.

Las formas líquidas en las que puede incorporarse un compuesto de la presente invención para la administración oral incluyen (sin limitación), soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u

10 oleaginosas (usando un agente de dispersión o de suspensión adecuado de goma sintética o natural tal como tragacanto, goma arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil-pirrolidona, gelatina y similares), emulsiones aromatizadas (usando un aceite comestible adecuado tal como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, y similares), elixires y otras formas líquidas similares con una diversidad de vehículos farmacéuticamente aceptables.

Como también se sabe en la materia, los compuestos pueden administrarse, de manera alternativa, por vía parenteral mediante inyección. Para la administración parenteral, las soluciones estériles o suspensiones inyectables pueden ser vehículos parenterales en los que se emplean vehículos líquidos, agentes de suspensión apropiados y

15 similares. Las soluciones estériles son un vehículo parenteral preferido. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desea la administración intravenosa. Una formulación parenteral puede comprender un principio activo disuelto o mezclado con un vehículo líquido inerte apropiado. Los vehículos líquidos aceptables comprenden disolventes acuosos y similares y otros principios opcionales para ayudar a la solubilidad o conservación. Tales disolventes acuosos incluyen agua estéril, solución de Ringer, o una solución salina acuosa isotónica. Como alternativa, como agente disolvente puede emplearse un

20 aceite no volátil estéril. Otros principios opcionales incluyen aceites vegetales (tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo y similares), disolventes orgánicos (tales como solquetol, glicerol, formilo y similares), conservantes, isotonizadores, solubilizantes, estabilizantes, agentes contra el dolor lacerante y similares. Una formulación parenteral se prepara disolviendo o suspendiendo el principio activo en el vehículo líquido mediante el cual la unidad de dosificación final contiene del 0,005 a 10% en peso del principio activo.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía intranasal usando un vehículo intranasal adecuado. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía tópica usando un vehículo

30 transdérmico tópico o un parche transdérmico adecuado. La administración mediante un sistema de administración transdérmico requiere un régimen de dosificación continuado en lugar de intermitente.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante una composición de liberación lenta o de disolución rápida, en el que la composición incluye un vehículo de liberación lenta o disolución rápida biodegradable (tal como un vehículo polimérico y similar) y un compuesto de la invención. Los vehículos de

35 disolución rápida o de liberación lenta se conocen bien en la materia y se usan para formar complejos que capturan en su interior un compuesto (o compuestos) activo y bien degradarse/disolverse rápida o lentamente en un medio adecuado (por ejemplo, acuoso, ácido, básico, etc.). Dichas partículas son útiles porque se degradan/disuelven en los líquidos corporales y liberan el compuesto (o compuestos) activo en su interior. El tamaño de partícula de un

40 compuesto de la presente invención, vehículo o cualquier excipiente usado en tal composición puede ajustarse de manera óptima usando técnicas conocidas por los expertos habituales en la materia.

La presente invención incluye una composición de un compuesto de la presente invención o profármaco del mismo presente en una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz necesaria para aliviar los síntomas en un sujeto que

45 lo necesita. Una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o profármaco del mismo puede variar entre aproximadamente 0,01 ng a aproximadamente 1 g y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el procedimiento de administración y régimen seleccionado para el sujeto.

Dependiendo del sujeto y de la enfermedad a tratar, la cantidad profiláctica y terapéuticamente eficaz, para una persona de un peso corporal promedio de aproximadamente 70 kg, por día puede variar desde aproximadamente

50 0,01 µg/kg a aproximadamente 300 mg/kg; de aproximadamente 0,1 µg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,5 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; o, de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 50 mg/kg.

Una cantidad óptima profiláctica o terapéuticamente eficaz y un procedimiento y régimen de administración pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia y variará dependiendo de factores asociados con el paciente particular a tratar (edad, peso, dieta y tiempo de administración), la gravedad de la afección a tratar, el compuesto y

55 la unidad de dosificación que va a emplearse, el modo de administración y la fuerza de la preparación.

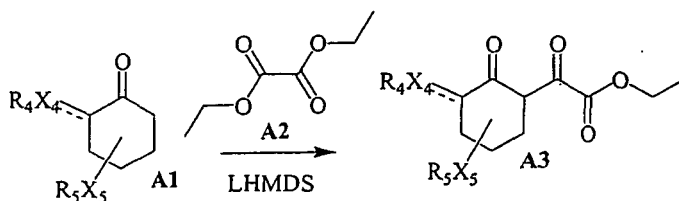
La unidad (o unidades) de dosificación pueden administrarse para conseguir la cantidad terapéutica o profiláctica eficaz en un régimen de desde aproximadamente una vez al día a aproximadamente 5 veces al día. La unidad de dosificación preferida para la administración oral es un comprimido que contiene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

**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 sintéticos 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 los ejemplos se conocen bien por los expertos en la técnica. No se ha hecho un intento de optimizar los rendimientos obtenidos en cualquiera de las reacciones ejemplares. Un experto en la técnica conocerá cómo aumentar dichos rendimientos a través de variaciones de rutina en los tiempos de reacción, temperaturas, disolventes y/o reactivos.
- Las expresiones usadas al describir la invención se usan comúnmente y se conocen por los expertos en la técnica. Cuando se usan en el presente documento, las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

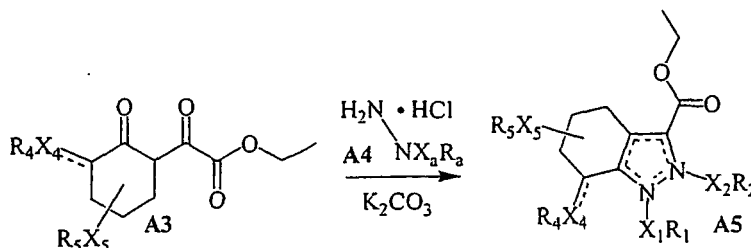
Boc	terc-butoxi carbonilo
Comp.	compuesto
DMF	N,N-dimetil formamida
EtOAc	acetato de etilo
Et <sub>2</sub> O	éter anhidro
KOH	hidróxido potásico
LHMDS	litio hexametil disilano
LiOH	hidróxido de litio
min/h/d/p.f.	minuto/hora(s)/día(s)/punto de fusión
N <sub>2</sub>	nitrógeno
TA/ta/t.a.	temperatura ambiente
TEA o Et <sub>3</sub> N	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

- Excepto cuando se indique, todos los reactivos, disolventes y materiales de partida están disponibles en el mercado y se usaron sin purificación adicional. Cuando se usan un componente o pieza de equipo particular, estos también están disponibles en el mercado.

**Esquema A***Síntesis de Compuestos de Tetrahidro-Indazol*

- Se añade rápidamente una ciclohexanona opcionalmente sustituida del Compuesto A1 en solución (con uno o más de Et<sub>2</sub>O, THF y similares) a una solución de reactivo (que contiene una mezcla de LHMDS y similares en uno o más de Et<sub>2</sub>O o THF y similares) a una temperatura de aproximadamente -78 °C en una atmósfera inerte (usando nitrógeno y similares) y se agita a aproximadamente -78 °C durante aproximadamente 40 min. Después, se añade un éster dietílico del ácido oxálico opcionalmente sustituido del Compuesto A2 en solución (con Et<sub>2</sub>O y similares) a la mezcla del Compuesto A1.
- La mezcla de reacción se agita a aproximadamente -78 °C durante aproximadamente 1 h y después se deja calentar a t.a. durante un periodo de tiempo de 2 h más. La reacción se interrumpe (usando NH<sub>4</sub>Cl saturado, HCl 1 N y

similares), la fase orgánica se extrae (con uno o más de EtOAc, Et<sub>2</sub>O y similares), se lava (con salmuera y similares), después se separa y se seca (con sulfato sódico anhidro y similares). El extracto se filtra y se concentra al vacío para producir un éster alquílico del ácido oxo-(2-oxo-ciclohexil)-acético opcionalmente sustituido del Compuesto **A3** en forma de un producto en bruto usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.



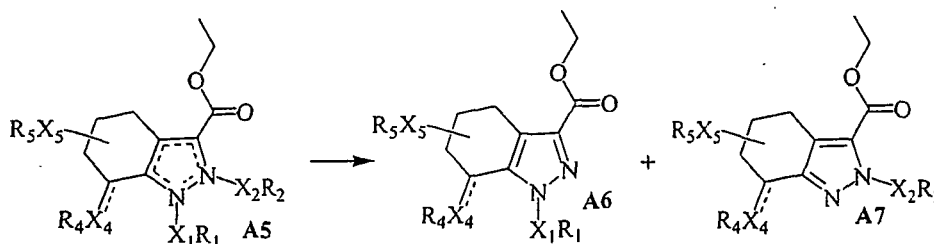
5

Se añaden un clorhidrato de hidrazina sustituida del Compuesto **A4** y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato potásico) al Compuesto **A3** en solución (con uno o más de MeOH, EtOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y similares) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agita durante una noche, después se concentra y se diluye (con uno o más de agua, EtOAc (acetato de etilo) y similares). La fase orgánica se lava, se separa, se seca, después se filtra y se concentra al vacío para producir un producto en bruto del Compuesto **A5** en forma de una mezcla de isómeros, en la que esta presente una mezcla de los isómeros X<sub>1</sub>R<sub>1</sub> y X<sub>2</sub>R<sub>2</sub>. El resto de sustituyentes X<sub>a</sub>R<sub>a</sub> en el Compuesto **A4** representa la posibilidad de que, después de la separación, el grupo amina sustituido pueda encontrarse en la posición N<sup>1</sup> como X<sub>1</sub>R<sub>1</sub> o en la posición N<sup>2</sup> como X<sub>2</sub>R<sub>2</sub>.

El clorhidrato o diclorhidrato de hidrazina del Compuesto **A4** puede convertirse en la base libre mediante procedimientos por los expertos en la técnica. En los ejemplos de la presente invención, la base libre se prepara *in situ* (como los cuatro fines ilustrativos mostrados en este Esquema) o por separado (después se añade a la mezcla de reacción) por reacción con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Como se ilustra en este Esquema, el Compuesto **A4** también puede estar sustituido adicionalmente con una diversidad de sustituyentes X<sub>a</sub>R<sub>a</sub> (como se ha definido previamente en el presente documento). En muchos casos, la hidrazina sustituida del Compuesto **A4** está disponible en el mercado.

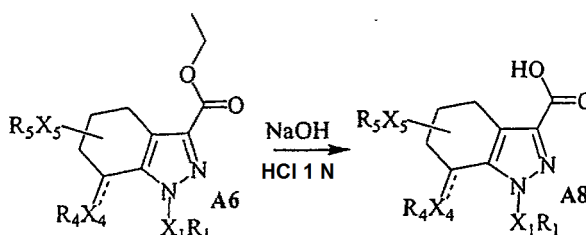
Cuando no está disponible en el mercado, puede prepararse un Compuesto **A4** particularmente sustituido mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Más específicamente, se hace reaccionar un resto de sustituyente X<sub>a</sub>R<sub>a</sub> halogenado con una solución de hidrazina hidrato a reflujo y se usa sin purificación adicional como el Compuesto **A4** (como se describe más completamente en el Ejemplo 3).



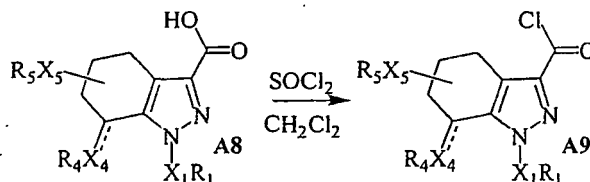
25

La mezcla isomérica del Compuesto **A5** se separa por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con una mezcla de disolventes adecuada, tal como EtOAc al 20% o 30%:hexano y similares) para proporcionar un isómero principal purificado del Compuesto **A6** y un isómero secundario del Compuesto **A7**. El isómero principal del Compuesto **A6** está sustituido en la posición N<sup>1</sup> con X<sub>1</sub>R<sub>1</sub> (X<sub>2</sub>R<sub>2</sub> está necesariamente ausente). El isómero secundario del Compuesto **A7** está sustituido en la posición N<sup>2</sup> con X<sub>2</sub>R<sub>2</sub> (en la que X<sub>1</sub>R<sub>1</sub> está ausente).

30

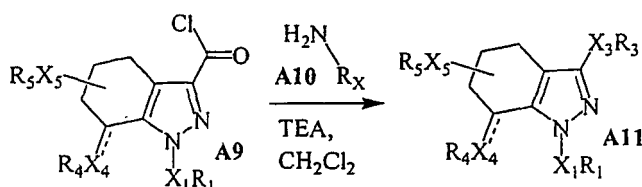


El isómero principal separado del Compuesto **A6** se trata con una solución de reactivo (tal como una mezcla de NaOH en un disolvente, tal como THF o agua y similares) y se agita durante una noche. La reacción se interrumpe y se extrae con un disolvente (tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOAc y similares). La fase orgánica se seca, se filtra y se concentra al vacío para producir el Compuesto **A8**.



5

Se añade un reactivo (tal como SOCl<sub>2</sub> (cloruro de tionilo) y similares) en un disolvente (tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y similares) al Compuesto **A8** a temperatura ambiente en una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a la temperatura de reflujo durante aproximadamente 15 min y después se concentra al vacío para proporcionar el intermedio de cloruro de ácido correspondiente del Compuesto **A9**.



10

Se añade el Compuesto **A9** (opcionalmente en solución con TEA (triethylamina) y similares) a una solución de una amina sustituida del Compuesto **A10** (en un disolvente tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y similares) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte de nitrógeno.

15

En general, el Compuesto **A10** es una amina sustituida disponible en el mercado. Cuando no está disponible en el mercado, una amina particularmente sustituida del Compuesto **A10** puede prepararse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

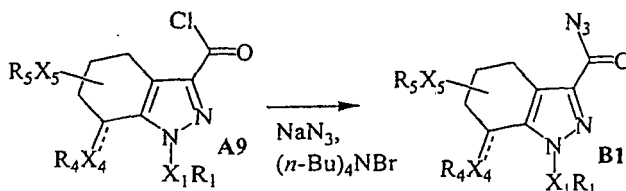
20

La mezcla del Compuesto **A9/A10** se agita a aproximadamente la t.a. durante un periodo de tiempo y después se diluye (con una mezcla de agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y similares). La fase orgánica se separa, se seca, después se filtra y se concentra al vacío para producir un producto en bruto. El producto se purifica por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con una mezcla de disolventes, tal como EtOAc al 20% o 30% en hexano) para proporcionar un Compuesto **A11** diana.

Con fines de ilustración en este Esquema, el resto sustituyente X<sub>3</sub>R<sub>3</sub> del Compuesto **A11** incorpora la porción C(O) del sustituyente C<sup>3</sup> del Compuesto **A9** y la porción -NH- del Compuesto **A10**, en el que X<sub>3</sub> está ausente y R<sub>3</sub> es - (R<sub>6</sub>)C(O)<sub>2</sub>Z<sub>1</sub>R<sub>7</sub> o -(R<sub>6</sub>)C(O)N(R<sub>9a</sub>)Z<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, y en el que R<sub>6</sub> está ausente.

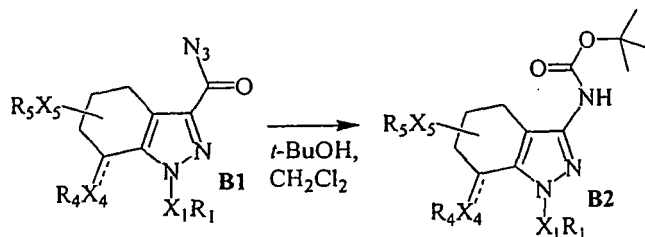
25

#### Esquema B

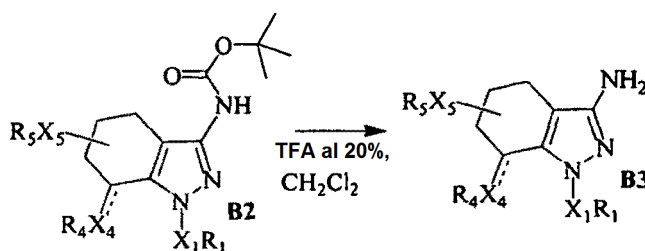


30

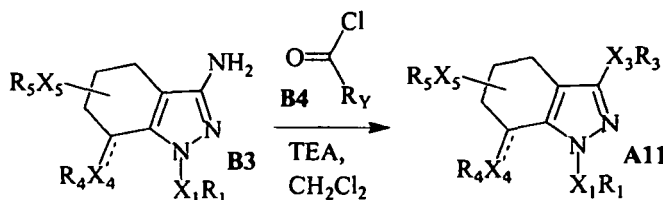
Se añade una cantidad catalítica de bromuro de tetrabutilamonio ((n-Bu)<sub>4</sub>NBr) a una solución del Compuesto **A9** (en un disolvente tal como DCE (dicloroetano) y similares) a 0 °C. Se añade gota a gota una solución saturada de NaN<sub>3</sub> (azida sódica) (en agua) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 0,5 h y después se diluye (con uno o más de agua fría, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y similares). La fase orgánica se lava (con uno o más de agua y salmuera y similares), se seca (usando sulfato sódico), después se filtra y se concentra para dar una azida del Compuesto **B1**.



Se añade t-BuOH (terc-butanol) a una solución del Compuesto **B1** (en un disolvente tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y similares) y la mezcla se calienta a reflujo durante aproximadamente 48 h. El producto de reacción se concentra y se purifica a través de una columna de gel de sílice (eluyendo con una mezcla de disolventes, tal como EtOAc al 10% en hexano) para dar una amina Boc-prottegida del Compuesto **B2**.



Se añade TFA a una solución del Compuesto **B2** (en un disolvente tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y similares) y la mezcla se agita durante una noche. El producto de reacción se concentra y el residuo se disuelve (en un disolvente tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y similares), se lava (con uno o más de NaOH 1 N, agua y similares), se seca (usando sulfato sódico), después se filtra y se concentra para dar una amina del Compuesto **B3**.



Se añade el Compuesto **B3** (opcionalmente en solución con TEA y similares) a una solución de una amina sustituida del Compuesto **B4** (en un disolvente tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y similares) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla se agita a t.a. durante aproximadamente 4 h, después se concentra y se purifica a través de una columna de gel de sílice (eluyendo con una mezcla de disolventes, tal como EtOAc al 15%, 20% o 30% en hexano) para proporcionar el Compuesto diana **A11**.

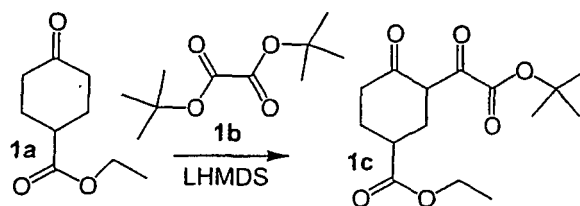
Con fines de ilustración en este Esquema, el resto sustituyente X<sub>3</sub>R<sub>3</sub> del Compuesto **A11** incorpora la porción NH del sustituyente C<sup>3</sup> del Compuesto **B3** y la porción R<sub>Y</sub>C(O)- del Compuesto **B4**, en el que X<sub>3</sub> es -NH- y R<sub>3</sub> es -(R<sub>6</sub>)C(O)Z<sub>1</sub>R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>8</sub>)R<sub>8a</sub>, o -(R<sub>6</sub>)C(O)N(R<sub>9a</sub>)Z<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, y en el que R<sub>6</sub> está ausente.

Los ejemplos sintéticos que se indican a continuación en el presente documento describen más completamente la preparación de compuestos particulares que son moduladores del receptor CB. El Ejemplo 10 describe un compuesto incluido dentro del alcance de la presente invención. Sin embargo, los compuestos descritos por los ejemplos 1-9 y 11-27 no entran dentro del alcance de la presente invención.

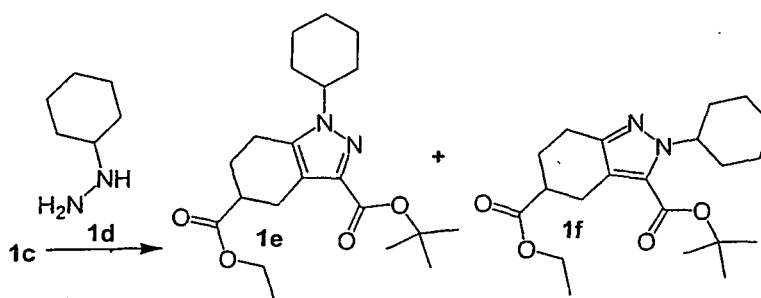
#### Ejemplo 1

éster etílico del ácido (5S)-3-(adamantan-2-ilcarbamoil)-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-carboxílico (Comp. **208**)

éster etílico del ácido (5R)-3-(adamantan-2-ilcarbamoil)-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-carboxílico (Comp. **209**)



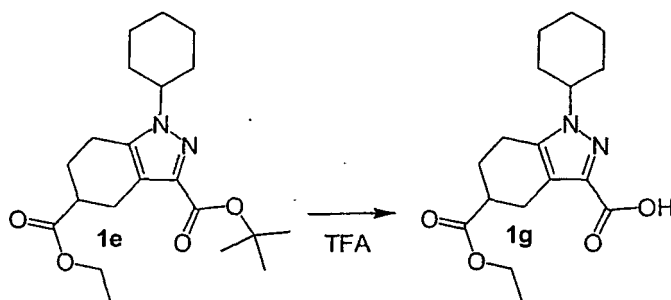
Se añadió éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico del Compuesto **1a** (3,4 g, 0,02 mol) a LHMDS (20 ml, 1 M en THF, 0,02 mol) en THF (15 ml) a aproximadamente -78 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> y se agitó a -78 °C durante 40 min. Después, se transfirió éster di-terc-butílico del ácido oxálico del Compuesto **1b** (4,04 g, 0,02 mol) en THF (15 ml) a la mezcla mediante una cánula. La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C y durante 2 h a t.a. La reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl saturado, el producto se concentró al vacío y después se extrajo usando EtOAc (30 ml). El EtOAc se evaporó, proporcionando un éster etílico del ácido 3-terc-butoxioxil-4-oxo-ciclohexanocarboxílico en bruto del Compuesto **1c** (5,0 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



El Compuesto en bruto **1c** (2,98 g) se agitó con clorhidrato de ciclohexil hidrazina del Compuesto **1d** (1,51 g, 0,01 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,69 g, 0,005 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a t.a. durante una noche y después se lavó con agua. El producto en bruto se purificó por cromatografía (eluyendo con EtOAc al 30% en hexano), proporcionando una mezcla de un isómero principal del Compuesto **1e** (2,5 g, rendimiento del 66,5% del Compuesto **1a**) y un isómero secundario del Compuesto **1f** (0,3 g, rendimiento del 8,0% del Compuesto **1a**).

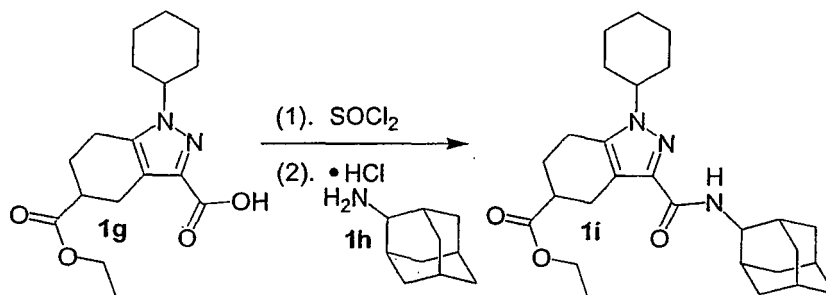
Compuesto **1e**: EM *m/z* 377 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 4,18 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,95 (1H, m), 3,14 (1H, m), 2,82 (2H, m), 2,63 (2H, m), 2,21 (1H, m), 1,89 (6H, m), 1,66 (1H, m), 1,58 (9H, s), 1,29 (4H, m), 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Compuesto **1f**: EM *m/z* 377 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 5,02 (1H, m), 4,16 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,09 (1H, m), 2,82 (2H, m), 2,62 (2H, m), 2,21 (1H, m), 1,91 (6H, m), 1,69 (1H, m), 1,58 (9H, s), 1,25-1,45 (4H, m), 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz).

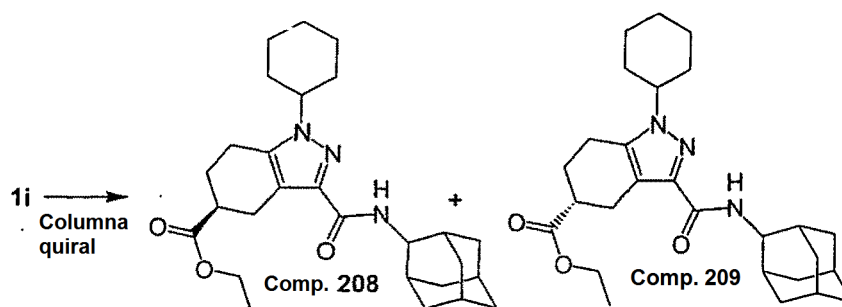


El isómero principal separado del Compuesto **1e** (4,2 g, 11,16 mmol) se trató con una solución de TFA al 50%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) durante un periodo de aproximadamente 8 h (durante una noche). El disolvente se evaporó y el residuo se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando 5-etil éster del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3,5-dicarboxílico del Compuesto **1g** (3,6 g, rendimiento del 100%) en forma de un sólido.

Compuesto **1g**: EM *m/z* 321 (M+H)<sup>+</sup>, 343 (M+Na)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 4,23 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,13 (1H, m), 3,19 (1H, m), 2,85 (4H, m), 2,3 (1H, m), 1,92 (6H, m), 1,72 (1H, m), 1,32 (7H, m).



El Compuesto **1g** (3,6 g, 11,2 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de tionilo (14 ml, 190 mmol) y se calentó a reflujo durante aproximadamente 15 min para formar un intermedio de cloruro de ácido. El intermedio se hizo reaccionar adicionalmente con un clorhidrato de 2-adamantanamina del Compuesto **1h** (2,09 g, 11,16 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El producto en bruto proporcionado se purificó por cromatografía (eluyendo con EtOAc al 30% en hexano), proporcionando un éster etílico del ácido 3-(adamantan-2-ilcarbamoyl)-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-carboxílico del Compuesto **1i** (3,2 g, rendimiento del 63%) en forma de un racemato sólido de color blanco.

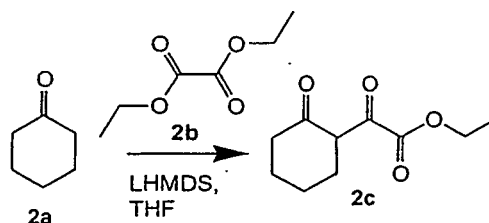


El Compuesto racémico **1i** se separó enantioméricamente a través de cromatografía quiral en columna (eluyendo con hexano al 90% en IPA), proporcionando un enantiómero (S) del Compuesto **208** y un enantiómero (R) del Compuesto **209**.

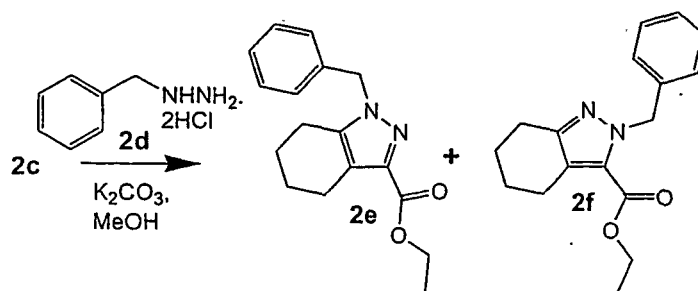
EM  $m/z$  454 (M+H)<sup>+</sup>, 476 (M+Na)<sup>+</sup>; IR (KBr): 3419, 2908, 1732, 1668 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 7,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,22 (1H, m), 4,14 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,91 (1H, m), 3,32 (1H, dd, J = 16,4, 5,3 Hz), 2,83 (2H, m), 2,63 (2H, m), 2,20 (1H, m), 1,88 (23H, m), 1,32 (2H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 175,5, 162,8, 141,5, 138,3, 116,6, 60,8, 58,7, 52,9, 40,4, 38,0, 37,6, 33,0, 32,9, 32,54, 32,51, 32,47, 27,7, 27,6, 25,9, 25,5, 25,3, 24,9, 21,1, 14,6; Anál. Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 71,49; H, 8,67; N, 9,26, Observado: C, 71,32; H, 8,77; N, 9,07.

## Ejemplo 2

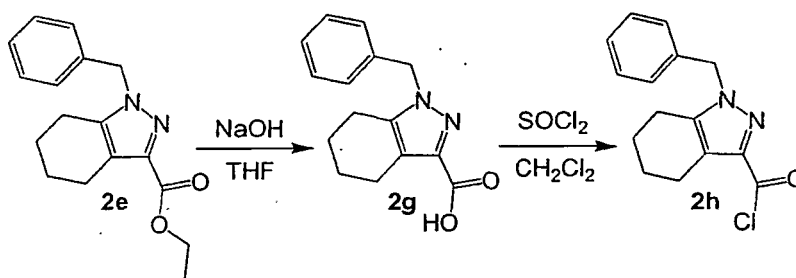
(1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-amida del ácido 1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. **194**)



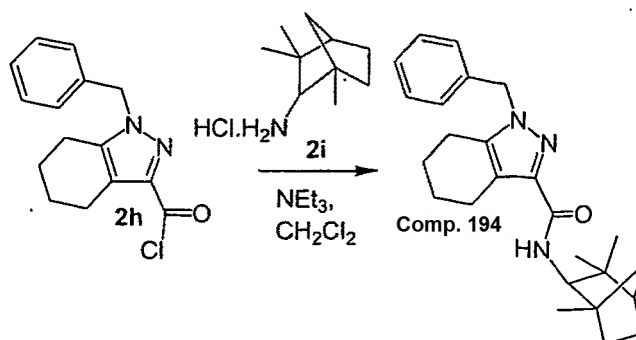
Se añadió ciclohexanona del Compuesto **2a** (20,54 g, 0,25 mol) en Et<sub>2</sub>O (100 ml) a una solución de LHMDS (250 ml, 0,25 mol) en Et<sub>2</sub>O (400 ml) a -78 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se mantuvo a -78 °C y se agitó durante 60 min. A la mezcla se le añadió dietiloxilato del Compuesto **2b** (36,53 g, 0,25 mmol) en Et<sub>2</sub>O (100 ml), que se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. durante 3 h y la reacción se interrumpió con HCl 1 N (150 ml). La fase orgánica se extrajo con Et<sub>2</sub>O (200 ml), se lavó con salmuera, se separó, después se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío, produciendo 48,50 g, al 95%, de éster etílico del ácido oxo-(2-oxo-ciclohexil)-acético del Compuesto **2c** en forma de un aceite de color amarillo. El Compuesto **2c** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Se añadieron diclorhidrato de bencilhidrazina del Compuesto **2d** (1,75 g, 9,0 mmol) y  $K_2CO_3$  (2,77 g, 19,5 mmol) a una solución del Compuesto **2c** (1,88 g, 8,85 mmol) en MeOH (50 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de  $N_2$ . La mezcla heterogénea resultante se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se diluyó con  $H_2O$  (100 ml) y EtOAc (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío, produciendo un producto en forma de un aceite en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 20% en hexano) proporcionó un isómero principal éster etílico del ácido 1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico del Compuesto **2e** (1,51 g, 60%) y un isómero secundario éster etílico del ácido 2-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxílico del Compuesto **2f** en forma de un aceite incoloro.



Se añadió NaOH 1 N (10 ml) al Compuesto **2e** (0,30 g, 1,05 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 horas, se acidificó a pH 2 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, después se filtró y se concentró al vacío, produciendo ácido 1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico del Compuesto **2g** (0,190 g, 70%) en forma de un sólido de color blanco. Se añadió cloruro de tionilo (0,17 g, 0,39 mmol) a una solución del ácido carboxílico del Compuesto **2g** (0,15 g, 0,55 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de  $N_2$ . La reacción se agitó durante 3 h y se concentró al vacío, proporcionando el cloruro de ácido correspondiente del Compuesto **2h** con rendimiento cuantitativo.



Se añadieron  $NEt_3$  (triethylamina) (0,10 g, 0,98 mmol) y cloruro de ácido del Compuesto **2h** (0,17 g, 0,39 mmol) a una solución de clorhidrato de 1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-ilamina del Compuesto **2i** (0,071 g, 0,39 mmol) (preparado a partir de la L(-)-fenchona disponible en el mercado como se describe en Suchocki JA; May EL; Martin TJ; Clifford G; Martin, BR, J. Med Chem., 1991, 34, 1003) en  $CH_2Cl_2$  (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de  $N_2$ .

La reacción se agitó a t.a. durante 3 h y después se diluyó con agua (10 ml) y  $CH_2Cl_2$  (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío, produciendo un aceite en bruto. La

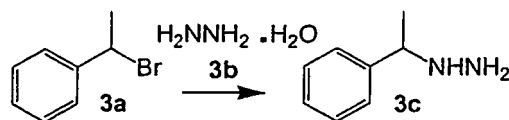


purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 20% en hexano) proporcionó el Compuesto **194** (0,09 g, 41%), en forma de un sólido de color blanco.

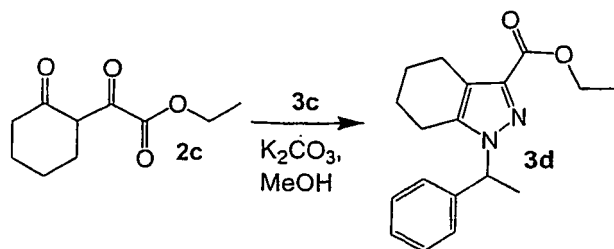
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,37-7,27 (m, 3H), 7,14-7,09 (m, 2H), 7,03-6,99 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,76-3,72 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,44-2,40 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 7H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,24-1,28 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). EM  $m/z$  392 ( $M^+$ ).

### Ejemplo 3

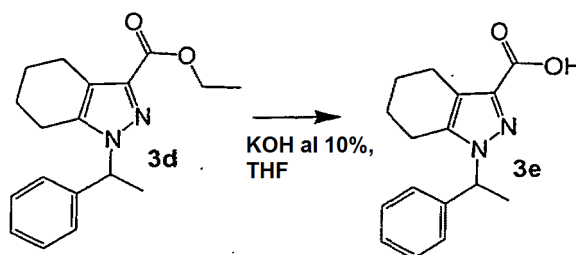
[(1 S)-1-ciclohexil-etil]-amida del ácido 1-(1-fenil-etil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. **249**)



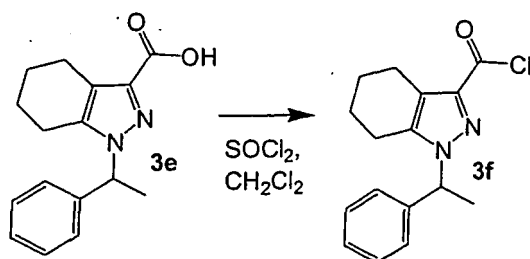
Se añadió 1-bromoetilbenceno del Compuesto **3a** (8,0 ml, 58,0 mmol) a una solución de hidrazina hidrato del Compuesto **3b** (20 ml) en THF (80 ml) que después se calentó a reflujo durante 8 h. El disolvente se retiró al vacío y se añadió  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se retiró al vacío, produciendo (1-fenil-etil)-hidrazina del Compuesto **3c** en forma de un aceite de color amarillo pálido (5,8 g), usado en la siguiente etapa sin purificación. EM  $m/z$  137 ( $M+H$ , 70%), 105 ( $M-\text{NHNH}_2$ , 100%).



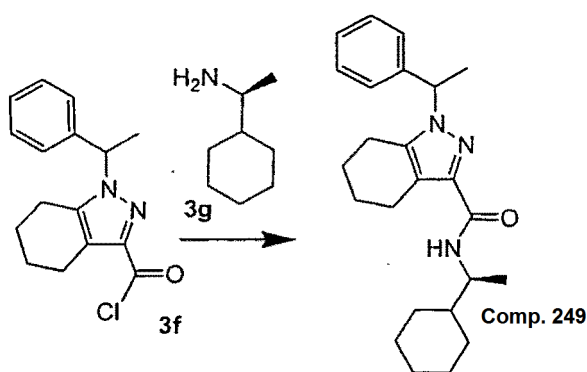
Se añadió éster etílico del ácido oxo-(2-oxo-ciclohexil)-acético del Compuesto **2c** (3,97 g, 20,0 mmol) a una solución que contenía el Compuesto en bruto **3c** (5,8 g, 29,0 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,2 g) en MeOH (40 ml). La suspensión se agitó a t.a. durante 48 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se separó y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , proporcionando el Compuesto **3d** en forma de un aceite de color rojo (4,6 g), usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM  $m/z$  321 ( $M+\text{Na}$ , 100%).



El Compuesto **3d** se disolvió en una solución de KOH (5,6 g, 100 mmol) en THF (40 ml) y agua (60 ml). La solución resultante se agitó a t.a. durante 12 h, seguido de la eliminación del THF al vacío. La solución acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  para retirar las impurezas. Después, la fase acuosa se acidificó con HCl 6 N y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 50 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se retiró al vacío, produciendo ácido 1-(1-fenil-etil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxílico Compuesto **3e** en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM  $m/z$  (modo +ve) 293 ( $M+\text{Na}$ , 100%), EM  $m/z$  (modo -ve) 269 ( $M-H$ , 100%).



El Compuesto **3e** (2,0 g, 7,4 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) y se trató con  $\text{SOCl}_2$  (8,0 g). La solución resultante se calentó a reflujo durante 3 h seguido de la retirada del disolvente al vacío, proporcionando cloruro de 1-(1-fenil-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonilo del Compuesto **3f** en forma de un aceite de color amarillo parduzco.



5

Se añadió una solución del Compuesto **3f** (0,06 g, 0,2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) a una solución de (S)-1-ciclohexil-etilamina disponible en el mercado del Compuesto **3g** (0,03 ml, 0,18 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) y trietilamina (0,1 ml, 0,8 mmol) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó durante 2 h, después la reacción se interrumpió con agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . La fase orgánica se lavó con NaOH al 10% y salmuera, después se separó y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por TLC preparativa (1:1 de hexano/ $\text{EtOAc}$ ), proporcionando el Compuesto **249** as una mezcla de diastereómeros en un aceite de color pardo. EM m/z 380 (M+H, 100%).

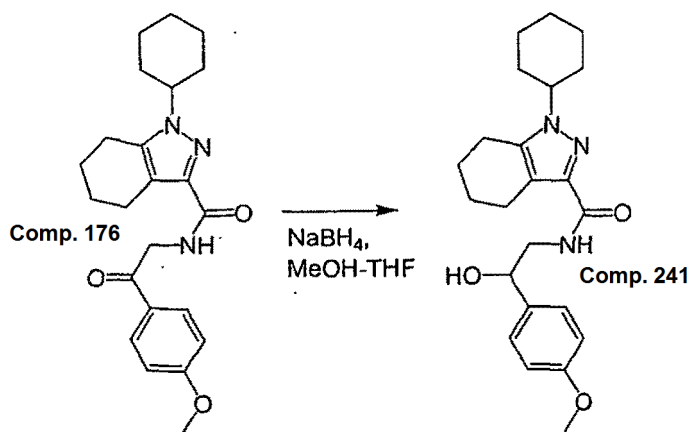
10

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,12-7,29 (m, 3H), 6,95-7,06 (m, 2H), 6,70 (d a, J = 6,0 Hz, 1H), 5,27 (c, J = 3,0 Hz, 1H), 3,84-4,01 (m, 1H), 2,72 (t a, 2 H), 2,30-2,45 (m a, 1H), 2,12-2,26 (m a, 1H), 1,82 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,48-1,86 (m a, 8H), 1,27-1,42 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,90-1,25 (m a, 6H).

15

#### Ejemplo 4

[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. **241**)



El Compuesto **176** se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2; reemplazando el Compuesto **2d** por ciclohexil-hidrazina del Compuesto **5a** y usando 2-amino-1-(4-metoxi-fenil)-etanona como el Compuesto **2i**). Se

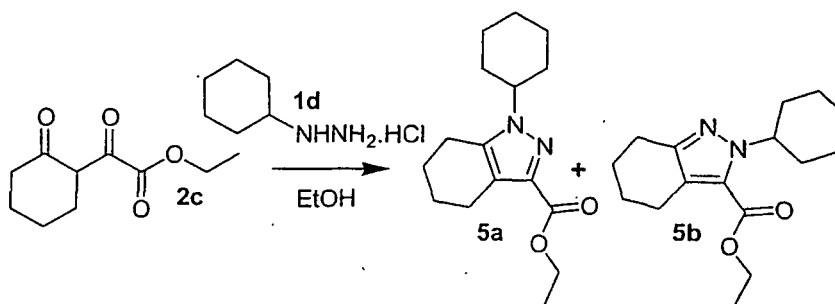
20

añadió en una porción  $\text{NaBH}_4$  (boro-hidruro sódico) (0,05 g, 1,25 mmol) a una solución del Compuesto **176** (0,08 g, 0,2 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (8 ml) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua,  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se separó, después se secó con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó, proporcionando un producto en bruto que después se purificó por TLC preparativa sobre gel de sílice (3:2 de hexano/EtOAc,  $R_f = 0,35$ ), proporcionando el Compuesto **241** (29,8 mg, 75%) en forma de un sólido pegajoso.

EM  $m/z$  420 ( $M+\text{Na}$ , 30%), 380 ( $M-\text{H}_2\text{O}$ , 100%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25 (s a, 1H), 7,21 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 6,78 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 4,75-4,83 (m, 1H), 3,82-3,98 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,55-3,68 (m, 1H), 3,33-3,47 (m, 1H), 2,70 (t a, 2 H), 2,48 (t a, 2 H), 1,58-1,90 (m, 10H), 1,18-1,39 (m, 4H).

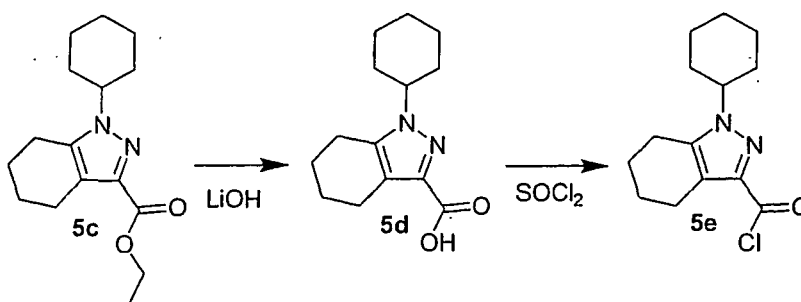
## Ejemplo 5

ciclohexilmetilamida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. **304**)



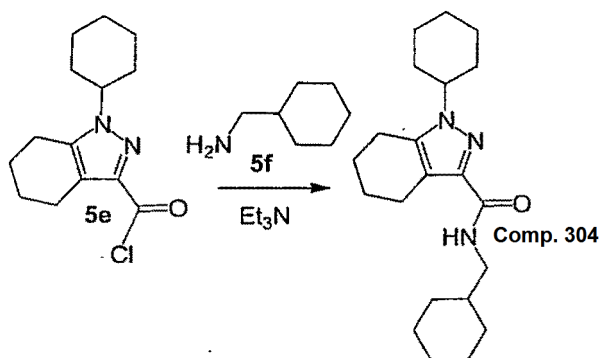
Para este ejemplo, el Compuesto **2c** se preparó como se indica a continuación: Se añadió LHMDs (100 ml de una solución 1,0 M en THF) a un matraz de fondo redondo de 500 ml y se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota ciclohexanona del Compuesto **2a** (10,36 ml, 100 mmol) en 20 ml de THF y la mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 h. Se añadió lentamente oxalato de dietilo del Compuesto **2b** (13,6 ml, 100 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$  y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a t.a. durante una noche. Después, la mezcla se concentró, se recogió en EtOAc (500 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 x 200 ml) seguido de agua (2 x 200 ml). La fase orgánica se separó, después se secó con sulfato sódico anhidro y se filtró. La fase orgánica se separó, después se secó con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó, proporcionando un éster del Compuesto **2c** (15 g, 75,7%) en forma de un aceite de color naranja.

El Compuesto **2c** (1,98 g, 10 mmol) se recogió en EtOH (40 ml) y se añadieron clorhidrato de ciclohexil hidrazina anhidra del Compuesto **1d** (1,5 g, 10 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,38 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche, después se filtró y se lavó con EtOH (20 ml). El filtrado combinado se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 20% en hexano), dando una mezcla de un isómero principal del Compuesto **5b** y un isómero secundario del Compuesto **5c** (2,3 g, 83%).



El isómero principal del Compuesto **5b** (0,81 g, 2,92 mmol) se disolvió en una solución de MeOH (24 ml) y THF (8 ml) y se añadió LiOH acuoso (0,52 g LiOH en 8 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h, después se concentró y se diluyó con agua (100 ml). La solución acuosa resultante se lavó con EtOAc en hexano (1:1 en 50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 4 usando HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó, después se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó, proporcionando un ácido del Compuesto **5d** (0,7 g, 96%).

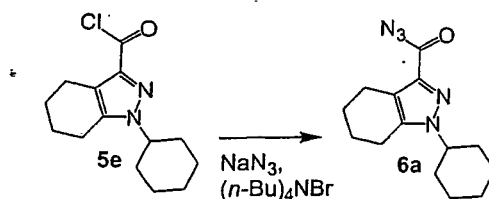
El Compuesto **5d** (0,4 g, 1,6 mmol) se disolvió en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (cloruro de metileno) y se trató con  $\text{SOCl}_2$  (cloruro de tionilo) (0,3 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 3 h y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando 0,36 g (84%) del cloruro de ácido Compuesto **5e**.



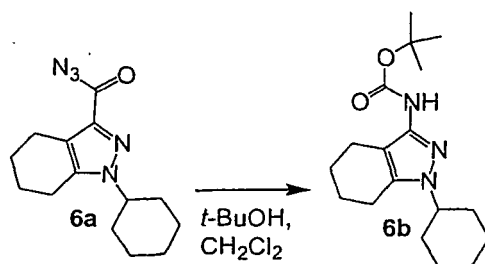
Se añadió el cloruro de ácido Compuesto **5e** (0,08 g, 0,3 mmol) a una solución de ciclohexilmetilamina del Compuesto **5f** (0,08 ml, 0,6 mmol) en 2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y trietilamina (0,125 ml, 0,9 mmol). La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 2 h y después se diluyó con 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla resultante se lavó con HCl 1 N (2 x 10 ml) y agua (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, después se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 20% en hexano), proporcionando una amida del Compuesto **304** (90 mg, 88%). EM m/z 344 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Ejemplo 6

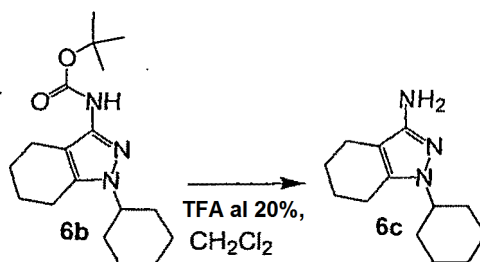
(1-ciclohexil-1,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-azida del ácido naftaleno-2-carboxílico (Comp. **178**)



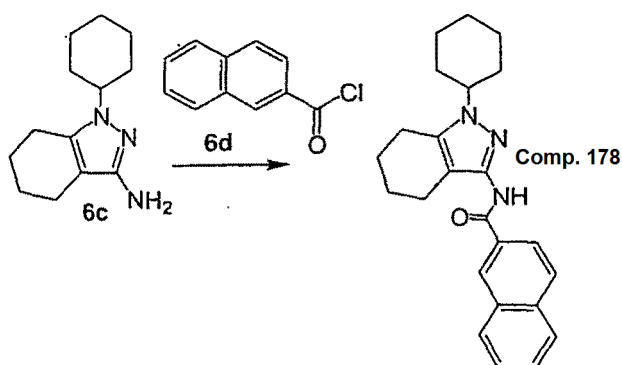
Se añadió bromuro de tetrabutilamonio ( $(n\text{-Bu})_4\text{NBr}$ ) (10 mg) en una cantidad catalítica a una solución de cloruro de 1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonilo del Compuesto **5e** (0,134 g, 0,5 mmol) en DCE (dicloroetano) (5 ml) a 0 °C. Después, se añadió gota a gota  $\text{NaN}_3$  (azida sódica) (0,5 ml de solución saturada en agua) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 0,5 h antes de diluirse con agua fría y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, dando una azida del Compuesto **6a** (0,11 g, 80%).



A una solución de azida del Compuesto **6a** (0,2 g, 0,73 mmol) en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se le añadió t-BuOH (terc-butanol) (1 g, 13,5 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 48 h antes de concentrarse. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 10% en hexano), dando una amina Boc-protegida del Compuesto **6b** (0,15 g, 64%).



A una solución del Compuesto **6b** (0,15 g, 0,47 mmol) en 8 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se le añadieron 2 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se concentró. El producto en bruto se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con NaOH 1 N (2 x 20 ml) y agua (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, dando el Compuesto **6c** (0,127 g, 93%).

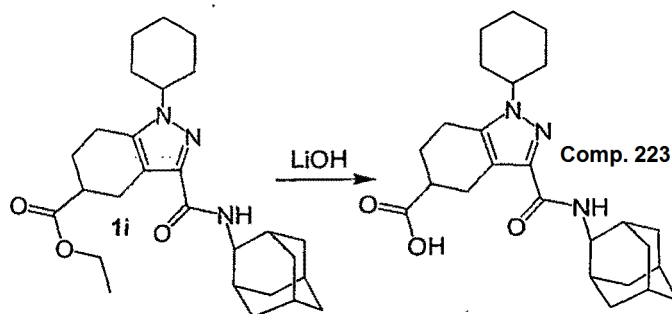


Se añadieron cloruro de naftalen-2-carbonilo del Compuesto **6d** (5 mg, 0,026 mmol) y TEA (0,01 ml, 0,072 mmol) a una solución del Compuesto **6c** (5 mg, 0,023 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 h, después se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 15% en hexano), dando el Compuesto **178** (5,1 mg, 60%). EM  $m/z$  374 ( $\text{MH}^+$ )

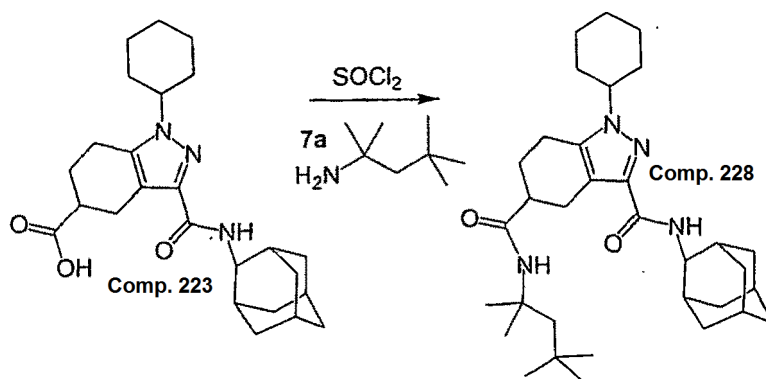
### Ejemplo 7

ácido 3-(adamantan-2-ilcarbamoi)-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-carboxílico (Comp. **223**)

3-adamantan-2-ilamida 5-[(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amida] del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3,5-dicarboxílico (Comp. **228**)



Se añadió el éster etílico del ácido 3-(adamantan-2-ilcarbamoi)-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-carboxílico del Compuesto **1i** (100 mg, 0,22 mmol) a una solución de LiOH (hidróxido de litio) monohidrato (46 mg) en una proporción 3:1:1 de THF:MeOH:agua (10 ml). La mezcla se agitó durante una noche a t.a. y después se concentró al vacío. El residuo se neutralizó con HCl 1 N, dando el Compuesto **223** (87 mg, 93%) as un precipitado de color blanco. EM  $m/z$  426 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 448 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7,26 (1H, a), 4,21 (1H, m), 3,91 (1H, m), 3,31 (1H, m), 2,93 (1H, m), 2,75 (3H, m), 2,21 (1H, m), 1,88 (23H, m), 1,35 (2H, m).



Se añadió cloruro de tionilo (1 ml) al Compuesto **223** (10 mg, 0,023 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 min. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó y el residuo se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añadió 1,1,3,3-tetrametilbutilamina del Compuesto **7a** (6 mg, 0,046 mmol) al residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la mezcla se agitó durante 70 min, se lavó con HCl 1 N y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (EtOAc al 50% en hexano), dando el Compuesto **228** (8 mg, 63,5%) en forma de un sólido de color blanco.

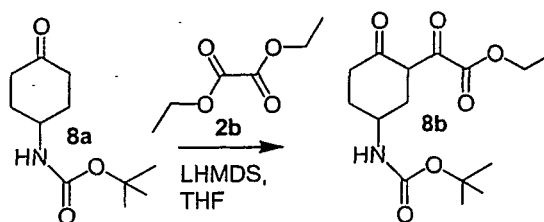
EM *m/z* 537 (M+H)<sup>+</sup>, 559 (M+Na)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 7,26 (1H, a), 5,42 (1H, a), 4,19 (1H, m), 3,90 (1H, m), 3,21 (1H, m), 2,79 (2H, m), 2,56 (2H, m), 2,21 (1H, m), 1,7-2,1 (23H, m), 1,42 (4H, m), 1,19 (3H, s), 1,02 (9H, s), 0,97 (3H, s).

#### Ejemplo 8

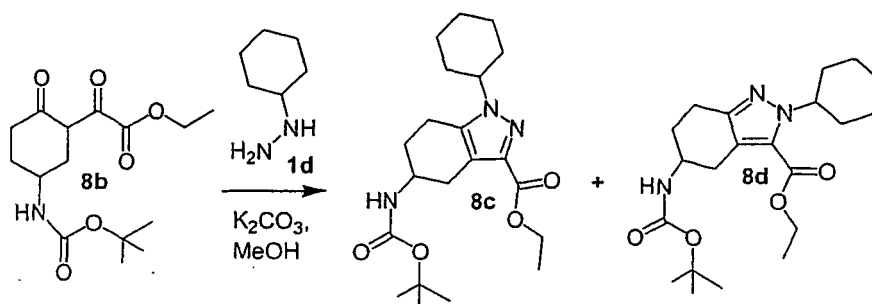
éster terc-butílico del ácido [1-ciclohexil-3-(1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-ilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il]-carbámico (Comp. **86**)

(1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-amida del ácido 5-amino-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. **92**)

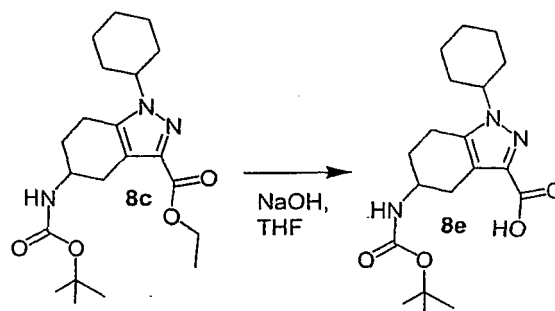
(1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-amida del ácido 1-ciclohexil-5-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. **93**)



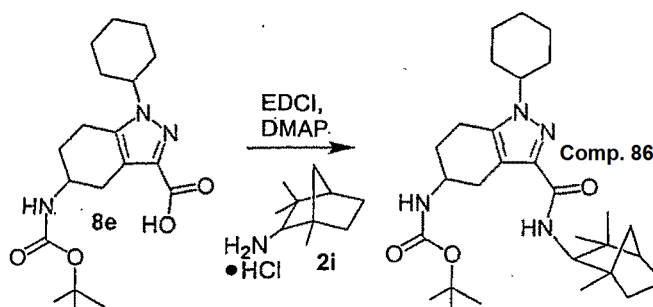
De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, se usó una solución de éster terc-butílico del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico del Compuesto **8a** en éter en lugar de ciclohexanona del Compuesto **2a** y se llevó a la siguiente etapa, produciendo éster etílico del ácido (5-terc-butoxicarbonilamino-2-oxo-ciclohexil)-oxo-acético del Compuesto **8b**.



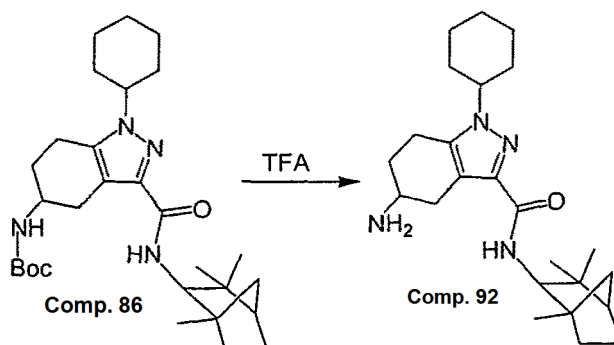
Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se usó el Compuesto **8b** en lugar de éster etílico del ácido oxo-(2-oxo-ciclohexil)-acético del Compuesto **2c** y se usó ciclohexil-hidrazina del Compuesto **1d** en lugar de diclorhidrato de bencilhidrazina del Compuesto **2d** para producir un isómero principal éster etílico del ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico del Compuesto **8c** y un isómero secundario éster etílico del ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-2-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxílico del Compuesto **8d**.



Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se usó el Compuesto **8c** en lugar de éster etílico del ácido 1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico del Compuesto **2e** para producir ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico del Compuesto **8e**.

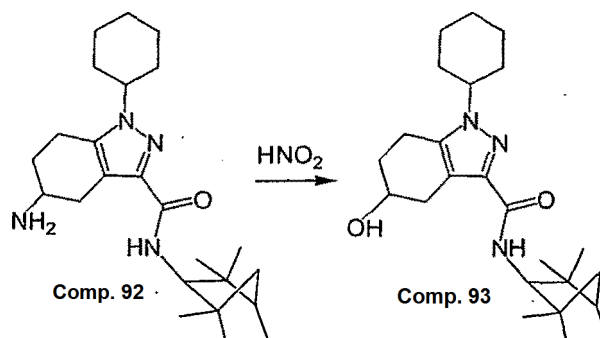


Usando el procedimiento del Ejemplo 24, se usó el Compuesto **8e** en lugar de ácido 1-ciclohexil-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico del Compuesto **24a** y se usó clorhidrato de 1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-ilamina del Compuesto **2i** en lugar de éster etílico del ácido (2S,3R)-3-amino-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico del Compuesto **24b** para producir el Compuesto **86**.



Se añadió el éster del Compuesto **86** (0,1 g, 0,2 mmol) a una solución de TFA al 50% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml). La mezcla se agitó durante 3 h y el disolvente se evaporó, dando el Compuesto **92** (0,1 g, rendimiento del 98%) en forma de una sal TFA.

EM  $m/z$  399 (M+H)<sup>+</sup>, 421 (M+Na)<sup>+</sup>. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7,05 (1H, a), 6,03 (3H, a), 3,86 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,42 (1H, m), 2,89 (2H, m), 2,69 (1H, m), 2,36 (1H, m), 1,65-1,95 (11H, m), 1,18-1,41 (8H, m), 1,05 (3H, s), 1,02 (3H, s), 0,82 (3H, s).

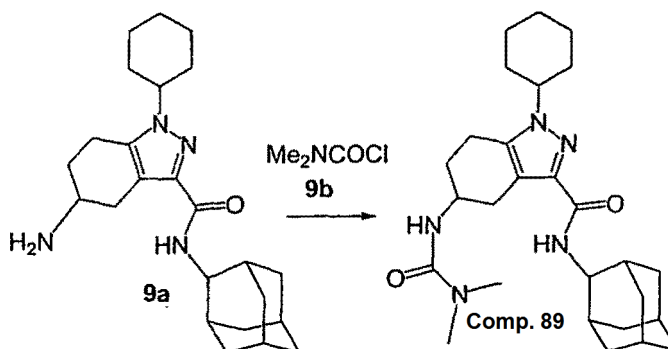


Se añadió el Compuesto **92** (0,1 g, 0,2 mmol) a una solución de  $\text{NaNO}_2$  (27 mg, 0,4 mmol) en ácido acético (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h y el producto se realizó sobre TLC prep. (EtOAc al 30% en hexano), dando el Compuesto **93** (22 mg, rendimiento del 28%).

- 5 EM  $m/z$  400 (M+H)<sup>+</sup>, 422 (M+Na)<sup>+</sup>. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7,02 (1H, a), 4,19 (1H, m), 3,90 (1H, m), 3,72 (1H, m), 3,19 (1H, m), 2,81 (3 H, m), 2,61 (1H, m), 1,89 (7H, m), 1,70 (4H, m), 1,34 (4H, m), 1,21 (3H, m), 1,13 (3H, s), 1,09 (3H, s), 0,82 (3H, s).

#### Ejemplo 9

- 10 adamantan-2-ilamida del ácido 1-ciclohexil-5-(3,3-dimetil-ureido)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. **89**)



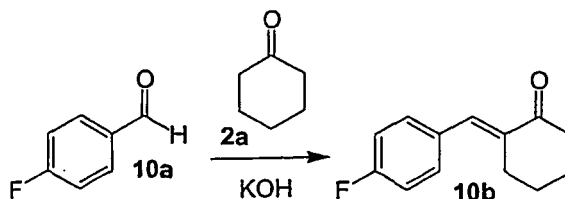
- 15 Se añadió gota a gota cloruro de dimetilcarbamil del Compuesto **9b** (0,56 ml, 6 mmol) a una solución del Compuesto **9a** (0,8 g, 2 mmol) (preparado de forma similar al Compuesto **92** usando el procedimiento del Ejemplo 8) y TEA (0,3 g, 3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). La mezcla se agitó durante 2 h y la reacción se interrumpió con NaOH 1 N. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se evaporó. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna (usando EtOAc como eluyente), dando el Compuesto **89** (0,8 g, rendimiento del 86%) en forma de un sólido de color blanco.

- 20 EM  $m/z$  468 (M+H)<sup>+</sup>, 490 (M+Na)<sup>+</sup>. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7,26 (1H, a), 4,32 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,19 (1H, m), 4,07 (1H, m), 3,92 (1H, m), 3,21 (1H, dd, J = 16,0, 5,2 Hz), 2,88 (6H, s), 2,65 (2H, m), 2,15 (1H, m), 2,02 (2H, m), 1,90 (16H, m), 1,75 (6H, m), 1,32 (2H, m).

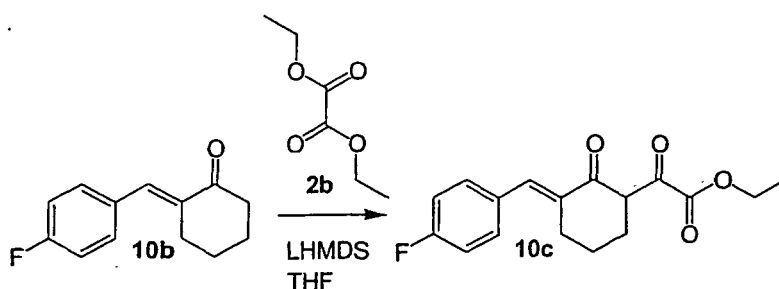
#### Ejemplo 10

piperidin-1-ilamida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. **297**)

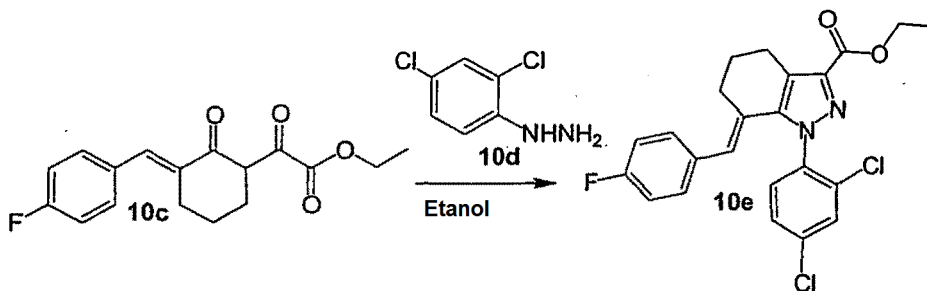




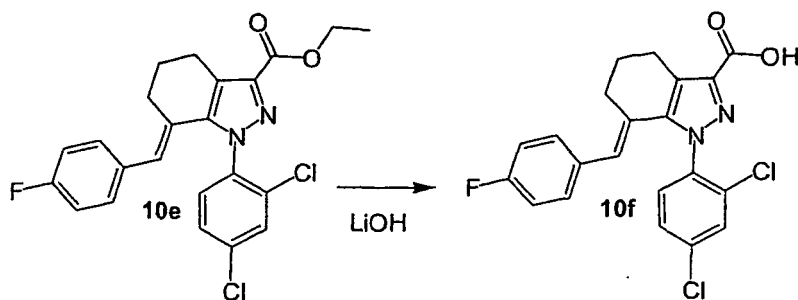
Se añadió una solución acuosa de KOH (0,25 g en 4,4 ml de agua) a p-fluorobenzaldehído del Compuesto **10a** (1,04 ml, 10 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C. Se añadió gota a gota ciclohexanona del Compuesto **2a** (1,03 ml, 10 mmol) durante 10 min y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h, después se enfrió a t.a. y se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N (26 ml) y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, después se secó con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó, proporcionando un producto en bruto que después se purificó por columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 6% en hexano), dando 2-(4-fluoro-bencilideno)-ciclohexanona del Compuesto **10b** (1,1 g, 54%).



Se añadió gota a gota ciclohexanona del Compuesto **10b** (1,1 g, 5,4 mmol) en THF (5 ml) a una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (5,4 ml de una solución 1,0 M en THF) en THF (10 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después se añadió lentamente oxalato de dietilo del Compuesto **2b** (0,732 ml, 5,4 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, después se agitó y se dejó calentar a t.a. durante una noche. La mezcla se concentró se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 x 50 ml) y agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se separó, después se secó con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó, proporcionando un éster etílico del ácido [3-(4-fluoro-bencilideno)-2-oxo-ciclohexil]-oxo-acético del Compuesto **10c** (1,4 g, 85%) en forma de un aceite de color naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

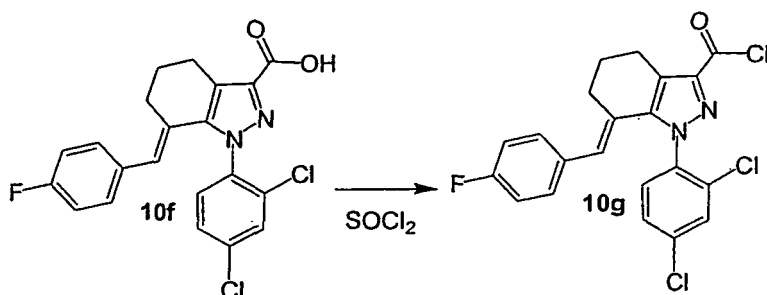


El Compuesto **10c** (1,4 g, 4,62 mmol) se recogió en etanol (30 ml) y después se añadieron clorhidrato de (2,4-dicloro-fenil)-hidrazina anhidra del Compuesto **10d** (0,99 g, 4,62 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,28 g, 9,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche, después se filtró y se lavó con etanol (20 ml). El filtrado combinado se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 20% en hexano), dando éster etílico del ácido 1-(2,4-Dicloro-fenil)-7-(4-fluoro-bencilideno)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico del Compuesto **10e** (0,8 g, 39%).



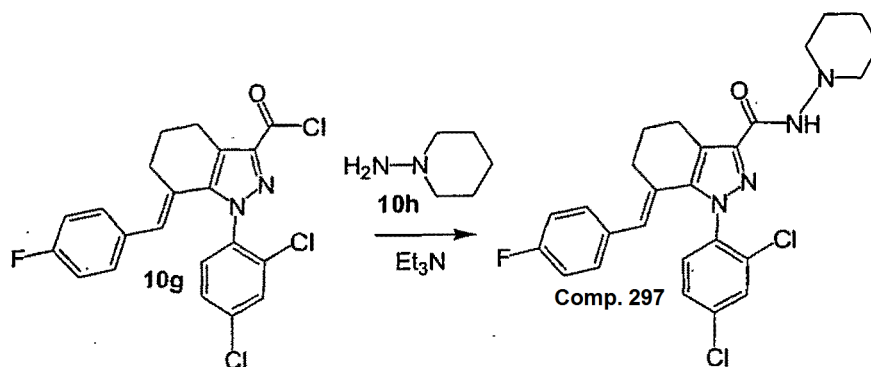
Se disolvió éster etílico del Compuesto **10e** (0,8 g, 1,8 mmol) en THF (18 ml). Se añadieron LiOH acuoso (hidróxido de litio) (0,26 g en 6 ml) y después etanol (2 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 24 h, después se concentró, se diluyó con agua (25 ml) y se acidificó a pH 4 usando HCl 1 N. La suspensión acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml).

- 5 La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó, proporcionando un ácido Compuesto **10f** (0,74 g, 98%).



El ácido del Compuesto **10f** (0,74 g, 1,77 mmol) se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y después se trató con cloruro de tionilo (1 ml, 14,1 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 3 h y el disolvente se retiró al vacío, obteniendo el cloruro de ácido del Compuesto **10g** (0,76 g, 99%).

10



El Compuesto **10g** (0,044 g, 0,1 mmol) se añadió a una solución de 1-aminopiperidina del Compuesto **10h** disponible en el mercado (0,021 ml, 0,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y trietilamina (0,055 ml, 0,4 mmol). La suspensión se agitó, después se diluyó y se lavó. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 40% en hexano), proporcionando el Compuesto **297** (40 mg, 80,2%). EM *m/z* 499 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,57-7,41 (m, 4H), 7,07-6,92 (m, 4H), 5,89 (s, 1H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 4H), 2,71-2,54 (m, 2H), 1,93-1,68 (m, 6H), 1,45-1,36 (m, 2H).

15

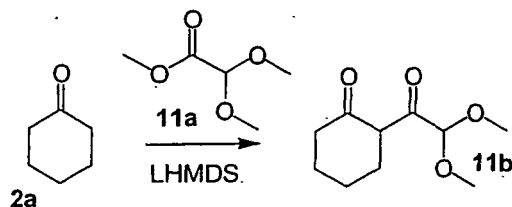
El Compuesto **297** (100 mg, 0,2 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y se añadió lentamente una solución de HCl 1 N en éter (1 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, después se concentró y se lavó con éter (3 x). El éter restante se retiró al vacío, proporcionando el Compuesto **297** (95 mg, 89%) en forma de una sal clorhidrato.

20

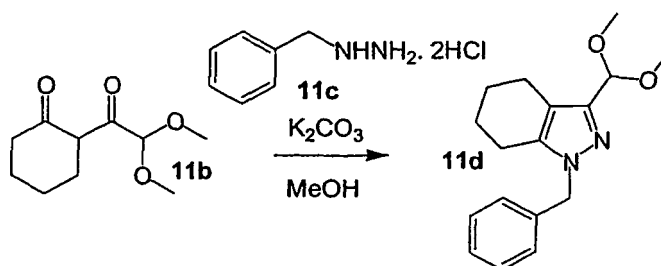
EM *m/z* 499 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9,33 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,06-6,93 (m, 4H), 5,93 (s, 1H), 4,20-3,61 (pico ancho, 4H), 3,02-2,88 (m, 2H), 2,78-2,52 (m, 2H), 2,21-1,55 (m, 8H).

**Ejemplo 11**

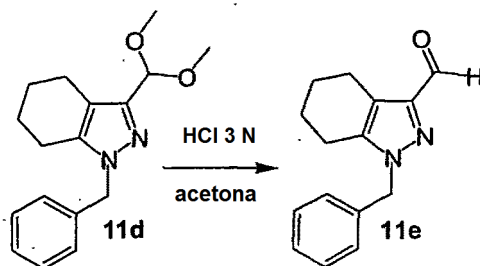
[(1R)-1-fenil-etil]-amida del ácido 2-(1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-etenosulfónico (Comp. **260**)



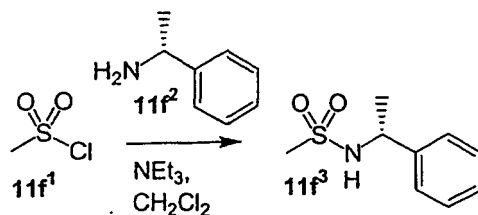
La ciclohexanona del Compuesto **2a** (1,37 g, 14,0 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota a una solución de LHMDS (16,0 ml, 16,0 mmol) en THF anhidro (25 ml) a -78 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución se agitó a -78 °C durante aproximadamente 1 h. Después, se añadió gota a gota dimetoxiacetato de metilo del Compuesto **11a** (1,88 g, 14,0 mmol) en THF anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se agitó mientras se calentaba a t.a. durante un periodo de aproximadamente 15 h y después la reacción se interrumpió con agua (5 ml). La fase orgánica se diluyó con EtOAc (100 ml) y 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 producto en bruto en forma de un aceite. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 10% en hexano), proporcionando 2-(2,2-dimetoxi-



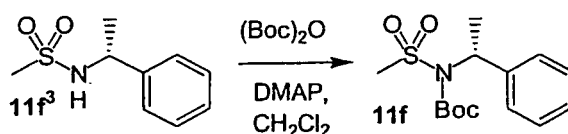
Se añadieron diclorhidrato de bencilhidrazina del Compuesto **11c** (1,75 g, 9,00 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,51 g, 10,92 mmol) a una solución del Compuesto **11b** (1,80 g, 9,10 mmol) en MeOH (50 ml) a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante una noche mientras se calentaba a t.a. y después la reacción se interrumpió con agua (20 ml). La fase orgánica se diluyó con EtOAc (200 ml) y 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 producto en bruto en forma de un aceite. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 20% en hexano), proporcionando 1-bencil-3-(2-(2,2-dimetoximetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-cyclohexyl)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-ylidenehydrazide del Compuesto **11d** (1,80 g, 70%) en forma de un aceite incoloro.



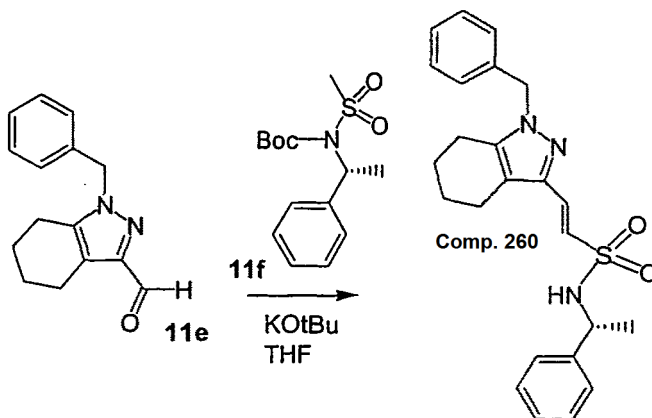
Se añadió HCl 3 N (8 ml) a una solución del Compuesto **11d** (1,70 g, 5,9 mmol) en acetona (50 ml) a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h mientras se calentaba a t.a., después la reacción se interrumpió con agua (20 ml), se neutralizó a pH 7 con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, después se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un 1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbaldehído del Compuesto **11e** (1,35 g, 95%) en forma de un aceite incoloro.



Se añadieron cloruro de metanosulfonilo del Compuesto **11f<sup>1</sup>** (2,0 g, 17 mmol) y TEA (2,43 ml, 17,46 mmol) a una solución de (1R)-1-fenil-etilamina del Compuesto **11f<sup>2</sup>** (1,75 g, 17,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 3 h mientras se calentaba a t.a. y después la reacción se interrumpió con agua (5 ml). La fase orgánica se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y 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, proporcionando la N-(1-fenil-etil)-metanosulfonamida del Compuesto **11f<sup>3</sup>** correspondiente en forma de un aceite.



Se añadieron (Boc)<sub>2</sub>O (dicarbonato di-terc-butilo) (4,57 g, 21,0 mmol) y DMAP (8 mg) a una solución de la metanosulfonamida del Compuesto **11f<sup>3</sup>** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante una noche mientras se calentaba a t.a. y después la reacción se interrumpió con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (bicarbonato sódico) (10 ml). La fase orgánica se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y 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 producto en bruto de metanosulfonamida protegida con Boc. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 10% en hexano), proporcionando éster terc-butílico del ácido (metilsulfonil)[(1R)-1-fenil-etil]-carbámico del Compuesto **11f** (3,89 g, 80%) en forma de un aceite incoloro.

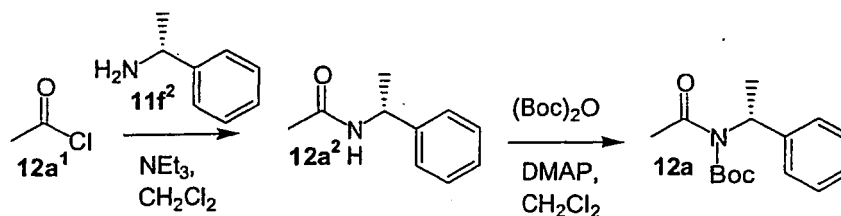


Adaptando un procedimiento publicado (Tozer MJ, Woolford AJA y Linney IA, Synlett, 1998, 2, 186-188) para obtener el compuesto diana, se añadió gota a gota una solución 1 M de KOtBu (terc-butoxido potásico) en THF (0,75 ml, 0,75 mmol) a una solución del éster del Compuesto **11f** (0,070 g, 0,250 mmol) en THF anhidro (5 ml) a -78 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de 45 min, se añadió gota a gota el Compuesto **11e** (0,060 g, 0,250 mmol) diluido en THF (3 ml). La solución se hizo reaccionar durante un periodo de 15 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua (5 ml). La fase orgánica se diluyó con EtOAc (100 ml) y 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 producto en bruto. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 20% en hexano), dando el Compuesto **260** (0,079 g (75%), en forma de un sólido de color blanco.

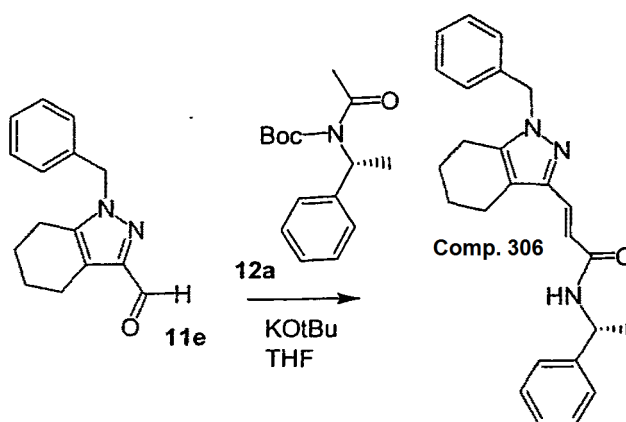
EM m/z 422 (MH<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,56 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,35-7,19 (m, 8H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,42 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,61-4,11 (m, 2H), 2,45-2,41 (m, 2H), 2,36-2,33 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 4H), 1,55 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 12**

3-(1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-N-[(1R)-1-fenil-etil]-acrilamida (Comp. **306**)



- 5 Se sintetizó éster terc-butílico del ácido acetil-(1-fenil-etil)-carbámico del Compuesto **12a** usando el procedimiento del Ejemplo 12, reemplazando cloruro de mesilo del Compuesto **11f** por cloruro de acetilo Compuesto **12a**<sup>1</sup>.

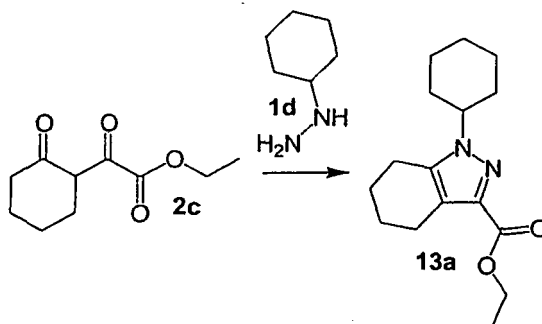


Se hizo reaccionar éster terc-butílico del ácido acetil-(1-fenil-etil)-carbámico del Compuesto **11e** con el Compuesto **12a**, usando el procedimiento del Ejemplo 12, proporcionando el Compuesto **306** (0,067 g, 70%) en forma de un sólido de color blanco.

- 10 EM  $m/z$  386 ( $MH^+$ )  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,56 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 7,35-7,23 (m, 8H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,42 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 5,77-5,11 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 5,30-5,23 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,59-2,56 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 4H), 1,54 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

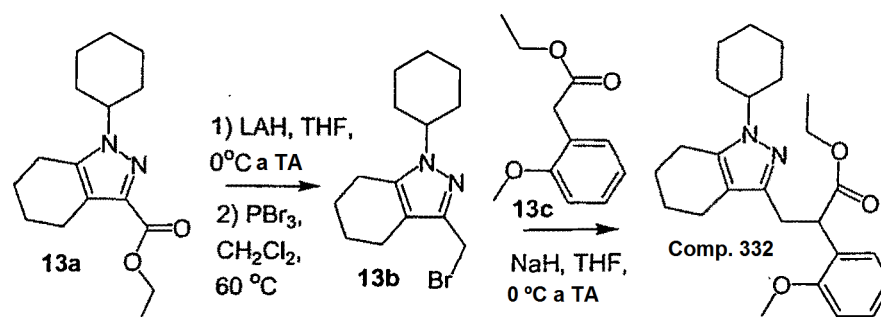
**Ejemplo 13**

éster etílico del ácido 3-(1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-2-(2-metoxi-fenil)-propiónico (Comp. **332**)



- 15 Se añadieron clorhidrato de ciclohexilhidrazina del Compuesto **1d** (6,0 g, 46,5 mmol) y  $K_2CO_3$  (9,0 g, 65,0 mmol) a una solución del Compuesto **2c** (10,10 g, 50,95 mmol) en EtOH (50 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de  $N_2$ . La mezcla se agitó durante una noche, se concentró a sequedad y después se diluyó con agua (100 ml) y EtOAc (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, después se filtró y se concentró al vacío, produciendo un aceite en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 10% en hexano) proporcionó éster etílico del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico
- 20

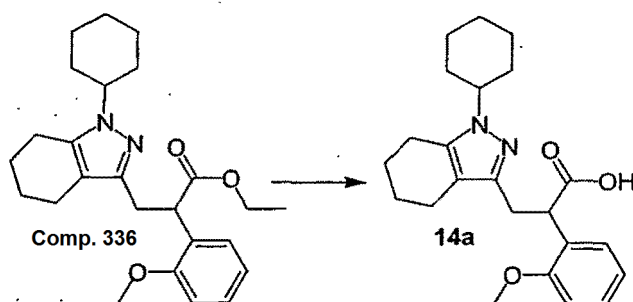
del Compuesto **13a** (12,2 g, 44,14 mmol, 95%) en forma de un aceite de color amarillo.



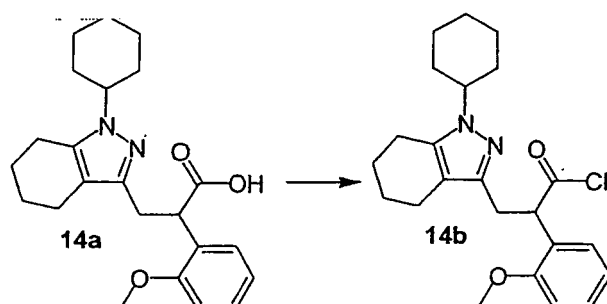
El esquema anterior, en el que el Compuesto **13a** se toma para el Compuesto **332** usando las condiciones y reactivos indicados, describe el uso de un procedimiento publicado (Murray WV, Hadden SK, Wachter MP, *J. Het. Chem.*, **1990**, **27**, 1933-40; Patente de Estados Unidos 4.826.868; Patente de Estados Unidos 4.898.952; Patente de Estados Unidos 5.051.518; Patente de Estados Unidos 5.164.381 y Patente de Estados Unidos 5.242.940) para producir el Compuesto diana **332**. EM  $m/z$  411 ( $MH^+$ ).

#### Ejemplo 14

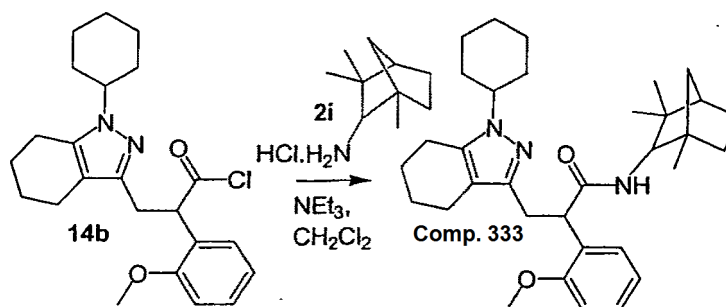
3-(1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)-2-(2-metoxi-fenil)-N-(1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-propionamida (Comp. **333**)



Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se añadió NaOH 1 N (10 ml) a una solución de éster del Compuesto **336** (0,295 g, 0,72 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 h, se acidificó a pH 2 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, después se filtró y se concentró al vacío, produciendo un ácido carboxílico del Compuesto **14a** (0,150 g, 54%) en forma de un sólido de color blanco.



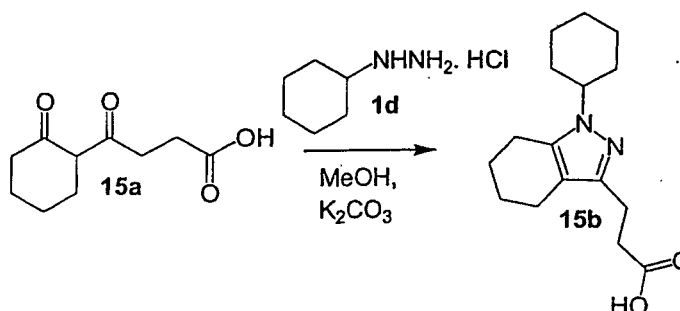
Se añadió cloruro de tionilo (0,25 g, 2,16 mmol) a una solución del Compuesto **14a** (0,15 g, 0,39 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de  $N_2$ . La mezcla se agitó durante 3 h y se concentró al vacío, proporcionando el Compuesto **14b**.



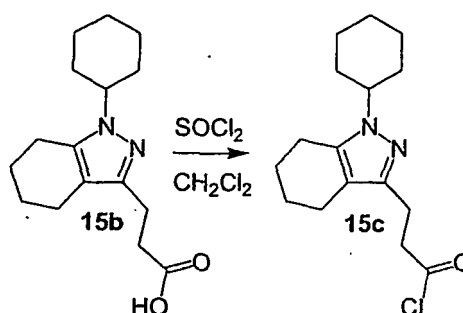
Se añadieron trietilamina (0,16 g, 1,58 mmol) y el Compuesto **14b** (0,075 g, 0,63 mmol) a una solución del Compuesto **2i** (0,12 g, 0,63 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h y después se diluyó con agua (10 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, después se filtró y se concentró al vacío, produciendo un aceite en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 20% en hexano) proporcionó el Compuesto **333** (0,039 g, 33%) en forma de un sólido de color blanco. EM  $m/z$  518 ( $\text{MH}^+$ ).

### Ejemplo 15

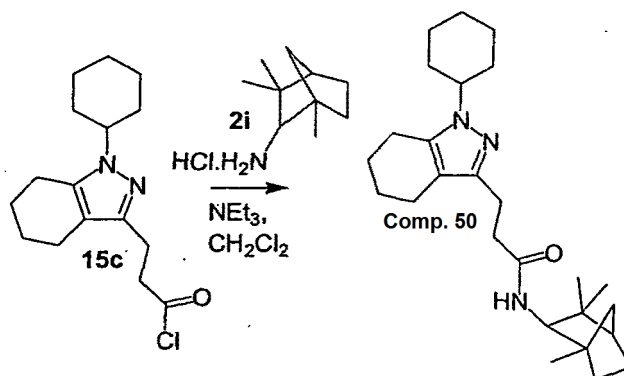
3-(1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-N-(1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-propionamida (Comp. **50**)



El ácido carboxílico del Compuesto **15a** se obtuvo usando un procedimiento publicado (como se describe en Murray WV, Wachter MP, Barton D y Forero-Kelly Y, Synthesis, 1991, 01, 18-20) usando ciclohexanona como el material de partida y se llevó a la siguiente etapa usando el procedimiento del Ejemplo 2, proporcionando ácido 3-(1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-propiónico del Compuesto **15b**. EM  $m/z$  277 ( $\text{MH}^+$ ).



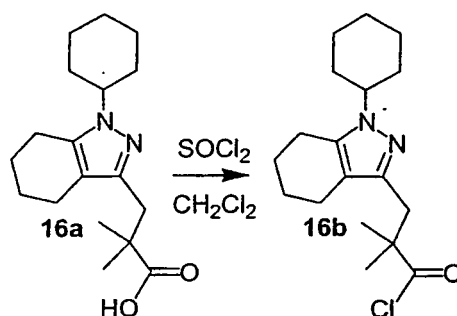
Se añadió cloruro de tionilo (1,94 g, 16,41 mmol) a una solución del Compuesto **15b** (1,51 g, 5,47 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó durante 3 h y se concentró al vacío, proporcionando el cloruro de ácido correspondiente del Compuesto **15c**.



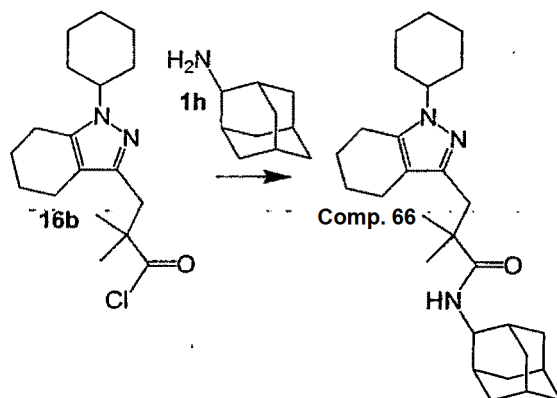
Se añadieron trietilamina (0,16 g, 1,58 mmol) y cloruro de ácido Compuesto **15c** (0,15 g, 0,50 mmol) a una solución del Compuesto **2i** (0,08 g, 0,50 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h y después se diluyó con agua (10 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, después se filtró y se concentró al vacío, produciendo un aceite en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 20% en hexano) proporcionó el Compuesto **50** (0,05 g, 24%) en forma de un sólido de color blanco. EM  $m/z$  412 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Ejemplo 16

N-adamantan-2-il-3-(1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-2,2-dimetil-propionamida (Comp. **66**)



Se obtuvo ácido 3-(1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-2,2-dimetil-propiónico del Compuesto **16a** mediante el procedimiento descrito en la Patente de Estados Unidos 5.051.518, por lo que se usó ciclohexanona del Compuesto **2a** como el material de partida y se llevó a la siguiente etapa. EM  $m/z$  305 ( $\text{MH}^+$ ). Se añadió cloruro de tionilo (0,28 g, 2,40 mmol) a una solución del ácido del Compuesto **16a** (0,24 g, 0,80 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó durante 3 h y se concentró al vacío, proporcionando el cloruro de ácido correspondiente del Compuesto **16b**.



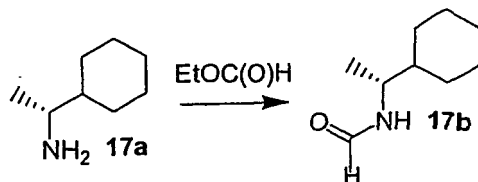
Se añadieron trietilamina (0,05 g, 0,50 mmol) y cloruro de ácido Compuesto **16b** (0,70 g, 0,60 mmol) a una solución de 2-adamantanamina del Compuesto **1h** (0,03 g, 0,20 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h y después se diluyó con agua (10 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). La



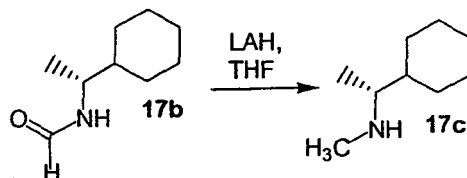
fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, después se filtró y se concentró al vacío, produciendo un aceite en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 20% en hexano) proporcionó el Compuesto **66** (0,032 g, 37%) en forma de un sólido de color blanco. EM  $m/z$  438 ( $MH^+$ ).

### Ejemplo 17

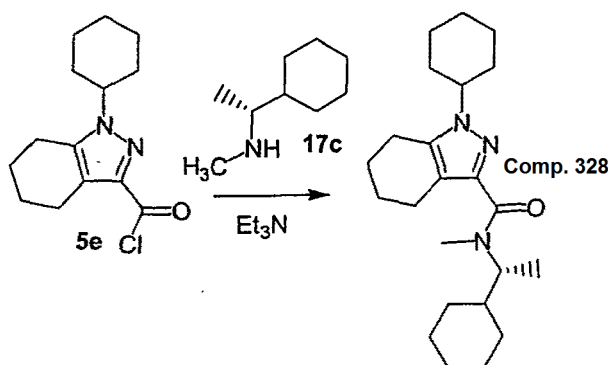
- 5 [(1R)-1-ciclohexil-etil]-metilamida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. **328**)



- 10 Se añadió formiato de etilo (1,2 ml, 15,0 mmol) a un matraz de fondo redondo que contenía (1R)-1-ciclohexil-etilamina del Compuesto **17a** (1,27 g, 10 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a t.a. durante 15 h. El exceso de formiato de etilo se retiró al vacío, obteniendo N-[(1R)-1-ciclohexil-etil]-formamida del Compuesto **17b** (1,55 g) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM  $m/z$  156 ( $MH^+$ ).



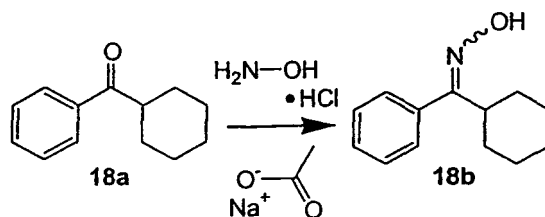
- 15 Se añadió gota a gota mediante una jeringa una solución de LAH en THF (1,0 M, 15 ml, 15 mmol) a una solución del Compuesto **17b** (1,55 g, 10 mmol) en THF anhidro a 0 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 8 h y proporcionó una suspensión de color grisácea. La suspensión se enfrió a 0 °C y la reacción se interrumpió cuidadosamente por una adición secuencial de agua (0,6 ml), NaOH 2 N (0,6 ml) y agua (2,0 ml). Se produjo un residuo de color blanco, después se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con  $Et_2O$  (20 ml). El disolvente del filtrado combinado se retiró al vacío, proporcionando [(1R)-1-ciclohexil-etil]-metilamina del Compuesto **17c** (1,1 g, 72%) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM  $m/z$  142 ( $MH^+$ ).



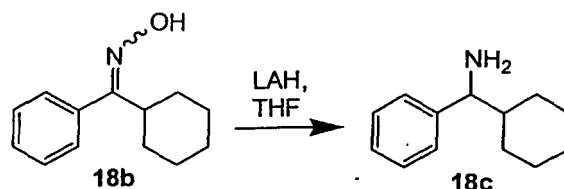
- 20 Se añadió el cloruro de ácido del Compuesto **5e** (0,04 g, 0,15 mmol) a una solución de la metilamina del Compuesto **17c** (0,05 g, 0,035 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) y trietilamina (0,06 ml, 0,5 mmol). La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 2 h, se diluyó con  $CH_2Cl_2$  (10 ml) y después se lavó con HCl 1 N (2 x 10 ml) y agua (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, después se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 20% en hexano), proporcionando el Compuesto **328** (44 mg, 80%). EM  $m/z$  372 ( $MH^+$ ).

### Ejemplo 18

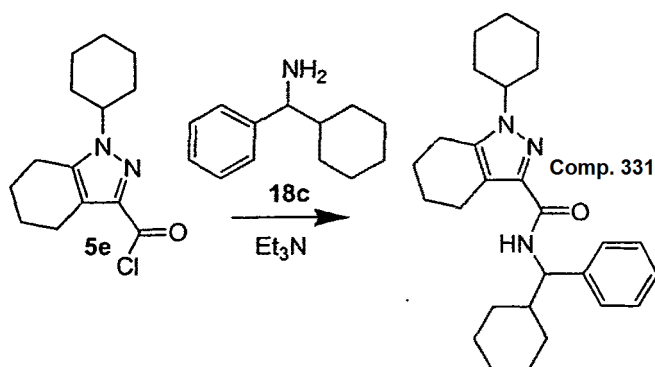
(ciclohexil-fenil)metilamida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. **331**)



- 5 Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,48 g, 6,7 mmol) y acetato sódico (1,4 g, 10,2 mmol) a un matraz de fondo redondo que contenía ciclohexil-fenil-metanona del Compuesto **18a** (0,97 g, 5,1 mmol) en MeOH (30 ml) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 15 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y después con salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se decantó y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando ciclohexil-fenil-metanona oxima del Compuesto **18b** (1,0 g) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM  $m/z$  204 ( $\text{MH}^+$ ).



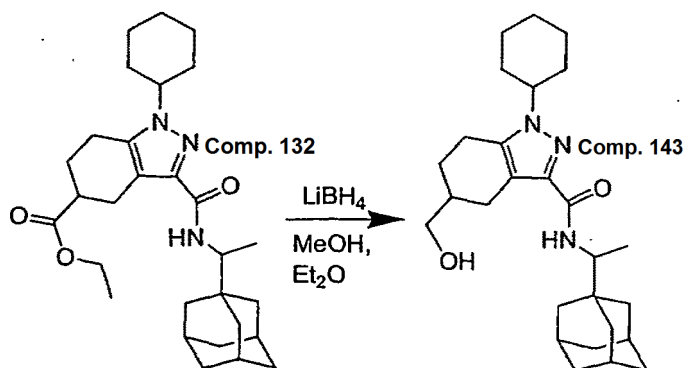
- 10 Se añadió gota a gota mediante una jeringa una solución del Compuesto **18b** (0,45 g, 0,22 mmol) en THF anhidro (10 ml) a una suspensión de LAH (0,5 g, 1,3 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 8 h y proporcionó una suspensión de color grisáceo. La suspensión se enfrió a 0 °C y la reacción se interrumpió cuidadosamente mediante la adición secuencial de agua (0,5 ml), NaOH 2 N (0,5 ml) y agua (1,5 ml). Se produjo en residuo de color blanco, después se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml). El disolvente del filtrado combinado se retiró al vacío, proporcionando C-ciclohexil-C-fenil-metilamina del Compuesto **18c** (0,38 g, 91%) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM  $m/z$  190 ( $\text{MH}^+$ ).



- 20 Usando el procedimiento del Ejemplo 5, el Compuesto **18c** se hizo reaccionar con cloruro de ácido del Compuesto **5e**, proporcionando el Compuesto **331**.

### Ejemplo 19

(1-adamantan-1-il-etil)-amida del ácido 1-ciclohexil-5-hidroximetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. **143**)



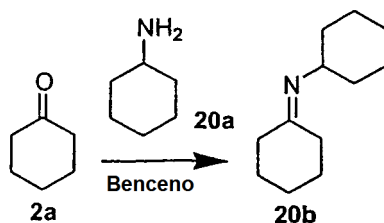
El Compuesto **132** (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, reemplazando el Compuesto **1h** por 1-adamantan-1-il-etilamina) (25,0 mg, 0,052 mmol), LiBH<sub>4</sub> (borohidruro de litio) (2,0 mg, 0,092 mmol) y metanol (0,01 ml) en éter (3,0 ml) se calentaron a reflujo durante 0,5 h. La reacción se interrumpió con HCl 1 N (2,0 ml). La fase orgánica se concentró, se extrajo con DCM (diclorometano) (2 x 5,0 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó, dando el Compuesto **143** (22,0 mg, 96%) en forma de un sólido de color blanco.

EM *m/z* 440 (MH<sup>+</sup>), 462 (MNa<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 6,71 (1H, d, J = 10,1 Hz), 3,82 (2H, m), 3,62 (1H, m), 3,41 (1H, m), 2,99 (1H, dd, J = 16,4, 5,0 Hz), 2,65 (1H, m), 2,47 (1H, m), 2,24 (1H, m), 2,03 (1H, m), 1,83 (10H, m), 1,52 (14H, m), 1,25 (4H, m), 1,03 (3H, d, J = 6,8 Hz).

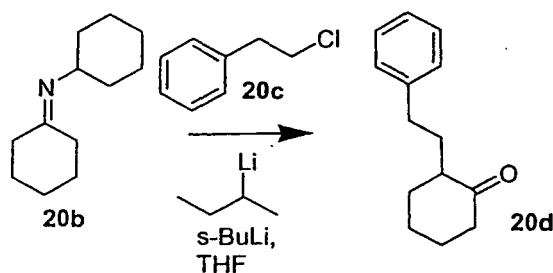
## Ejemplo 20

(1-fenil-etil)-amida del ácido 2-[1-(4-fluoro-fenil)-7-fenetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-etenosulfónico (Comp. **258**)

(1-ciclohexil-etil)-amida del ácido 2-[1-(4-fluoro-fenil)-7-fenetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-etenosulfónico (Comp. **259**)



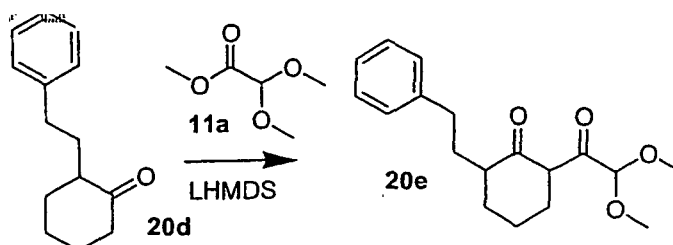
Se añadió ciclohexilamina del Compuesto **20a** (4,64 g, 46,50 mmol) a una solución de ciclohexanona del Compuesto **2a** (4,0 g, 46,50 mmol) en benceno (100 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se calentó a reflujo a 80 °C durante 5 horas, usando un aparato Dean Stark para la eliminación del agua y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por destilación a presión de aspiración, proporcionando ciclohexil-ciclohexilideno-amina del Compuesto **20b** (7,33 g, 88%) en forma de un aceite transparente.



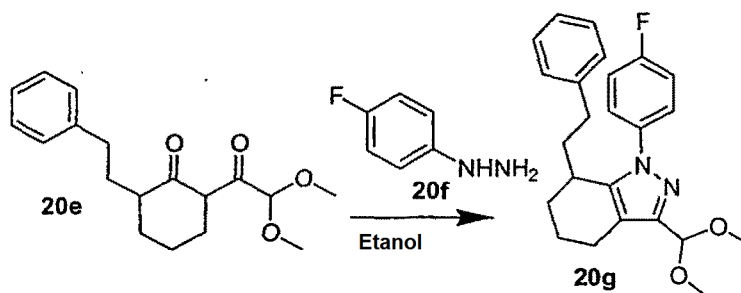
Se añadió lentamente s-BuLi (28,0 ml, 1,3 M) a una solución del Compuesto **20b** (7,0 g) en THF (50 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C y después se añadió gota a gota (2-cloroetil)-benceno del Compuesto **20c** (5,11 g, 36,4 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h mientras se calentaba a t.a. La reacción

se interrumpió con HCl 1 N (5 ml) y después se diluyó con agua (100 ml) y EtOAc (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, después se filtró y se concentró al vacío, produciendo un producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 10% en Hexano) proporcionó 2-fenil-ciclohexanona del Compuesto **20d** (4,05 g, 20,0 mmol, 58%) en forma de un aceite de color amarillo.

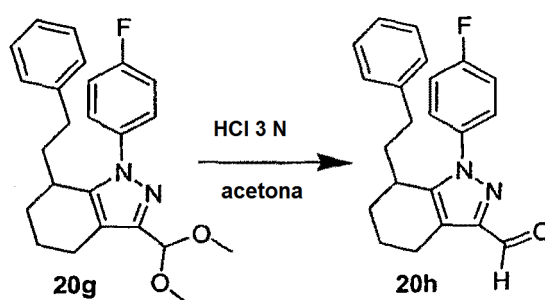
5



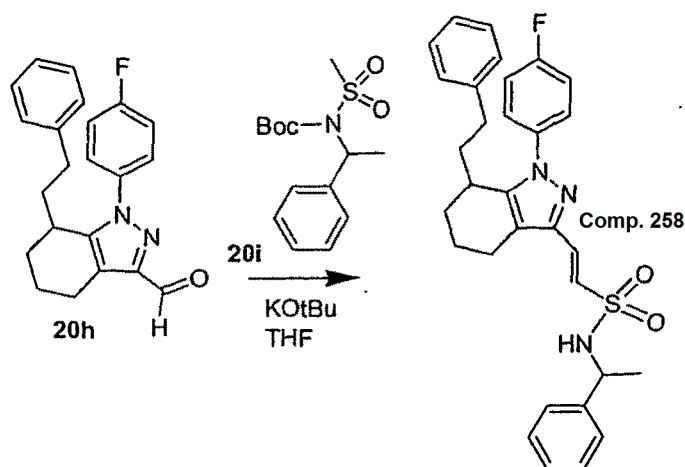
El Compuesto **20d** se llevó a la siguiente etapa en lugar del Compuesto **2a** usando el procedimiento del Ejemplo 11, proporcionando 2-(2,2-dimetoxi-acetil)-6-fenil-ciclohexanona del Compuesto **20e**.



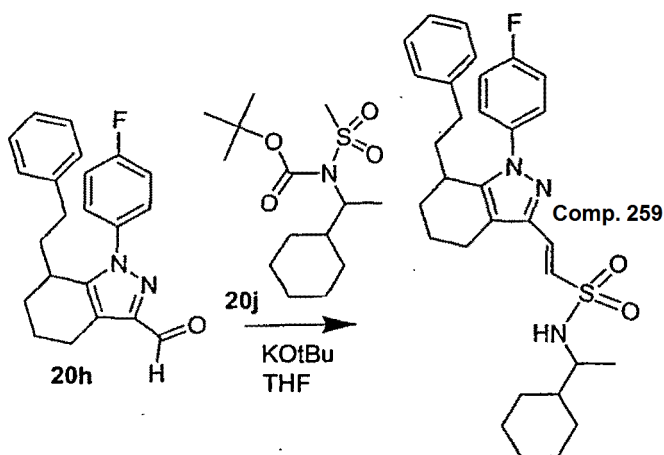
- 10 Usando el procedimiento del Ejemplo 10, se usó el Compuesto **20e** en lugar de éster etílico del ácido [3-(4-fluorobencilideno)-2-oxo-ciclohexil]-oxo-acético del Compuesto **10c** y se usó (4-fluoro-fenil)-hidrazina del Compuesto **20f** en lugar de (2,4-dicloro-fenil)-hidrazina del Compuesto **10d**, proporcionando 1-[1-(4-fluoro-fenil)-7-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-2,2-dimetoxi-etanona del Compuesto **20 g**.



- 15 Usando el procedimiento del Ejemplo 11, se usó el Compuesto **20 g** en lugar de éster etílico del ácido [3-(4-fluorobencilideno)-2-oxo-ciclohexil]-oxo-acético del Compuesto **11d**, proporcionando 1-(4-fluoro-fenil)-7-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbaldehído del Compuesto **20h**.



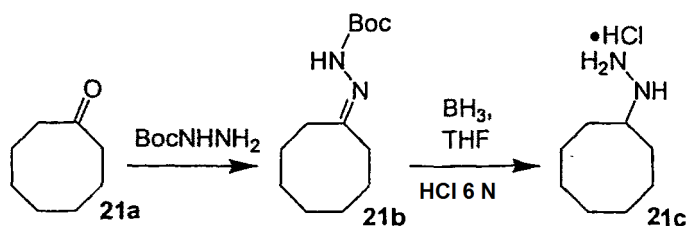
Usando el procedimiento del Ejemplo 11, se usó el Compuesto **20h** en lugar de 1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbaldehído del Compuesto **11e** y se usó éster terc-butílico del ácido (metilsulfonil)(1-fenil-etil)-carbámico del Compuesto **20i** en lugar de éster terc-butílico del ácido (metilsulfonil)[(1R)-1-fenil-etil]-carbámico del Compuesto **11f**, proporcionando el Compuesto **258**.



Usando el procedimiento del Ejemplo 11, se usó el Compuesto **20h** en lugar de 1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbaldehído del Compuesto **11e** y se usó éster terc-butílico del ácido (metilsulfonil)(1-ciclohexil-etil)-carbámico del Compuesto **20j** en lugar de éster terc-butílico del ácido (metilsulfonil)[(1R)-1-fenil-etil]-carbámico del Compuesto **11f**, proporcionando el Compuesto **259**.

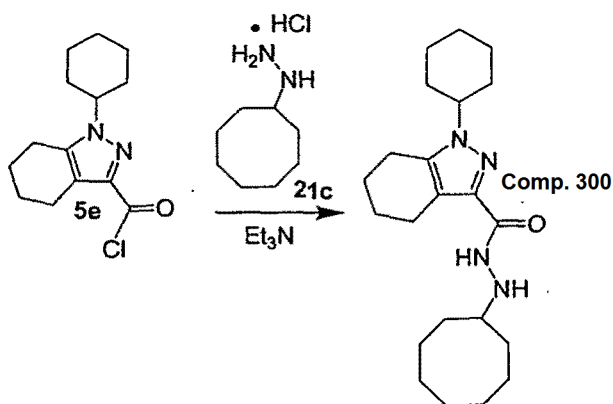
### Ejemplo 21

N'-ciclooctil-hidrazida del ácido 1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. **300**)



De acuerdo con un procedimiento publicado, se hizo reaccionar ciclooctanona del Compuesto **21a** con éster terc-butílico del ácido hidrazinacarboxílico, produciendo un intermedio de éster terc-butílico del ácido N'-ciclooctilideno-hidrazinacarboxílico del Compuesto **21b** (como se describe en Ghali NK y Venton DL, J. Org. Chem., 1981, 46,

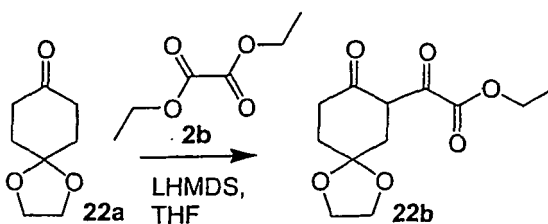
5413). De acuerdo con el procedimiento publicado, el Compuesto **21b** se llevó a la siguiente etapa, proporcionando clorhidrato de ciclooctil-hidrazina del Compuesto **21c**.



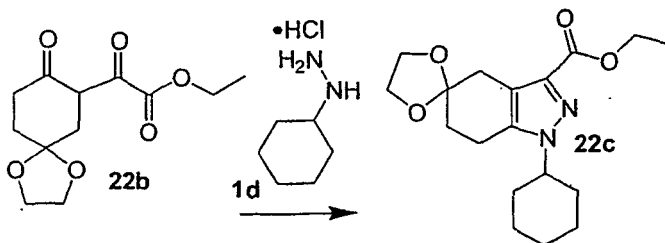
De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5, el cloruro de ácido del Compuesto **5e** se hizo reaccionar con el **Compuesto 21c** en una solución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y trietilamina, proporcionando una amida del Compuesto **300**. EM  $m/z$  345,1 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Ejemplo 22

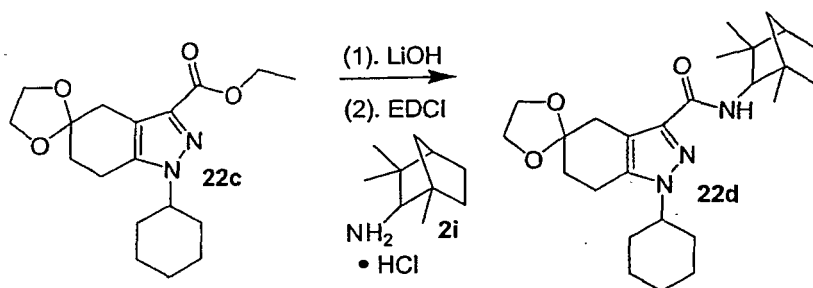
(1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-amida del ácido 1-ciclohexil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. **96**)



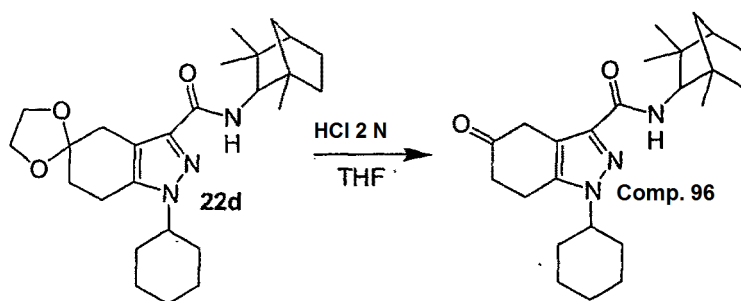
De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, se añadió una solución de 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-ona del Compuesto **22a** en éter a una solución de LHMDS en éter a  $-78^\circ\text{C}$ . A la mezcla se le añadió el dietiloxalato del Compuesto **2b** y se hizo reaccionar, produciendo un éster etílico del ácido oxo-(8-oxo-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-7-il)-acético del Compuesto **22b**.



De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, el Compuesto **22b** se hizo reaccionar con una solución de clorhidrato de ciclohexil hidrazina del Compuesto **1d** y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , produciendo éster etílico del ácido (N-8-ciclohexil-1,4-dioxa-espiro[4,6]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-10-il) carboxílico del Compuesto **22c**.



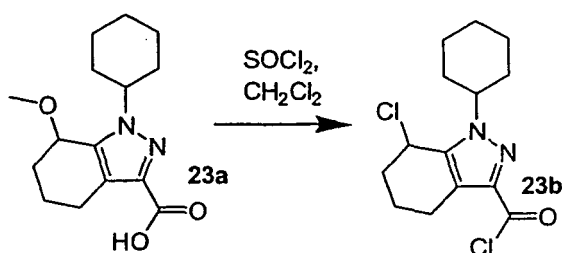
De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8, se usó el Compuesto **22c** en lugar de éster etílico del ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxílico del Compuesto **8c** y se llevó a la siguiente etapa, proporcionando (1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-amida del ácido (N-8-ciclohexil-1,4-dioxaspiro[4,6]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-10-il)carboxílico del Compuesto **22d**.



Se añadió HCl 2 N (5 equiv.) a una solución del Compuesto **22d** (0,030 g 0,068 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua (2 ml), se neutralizó a pH 7 con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se diluyó con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se separó, se secó con sulfato sódico anhidro y se filtró. El producto se concentró al vacío, proporcionando el Compuesto **96** (0,021 g, 79%) en forma de un aceite incoloro. EM *m/z* 398 (MH<sup>+</sup>).

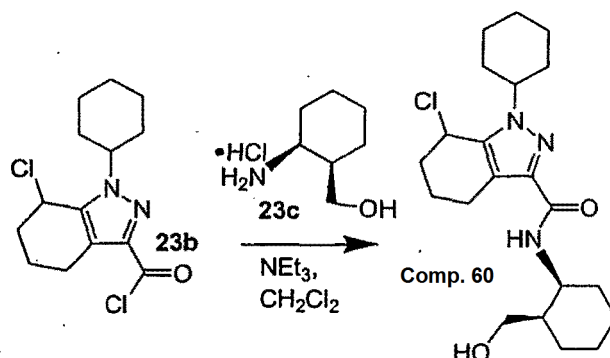
### Ejemplo 23

[(1S,2R)-2-hidroximetil-ciclohexil]-amida del ácido 7-cloro-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. 60)



Se preparó ácido 1-ciclohexil-7-metoxi-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carboxílico del Compuesto **23a** de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, en el que se usó 2-metoxi-ciclohexanona en lugar del Compuesto **2a** como el material de partida.

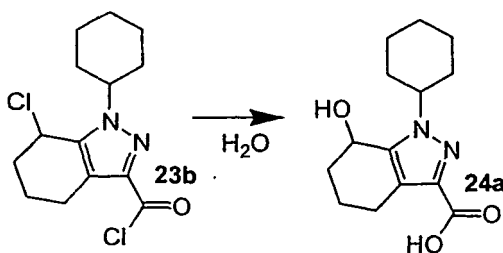
Se añadió cloruro de tionilo (0,20 g, 1,7 mmol) a una solución del Compuesto **23a** (0,15 g, 0,55 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 3 h a 35 °C, se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró al vacío, proporcionando el cloruro de 7-cloro-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-carbonilo correspondiente del Compuesto **23b**.



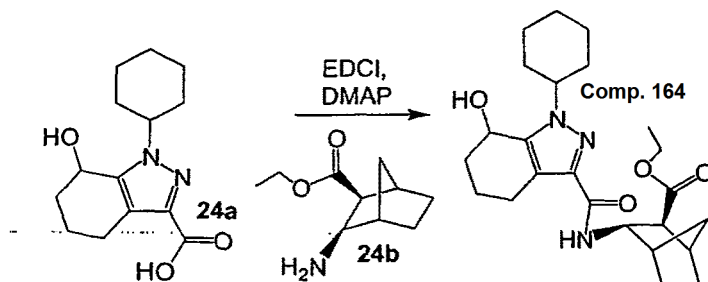
Se añadieron  $\text{NEt}_3$  (triethylamina) (0,10 g, 0,98 mmol) y el Compuesto **23b** (0,06 g, 0,20 mmol) a una solución de clorhidrato de (1R,2S)-(2-amino-ciclohexil)-metanol del Compuesto **23c** (0,064 g, 0,39 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h y después se diluyó con agua (10 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, después se filtró y se concentró al vacío, produciendo un producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 20% en hexano) proporcionó el Compuesto **60** (0,034 g, 45%) en forma de un sólido de color blanco. EM  $m/z$  394 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Ejemplo 24

éster etílico del ácido (2S,3R)-3-[(1-ciclohexil-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico (Comp. **164**)



Se hidrolizó cloruro de 7-cloro-1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonilo del Compuesto **23b**, proporcionando el ácido 1-ciclohexil-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico del Compuesto **24a**.

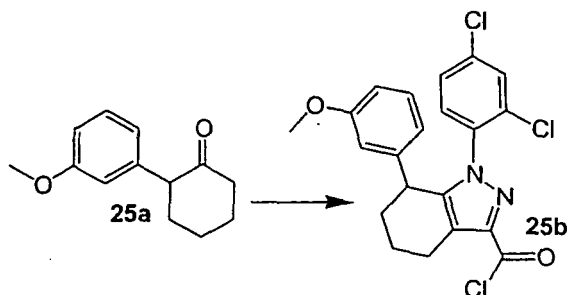


Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,15 g, 0,81 mmol), dimetilaminopiridina (DMAP) (8 mg) y éster etílico del ácido (2S,3R)-3-amino-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico del Compuesto **24b** (0,059 g, 0,27 mmol) a una solución de ácido 1-ciclohexil-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico del Compuesto **24a** (0,071 g, 0,27 mmol) en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0 °C en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó durante 6 h mientras se calentaba a t.a., después se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 15% en hexano), proporcionando el Compuesto **164** (0,075 g, 65%) en forma de un sólido de color blanco.

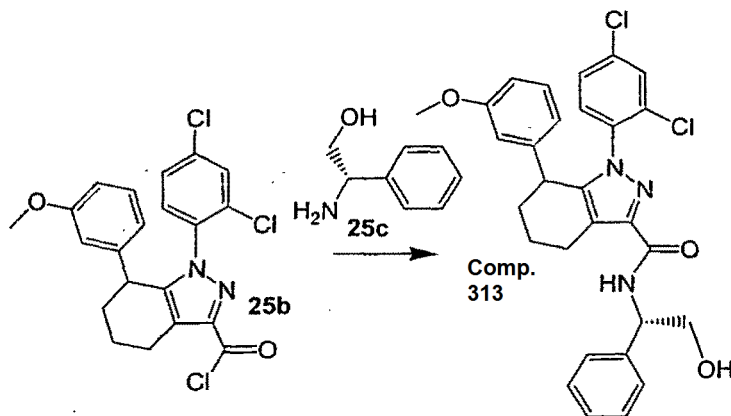


**Ejemplo 25**

[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(3-metoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. **313**)



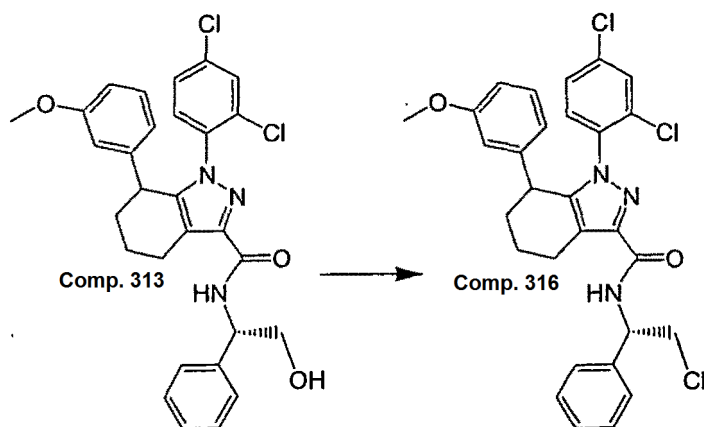
- 5 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, una solución de 2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona del Compuesto **25a** (disponible en el mercado) en éter se llevó a la siguiente etapa en lugar del Compuesto **2a**, produciendo cloruro de 1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(3-metoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carbonilo del Compuesto **25b**.



- 10 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, se hicieron reaccionar trietilamina y el Compuesto **25b** con 1S-2-amino-2-fenil-etanol del Compuesto **25c** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , proporcionando la amida del Compuesto **313**.

**Ejemplo 26**

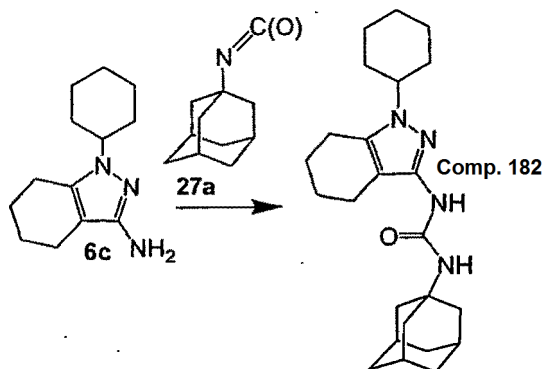
[(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-7-(3-metoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico (Comp. **316**)



Se añadió cloruro de tionilo (0,01 g, 0,08 mmol) a una solución del Compuesto **313** (0,02 g, 0,04 mmol) en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 2 h mientras se calentaba a temperatura ambiente y después se concentró al vacío, proporcionando el cloruro de ácido correspondiente. La purificación por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 20% en hexano) proporcionó el Compuesto **316** (0,036 g, 95%) en forma de un sólido de color blanco. EM *m/z* 554 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 27

1-adamantan-1-il-3-(1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-il)-urea (Comp. **182**)



Se añadieron 1-isocianato-adamantano del Compuesto **27a** (4,6 mg, 0,026 mmol) y trietil amina (0,41 ml, 0,072 mmol) a una solución de 1-ciclohexil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-ilamina del Compuesto **6c** (5 mg, 0,023 mmol) (preparado usando el procedimiento del Ejemplo 6). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. Después, la mezcla se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 15%/hexano), dando el compuesto **182** (5,5 mg, 60%). EM *m/z* 397 (MH<sup>+</sup>).

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

### Ejemplos Biológicos

Los siguientes ejemplos ilustran que los compuestos de la presente invención son moduladores de receptores CB útiles para el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por receptores cannabinoides en un sujeto que lo necesita.

#### Ejemplo 1

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

Los receptores humanos CB1 y CB2 se expresaron de forma estable en células SK-N-MC transfectadas con CB-1 (humano) pcDNA3 o CB-2 (humano) pcDNA3. Las células se cultivaron en matraces de cultivo celular T-180 en condiciones de cultivo celular convencionales a 37 °C en una atmósfera con CO<sub>2</sub> al 5%. Las células se recodieron por tripsinización y se homogeneizaron en un tampón de homogeneización (Tris 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 0,2 mM, KCl 5 mM, con inhibidores de proteasa, aprotinina, leupeptina, pepstatina A y bacitracina) y se centrifugaron (2.000 g). Después, se centrifugó el sobrenadante en sacarosa 2M (31,300 g) para producir un sedimento de membrana semi-purificado. El sedimento se resuspendió en homogeneización y se conservó a -80°C.

El día del ensayo, el sedimento se descongeló sobre hielo y se diluyó en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, EDTA 2,5 mM, albúmina de suero bovino sin ácidos grasos 0,5 mg/ml, pH 7,5). La membrana diluida se añadió con tampón, compuesto de ensayo o convencional y el radioligando [<sup>3</sup>H]-CP-55,940 (0,2 nM) a los pocillos de una placa de polipropileno de 96 pocillos. La unión específica se midió en los pocillos que contenían WIN 55,212 10 uM. La placa se cubrió y se incubó durante 90 minutos a 30 °C. Después los contenidos se aspiraron sobre una placa de fondo de filtro GF/C Packard Unifilter previamente humedecida con polietileneimina al 0,5%. Los pocillos de la placa de polipropileno se aclararon y se aspiraron siete veces con una solución salina al 0,9%- Tween 20 al 0,5%. La placa Unifilter se secó, se añadió coctel de escintilación a cada pocillo y en un contador de escintilación TopCount se cuantificaron los recuentos que representaban la unión.

##### Resultados de la unión a receptores CB1 y CB2

Se calcularon los valores de unión CI<sub>50</sub> para los compuestos ensayados por regresión lineal y se obtuvieron a partir de estudios en los que se usaron diversas concentraciones de compuesto.

Tabla 1a  
 $Cl_{50}$  de Unión al Receptor CB1 Canabinoide ( $\mu M$ )

Comp	$Cl_{50}$	Comp	$Cl_{50}$	Comp	$Cl_{50}$	Comp	$Cl_{50}$
1	0,3767	5	6,8	6	6,75	7	3,1
9	0,3383	10	0,045	11	0,2854	12	0,1485
13	0,1084	14	0,216	15	0,2413	16	0,1851
17	0,1682	18	0,0918	19	0,114	20	0,169
21	0,044	22	1,03	23	1,8	24	3,81
25	0,0753	26	0,7233	27	0,108	28	0,85
29	0,7897	30	7,885	31	1,694	32	0,02
33	0,058	34	0,1356	35	0,7	36	0,1053
37	0,0693	38	0,006	39	0,009	40	1,44
41	0,049	42	10,7	43	0,014	44	0,079
45	0,04	47	22,6	48	0,249	49	0,15
50	0,255	51	15,2	52	6,26	53	6,12
54	11,4	57	10,897	58	0,736	59	0,34
60	5,235	61	2,195	62	0,28	63	13,655
64	0,41	66	3,59	67	0,3	68	0,4633
69	0,22	70	0,125	71	0,53	72	8,4
73	0,76	74	0,015	75	0,0237	76	1,96
77	0,052	78	4,6	79	0,03	80	0,23
81	0,49	82	0,7	83	0,038	84	0,4
85	0,6	87	0,855	88	2,4	89	3,7
90	1,84	92	1,6	93	1,15	94	1,78
95	6,4	96	9,5	97	9,7	98	20,5
99	0,96	102	30,9	103	2	104	17,1
105	8,5	106	12,7	107	0,91	108	2,4
119	0,006	120	2,46	122	0,004	123	0,0075
124	0,007	125	0,026	126	0,597	127	0,0099
128	0,01	129	0,0057	130	0,4	131	0,03
132	2,9	133	12	134	0,4	135	0,67
136	0,0008	137	3,95	139	0,16	140	0,89
141	0,3	142	0,6	143	2,4	144	0,22
145	0,95	147	2,075	148	0,013	149	0,067
150	0,13	151	0,59	152	0,34	153	1,39
154	0,06	156	0,097	157	0,03	158	0,013
159	0,74	161	5,235	162	0,635	163	4,77

# ES 2 378 071 T3

(continuación)							
Comp	CI50	Comp	CI50	Comp	CI50	Comp	CI50
164	6,01	167	1,66	169	0,43	171	0,64
173	0,444	175	2,16	177	10,45	179	7,3
180	0,7	181	0,3	183	0,05	184	0,05
185	0,9	187	3,69	189	0,01	190	1,62
192	0,06	193	0,12	194	0,0001	195	0,1
196	0,125	197	0,98	198	0,1	199	0,019
200	0,008	201	0,0017	202	0,1147	203	0,59
204	0,8	205	1,58	206	0,097	207	0,0824
208	0,66	209	0,26	210	0,335	211	0,005
212	0,26	213	0,95	214	1,23	216	2,8
217	0,0026	218	0,4	219	0,1	221	3,29
222	0,28	223	169,9	224	1,5	226	0,0079
227	2,77	230	0,01	231	0,6375	232	2,4
233	1,6	234	0,23	235	3,6	236	25,35
237	0,89	238	25,1	241	3,4	242	0,3
243	0,13	244	0,3	245	0,02	246	2,27
247	0,26	248	0,16	249	0,05	250	0,07
252	0,04	253	0,025	256	0,26	265	0,096
267	0,15	269	0,191	270	3,1	271	6,2
272	0,086	273	1,59	274	0,0187	275	0,323
276	0,135	277	1,3	278	0,4025	279	3,8
280	3,6	281	19,66	282	11,805	283	0,1
284	0,35	285	2,9	287	2,5	289	0,88
290	0,025	291	0,18	292	0,033	293	0,006
294	0,11	295	0,003	296	0,005	297	0,013
298	0,064	301	0,024	304	0,16	305	9,8
308	0,019	309	0,047	320	0,014	321	0,23
328	5,1	329	1,7	330	1,9	331	3
332	3,9	333	5,7	334	12,5	336	45
338	1,35	339	0,008	340	0,016	341	0,02
342	0,041	343	0,037	344	0,053	345	0,07
346	0,033	347	0,018	348	0,011	349	0,04
350	0,017	351	0,012	353	0,016	356	0,077
357	0,021	358	0,013	360	0,012	362	0,038

(continuación)							
Comp	CI50	Comp	CI50	Comp	CI50	Comp	CI50
363	0,013	364	0,016	365	0,016	368	0,039
369	0,042	371	0,039	373	0,02	374	0,019
376	0,016	377	0,043	380	0,032	381	0,015
382	0,005	383	0,01	384	0,021	385	0,007
386	0,011	387	0,033	388	0,015	389	0,014
390	0,02	393	0,043	394	0,077	395	0,071
396	0,052	397	0,059	398	0,048		

Tabla 1b

CI<sub>50</sub> de Unión al Receptor CB2 Canabinoide (μM)

Comp	CI <sub>50</sub>	Comp	CI <sub>50</sub>	Comp	CI <sub>50</sub>	Comp	CI <sub>50</sub>
1	0,0135	2	1,57	3	0,4285	4	3,69
5	0,2915	6	0,3665	7	3,575	8	21,22
9	0,0119	10	0,006	11	0,0406	12	0,0214
13	0,0065	14	0,0309	15	0,0538	16	0,0054
17	0,0045	18	0,0036	19	0,013	20	0,0352
21	0,011	22	0,143	23	0,1	24	6,82
25	0,0016	26	0,015	27	0,003	28	0,0075
29	0,1146	30	1,465	31	0,195	32	0,0069
33	0,008	34	0,0409	35	0,094	36	0,0128
37	0,112	38	0,0033	39	0,006	40	0,2147
41	0,0348	42	0,64	43	0,001	44	0,0024
45	0,0056	46	9,2	47	4,885	48	0,0553
49	0,0728	50	0,013	51	8,4177	52	4,9
53	0,23	54	6,05	55	7,9	56	20
57	2,2	58	0,1705	59	0,07	60	0,515
61	0,19	62	0,005	63	3,295	64	0,03
66	1,4	67	0,0155	68	0,057	69	0,0027
70	0,016	71	0,5	72	4,1	73	0,295
74	0,0014	75	0,0007	77	0,003	78	1,21
79	0,01	80	0,17	81	0,02	82	0,2
83	0,02	85	0,082	86	0,275	87	0,0266
88	0,087	89	0,0014	90	1,12	92	0,09
93	0,02	94	0,02	97	0,03	99	0,25

# ES 2 378 071 T3

(continuación)							
Comp	CI50	Comp	CI50	Comp	CI50	Comp	CI50
104	0,2	107	1,4	111	0,17	113	0,77
114	0,53	115	0,18	116	0,99	117	0,37
118	0,4	119	0,01	120	0,875	121	6,27
122	0,0015	123	0,0046	124	0,016	125	0,0022
126	0,593	127	0,0039	129	0,0017	130	0,005
131	0,01	132	0,0255	133	1,34	134	0,3
135	0,02	136	0,0005	137	1,55	138	11,8
139	0,3	140	3,4	141	0,14	142	0,4
143	1,26	144	0,04	145	1,1	147	1,79
148	0,03	149	0,008	150	0,04	151	0,03
152	0,2	153	0,06	154	0,37	156	0,002
157	0,002	158	0,009	159	0,13	160	3,5
161	0,775	162	0,11	163	0,21	164	0,49
165	0,8	166	1,7	167	0,028	169	0,017
170	0,3	171	0,3	173	0,526	174	16
175	1,56	176	4	177	2,4	178	2,9
179	0,7	180	1,7	181	1,6	182	0,028
183	0,0069	184	0,02	185	0,12	186	2,29
187	1,6	188	5,1	189	0,01	190	4,5
191	0,19	192	0,002	193	0,005	194	0,0002
195	0,02	196	0,12	197	0,8	198	0,0057
199	0,01	200	0,001	201	0,002	202	0,0045
203	0,24	204	0,01	205	0,07	206	0,0141
207	0,0016	208	0,014	209	0,2	210	0,008
211	0,0007	212	0,074	213	0,2	214	0,0153
215	0,2	216	0,07	217	0,0001	218	0,003
219	0,004	220	0,23	221	0,46	222	0,0049
223	2,9	224	1,2	225	0,65	226	0,0055
227	1,1535	228	0,25	229	1,3	230	0,001
232	0,03	233	0,88	234	0,01	235	1,4
236	0,94	237	0,1513	238	3,7225	239	0,3
240	1,7	241	0,5	242	1,6	243	0,004
244	0,079	245	0,002	246	0,09	247	0,047
248	0,02	250	0,0056	251	0,0028	252	0,048

(continuación)							
Comp	CI50	Comp	CI50	Comp	CI50	Comp	CI50
253	0,3	256	0,3	265	0,041	267	0,27
269	0,0386	270	1,8	271	2,6	272	0,07
273	0,414	274	0,0016	275	1,3	276	0,25
277	3,3	278	0,0375	279	0,83	280	0,679
281	16,5	282	3,805	283	0,1	284	0,045
285	2,4	286	2,7	287	2,1	289	0,4
290	1	291	1,7	292	0,06	293	0,6
294	0,7	299	5,5167	301	0,033	302	9,41
304	0,02	305	7,2	306	1,8	321	0,6
328	1,6	329	0,02	330	0,03	331	0,098
332	1,9	333	2,9	334	0,98	336	2,7
337	0,08	338	0,027				

## Ejemplo 2

*Ensayo funcional basado en células para determinar los efectos agonistas y antagonistas inversos de CB1 o CB2 sobre la actividad de la adenilato ciclasa intracelular*

- 5 Los receptores CB1 y CB2 son receptores acoplados a proteína G (GPCR) que inciden en la función celular mediante la proteína Gi. Estos receptores modulan la actividad de la adenilato ciclasa intracelular que a su vez produce el AMPcíclico (AMPc) mensajero de señales intracelulares.

10 Al inicio o durante condiciones no unidas a ligando, estos receptores son constitutivamente activos y suprimen tónicamente la actividad de la adenilato ciclasa. La unión de un antagonista ocasiona la activación adicional del receptor y produce 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.

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

## ENSAYO

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

## CULTIVO CELULAR

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

## CAMBIO EN LA EXPRESIÓN DE $\beta$ -GAL CRE MEDIADO POR EL RECEPTOR CB1 (TABLA 2A Y 2B)

- 30 Para las células que expresaban  $\beta$ -gal CRE y el receptor CB1, los agonistas de CB1 redujeron la actividad  $\beta$ -galactosidasa de una manera dependiente de la dosis y los agonistas inversos de CB1 aumentaron la actividad  $\beta$ -galactosidasa de una manera dependiente de la dosis.

El cambio en cuanto a la actividad  $\beta$ -galactosidasa se determinó estableciendo un valor de actividad de células tratadas con vehículo al 100% y expresando la actividad  $\beta$ -galactosidasa medida en una célula tratada con el compuesto correspondiente como un porcentaje de la actividad celular tratada con vehículo.

#### Resultados del Receptor CB1

- 5 Los valores  $CE_{50}$  para los compuestos ensayados se calcularon por regresión lineal y se obtuvieron a partir de estudios en los que se usaron diversas concentraciones de compuesto.

Tabla 2a

$CE_{50}$  del agonista inverso funcional del receptor CB1 ( $\mu M$ )

<b>Cmp</b>	<b><math>CE_{50}</math></b>	<b>Cmp</b>	<b><math>CE_{50}</math></b>	<b>Cmp</b>	<b><math>CE_{50}</math></b>	<b>Cmp</b>	<b><math>CE_{50}</math></b>
<b>2</b>	1,51	<b>7</b>	3,876	<b>9</b>	2,755	<b>28</b>	2,03
<b>43</b>	0,2947	<b>67</b>	0,5242	<b>70</b>	1	<b>73</b>	1,742
<b>91</b>	3,371	<b>144</b>	0,1759	<b>146</b>	1,515	<b>147</b>	0,1525
<b>151</b>	0,8008	<b>165</b>	1,034	<b>167</b>	3,36	<b>169</b>	0,05
<b>220</b>	0,399	<b>253</b>	1,94	<b>256</b>	0,25	<b>258</b>	0,48
<b>259</b>	0,61	<b>290</b>	0,044	<b>291</b>	0,01	<b>292</b>	0,009
<b>293</b>	0,025	<b>294</b>	0,14	<b>295</b>	<0,03	<b>296</b>	0,013
<b>297</b>	0,005	<b>298</b>	0,004	<b>305</b>	0,63	<b>307</b>	0,1
<b>309</b>	0,081	<b>312</b>	0,036	<b>316</b>	0,046	<b>319</b>	0,05
<b>320</b>	0,001	<b>321</b>	0,133				

10

Tabla 2b

$CE_{50}$  ( $\mu M$ ) del agonista funcional del receptor CB1 ( $\mu M$ )

<b>Cmp</b>	<b><math>CE_{50}</math></b>	<b>Cmp</b>	<b><math>CE_{50}</math></b>
<b>33</b>	0,135	<b>226</b>	0,52
<b>38</b>	0,103	<b>338</b>	0,0060
<b>222</b>	0,1945		

#### CAMBIO EN LA EXPRESIÓN DE $\beta$ -GAL CRE MEDIADO POR EL RECEPTOR CB2 (TABLA 2C Y 2D)

- 15 Para las células que expresaban  $\beta$ -gal CRE y el receptor CB2, los agonistas de CB2 redujeron la actividad  $\beta$ -galactosidasa de una manera dependiente de la dosis y los agonistas inversos de CB2 aumentaron la actividad  $\beta$ -galactosidasa de una manera dependiente de la dosis.

El cambio en cuanto a la actividad  $\beta$ -galactosidasa se determinó estableciendo un valor de actividad de células tratadas con vehículo al 100% y expresando la actividad  $\beta$ -galactosidasa medida en una célula tratada con el compuesto correspondiente como un porcentaje de la actividad celular tratada con vehículo.

- 20 *Resultados de unión a receptores CB2*

Los valores  $CE_{50}$  para los compuestos ensayados se calcularon por regresión lineal y se obtuvieron a partir de estudios en los que se usaron diversas concentraciones de compuesto.



Tabla 2c

CE<sub>50</sub> (μM) de agonista inverso funcional del receptor CB2

<b>Cmp</b>	<b>CE<sub>50</sub></b>	<b>Cmp</b>	<b>CE<sub>50</sub></b>	<b>Cmp</b>	<b>CE<sub>50</sub></b>
<b>3</b>	0,19	<b>67</b>	0,023	<b>70</b>	0,0459
<b>116</b>	0,5	<b>149</b>	0,0079	<b>156</b>	0,035
<b>157</b>	0,0015	<b>208</b>	0,0086	<b>209</b>	0,074
<b>211</b>	0,016	<b>214</b>	0,12	<b>215</b>	0,22
<b>218</b>	0,006	<b>219</b>	0,32	<b>220</b>	0,22
<b>222</b>	0,033	<b>226</b>	0,065	<b>231</b>	0,035
<b>232</b>	0,36	<b>251</b>	0,023	<b>284</b>	0,36

Tabla 2d

CE<sub>50</sub> (μM) de agonista funcional del receptor CB2

<b>Cmp</b>	<b>CE<sub>50</sub></b>	<b>Cmp</b>	<b>CE<sub>50</sub></b>	<b>Cmp</b>	<b>CE<sub>50</sub></b>
<b>1</b>	0,015	<b>10</b>	0,0019	<b>13</b>	0,0041
<b>18</b>	0,0027	<b>26</b>	0,011	<b>28</b>	0,33
<b>32</b>	0,047	<b>35</b>	0,035	<b>36</b>	0,005
<b>37</b>	0,01	<b>40</b>	0,031	<b>44</b>	0,029
<b>62</b>	0,00057	<b>75</b>	0,0001	<b>87</b>	0,25
<b>94</b>	0,025	<b>122</b>	0,037	<b>123</b>	0,0075
<b>154</b>	0,009	<b>184</b>	0,1	<b>195</b>	0,0055
<b>207</b>	0,01	<b>212</b>	0,0037	<b>217</b>	0,000052
<b>278</b>	0,00078	<b>338</b>	0,00000082		

**Ejemplo 3**

*Efecto del tratamiento sub-crónico sobre el consumo de alimento y aumento de peso corporal en ratas Sprague-Dawley*

- 10 El efecto de la administración diaria de un compuesto de la presente invención se ensayó en ratas macho Sprague-Dawley. En cada grupo de dosis a los animales (n=6/grupo) se les administró por vía oral una dosis diaria de un compuesto de ensayo (a una dosis de 3, 10 ó 30 mg/kg) o vehículo (PEG-400 al 50% en agua destilada) en un volumen de 2 ml/kg de peso corporal inmediatamente antes del inicio de la fase de oscuridad cada día durante un periodo de 7 días.
- 15 El consumo de alimento se controló electrónicamente durante la fase de oscuridad y de luz a la que siguió una dosificación (total de 24 h). El efecto sobre la ingesta de alimento se expresó como el cambio en porcentaje del alimento total consumido en el periodo de 24 h después de la dosificación con respecto al alimento total consumido en el periodo de 24 h antes de la dosificación.

**EFFECTO SOBRE EL CONSUMO TOTAL DE ALIMENTO**

- 20 En los tres niveles de dosis del compuesto de ensayo, los animales tuvieron una disminución relativamente dependiente de la dosis en cuanto al alimento total consumido en comparación con los animales a los cuales se les había administrado vehículo al final del periodo de tratamiento.

## EFECTO SOBRE EL AUMENTO DE PESO CORPORAL

En los tres niveles de dosis del compuesto de ensayo, los animales tuvieron una disminución dependiente de la dosis en cuanto al aumento de peso corporal en comparación con los animales en el grupo de pienso con vehículo durante el periodo del tratamiento.

5 **Ejemplo 4**

*Efecto del tratamiento agudo sobre el consumo de alimento en ratas Sprague-Dawley*

10 El efecto de la administración aguda de una sola dosis de un compuesto de la presente invención se ensayó en ratas macho Sprague-Dawley. En cada grupo de dosis a los animales (n=6/grupo) se les administró por vía oral una sola dosis de un compuesto de ensayo (a una dosis 3, 10 ó 30 mg/kg) o vehículo (PEG-400 al 50% en agua destilada) en un volumen de 2 ml/kg de peso corporal inmediatamente antes del inicio de la fase de oscuridad.

El consumo de alimento se controló electrónicamente durante la fase de oscuridad y de luz antes de la dosificación y la fase de oscuridad y de luz que vino después de la dosificación (total 48 h). El efecto sobre la ingesta de alimento se expresó como el cambio en porcentaje del alimento total consumido en el periodo de 24 h después de la dosificación con respecto al alimento total consumido en el periodo de 24 h antes de la dosificación.

15 **EFECTO SOBRE EL CONSUMO TOTAL DE ALIMENTO**

Los animales a los que se les administró una sola dosis del compuesto de ensayo a los tres niveles de dosis tuvieron una disminución dependiente de la dosis en cuanto al alimento total consumido en comparación con los animales a los que se les había administrado una sola dosis de vehículo (valor p <0,05 para un nivel de dosis de 30 mg/kg).

**Ejemplo 5**

20 *Efecto del tratamiento crónico sobre el peso corporal y almohadilla de grasa del epidídimo en ratas Sprague-Dawley*

El efecto de la administración diaria de un compuesto de la presente invención se ensayó en ratas macho Sprague-Dawley. Los animales se alimentaron con pienso (10% Kcal) que contenía un compuesto de ensayo (pienso de ensayo) o vehículo (pienso vehículo) durante un periodo de tratamiento de 28 días. El pienso de ensayo se formuló basándose en el consumo diario calculado estimado para conseguir un nivel de dosis de 1, 3, 10 ó 30 mg/kg.

25 **EFECTO SOBRE EL AUMENTO DE PESO CORPORAL**

Durante el periodo de tratamiento, los animales en los grupos de pienso de ensayo tuvieron una disminución dependiente de la dosis en cuanto al aumento del peso corporal en comparación con los del grupo de pienso vehículo.

**EFECTO SOBRE EL PESO DE LA ALMOHADILLA DE GRASA DEL EPIDÍDIMO**

30 Durante el periodo de tratamiento, los animales en los grupos de pienso de ensayo tuvieron una disminución relativamente dependiente de la dosis en cuanto al peso de la almohadilla de grasa del epidídimo en comparación con los animales en el grupo de pienso vehículo (valor p <0,01 para un nivel de dosis de 30 mg/kg).

**Ejemplo 6**

*Efecto del tratamiento agudo sobre el consumo de alimento y recuento de comidas en ratones Ob/Ob*

35 El efecto de la administración aguda de una sola dosis de un compuesto de la presente invención se ensayó en ratones hiperfágicos obesos ob/ob. En cada grupo de dosis a los animales (n=8/grupo) se les administró por vía oral una sola dosis de un compuesto de ensayo (a una dosis 3, 10 ó 30 mg/kg) o vehículo (PEG-400 al 50% en agua destilada) en un volumen de 2 ml/kg de peso corporal inmediatamente antes del inicio de la fase de oscuridad.

40 El consumo de alimento se controló electrónicamente durante la fase de oscuridad y de luz antes de la dosificación y la fase de oscuridad y de luz que vino después de la dosificación (total 48 h). El efecto sobre la ingesta de alimento se expresó como el cambio en porcentaje del alimento total consumido en el periodo de 24 h después de la dosificación con respecto al alimento total consumido en el periodo de 24 h antes de la dosificación.

**EFECTO SOBRE EL CONSUMO TOTAL DE ALIMENTO**

45 Los animales a los que se les había administrado una sola dosis del compuesto de ensayo a los tres niveles de dosis tuvieron una disminución relativamente dependiente de la dosis en el alimento total consumido en comparación con los animales a los que se les había administrado una sola dosis de vehículo (valor p ANOVA de una vía <0,05) y una tendencia descendiente en el recuento total de comida.

**Ejemplo 7**

*Efecto de tratamiento crónico sobre el aumento de peso, distribución de tejido adiposo, gasto de energía y actividad locomotora en ratones Ob/Ob*

- 5 El efecto de la administración diaria de un compuesto de la presente invención se ensayó en ratones ob/ob. Los ratones se alimentaron con un pienso que contenía un compuesto de ensayo (pienso de ensayo) o vehículo (pienso vehículo) durante un periodo de tratamiento de 26 días. El pienso de ensayo se formuló basándose en el consumo diario estimado necesario para conseguir un nivel de dosis de 3, 10 ó 30 mg/kg.

**EFFECTO SOBRE EL AUMENTO DE PESO**

- 10 Durante el periodo de tratamiento los animales en los grupos de pienso de ensayo de 10 ó 30 mg/kg tuvieron una disminución dependiente de la dosis en cuanto al aumento de peso corporal en comparación con los animales en el grupo de pienso vehículo.

**EFFECTO SOBRE LA DISTRIBUCIÓN DE TEJIDO ADIPOSEO**

La distribución de tejido adiposo se midió por tomografía cuantitativa por ordenador para ratones en el grupo de pienso de ensayo de 30 mg/kg.

- 15 Durante el periodo de tratamiento los animales en el grupo de pienso de ensayo tuvieron una masa total reducida (medida por cortes transversales abdominales), una masa adiposa reducida y compartimientos adiposos viscerales reducidos en comparación con los animales del grupo de pienso vehículo (valor p ANOVA de una vía <0,05). La masa magra para los animales del grupo de pienso de ensayo no se vio relativamente afectada.

**EFFECTO SOBRE EL GASTO DE ENERGÍA Y ACTIVIDAD LOCOMOTORA**

- 20 El gasto de energía se midió por mediciones de calorimetría indirectas durante las fases de luz y de oscuridad para ratones en el grupo de pienso de ensayo de 30 mg/kg.

- 25 Durante el periodo de tratamiento los animales en el grupo de pienso de ensayo tuvieron un cociente respiratorio  $\text{CO}_2/\text{O}_2$  disminuido, lo que sugiere un cambio en la fuente de combustible primaria de carbohidratos a ácidos grasos, un metabolismo de energía aumentado ( $\text{O}_2$ ) y una actividad motora espontánea ligeramente aumentada (determinada por la suma del movimiento a lo largo de los ejes X, Y y Z) en comparación con los animales en el grupo de pienso vehículo (valor p ANOVA de una vía <0,05).

**Ejemplo 8**

- 30 *Efecto del tratamiento crónico sobre el peso corporal, la almohadilla de grasa del epidídimo e hígado, distribución de tejido adiposo, gasto de energía, actividad locomotora y niveles de triglicéridos y colesterol en plasma en ratones con obesidad inducida por la dieta.*

- 35 El efecto de la administración diaria de un compuesto de la presente invención se ensayó en ratones con obesidad inducida por dieta (OID). La obesidad se indujo por alimentación con pienso de "alto contenido en grasa" (60% Kcal) a ratones no deficientes en leptina durante un periodo de 4 meses. Después, los ratones con OID producidos de esta manera se alimentaron con pienso con "alto contenido en grasa" que contenía un compuesto de ensayo (pienso de ensayo) o vehículo (pienso vehículo) durante un periodo de tratamiento de 28 días. El pienso de ensayo se formuló basándose en el consumo diario estimado necesario para conseguir un nivel de dosis de 1, 3, 10 ó 30 mg/kg.

**EFFECTO SOBRE EL AUMENTO DE PESO CORPORAL**

- 40 Durante el periodo de tratamiento, en los cuatro grupos alimentados con pienso de ensayo los animales tuvieron una disminución de peso corporal dependiente de la dosis en comparación con los animales en el grupo alimentado de pienso vehículo.

**EFFECTO SOBRE EL PESO DE LA ALMOHADILLA DE GRASA DEL EPIDÍDIMO**

- 45 Durante el periodo de tratamiento, en los cuatro grupos alimentados con pienso de ensayo los animales habían mantenido el peso de la almohadilla del epidídimo o perdieron peso en comparación con los animales en el grupo de pienso vehículo (valor p ANOVA de una vía <0,05).

**EFFECTO SOBRE EL PESO DEL HÍGADO Y CONTENIDO GRASO**

- 50 Durante el periodo de tratamiento, en los cuatro grupos alimentados con pienso de ensayo los animales mantuvieron relativamente el mismo peso del hígado o hubo una pérdida de peso en comparación con los animales en el grupo de pienso vehículo (valor p ANOVA de una vía <0,05).

- 50 Durante el periodo de tratamiento los animales en los grupos de pienso de ensayo de 10 y 30 mg/kg para el

contenido graso hepático también tuvieron una disminución en el contenido graso (como un porcentaje del área hepática total) en comparación con los animales en el grupo de pienso vehículo (valor p ANOVA de una vía  $<0,05$ ).

#### EFFECTO SOBRE LA DISTRIBUCIÓN DE TEJIDO ADIPOSO

5 La distribución de tejido adiposo se midió por tomografía cuantitativa por ordenador para ratones en el grupo de pienso de ensayo de 30 mg/kg.

Durante el periodo de tratamiento los animales en el grupo de pienso de ensayo tuvieron una masa total reducida (medida por cortes transversales abdominales), una masa adiposa reducida y compartimentos adiposos viscerales reducidos en comparación con los animales en el grupo de pienso vehículo (valor p ANOVA de una vía  $<0,05$ ). La masa magra para los animales de pienso de ensayo no se vio relativamente afectada.

#### 10 EFFECTO SOBRE EL GASTO DE ENERGÍA Y ACTIVIDAD LOCOMOTORA

El gasto de energía se midió por mediciones de calorimetría indirectas durante las fases de luz y oscuridad para ratones en el grupo de pienso de ensayo de 30 mg/kg.

15 Durante el periodo de tratamiento los animales en el grupo de pienso de ensayo tuvieron un cociente respiratorio ( $\text{CO}_2/\text{O}_2$ ) disminuido, lo que sugiere un cambio en la fuente de combustible primaria de carbohidratos a ácidos grasos, un metabolismo de energía aumentado ( $\text{O}_2$ ) y una actividad motora espontánea relativamente no aumentada (determinada por la suma del movimiento a lo largo de los ejes X, Y y Z) en comparación con los animales en el grupo de pienso vehículo (valor p ANOVA de una vía  $<0,05$ ).

#### EFFECTO SOBRE NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS Y COLESTEROL EN PLASMA

20 Durante el periodo de tratamiento, en los cuatro grupos de pienso de ensayo los animales tuvieron un nivel de triglicéridos en plasma disminuido en comparación con los animales del grupo de pienso vehículo (valor p ANOVA de una vía  $<0,05$ ) y una tendencia descendiente en el colesterol total.

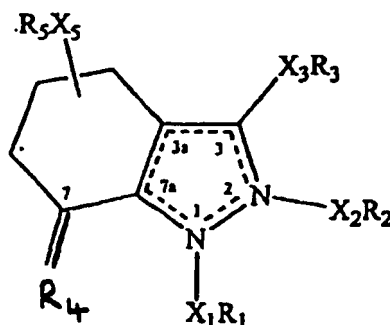
Debe entenderse que la descripción anterior de la invención y los diversos ejemplos de la misma poseen algunos aspectos notables.

25

## REIVINDICACIONES

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

(I)



en la que

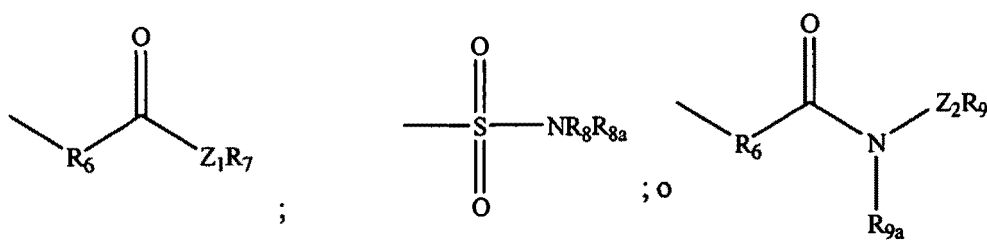
- 5 las líneas discontinuas entre las posiciones 2-3 y las posiciones 3a-7a en la fórmula I representan ubicaciones para dos dobles enlaces presentes cuando  $X_1R_1$  está presente;  
 las líneas discontinuas entre las posiciones 3-3a y las posiciones 7a-1 en la fórmula I representan ubicaciones para dos dobles enlaces presentes cuando  $X_2R_2$  está presente;

- 10  $X_1$  está ausente, o es alquileo inferior;  
 $X_2$  está ausente, o es alquileo inferior;

en la que sólo uno de  $X_1R_1$  y  $X_2R_2$  está presente;

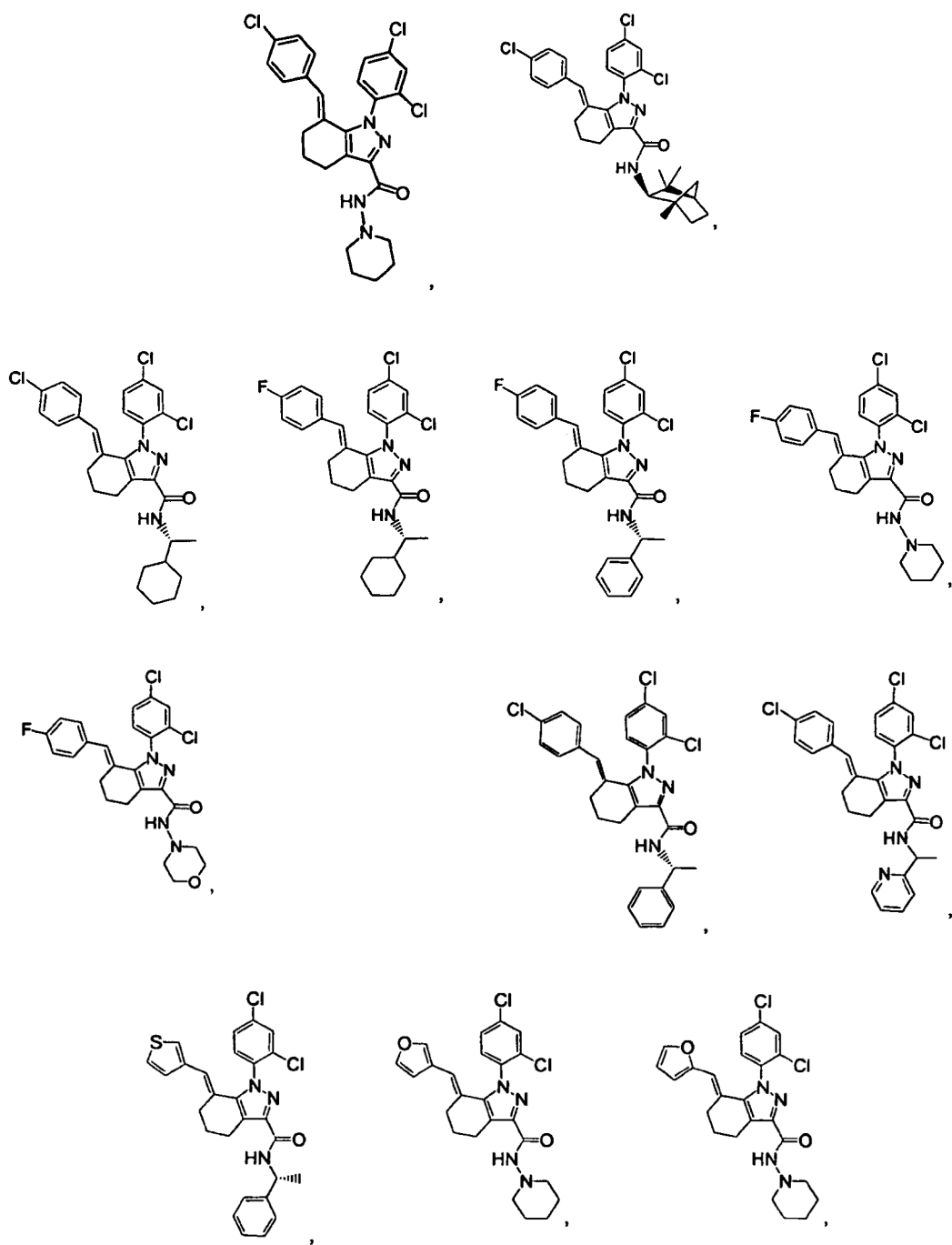
$X_3$  está ausente, o es alquileo inferior, alquilideno inferior o -NH-;  
 $X_5$  está ausente, o es alquileo inferior;

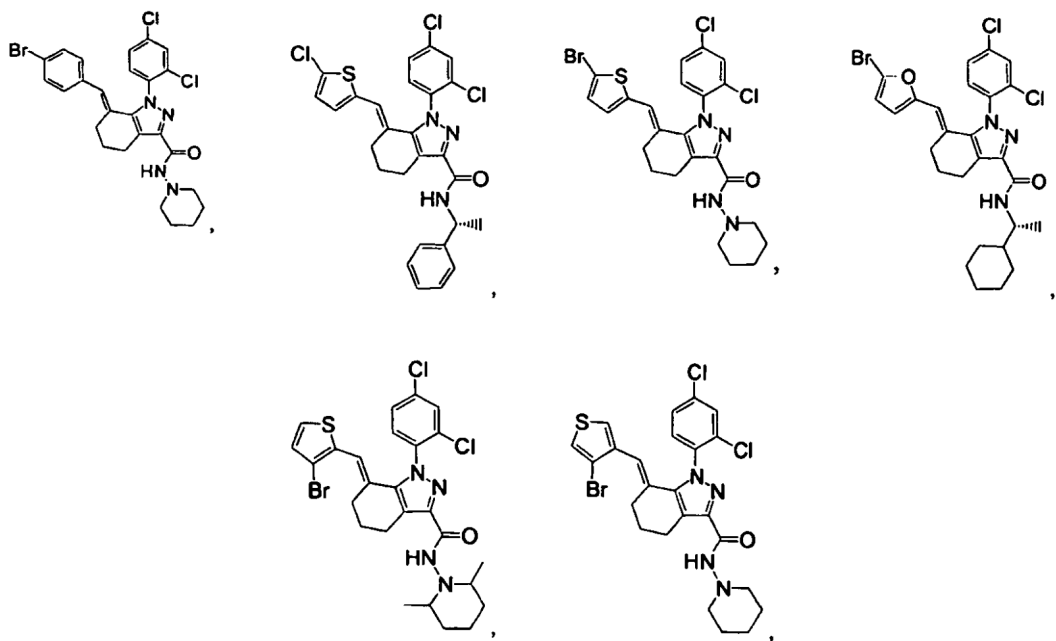
- 15  $R_1$  se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, alquilo inferior, hidroxilo o alcoxi inferior;  
 $R_2$  se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, alquilo inferior, hidroxilo o alcoxi inferior;  
 $R_3$  es



- 20  $R_4$  es CH-arilo, en la que arilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; o CH-heterociclilo, en la que heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno;  
 $R_5$  es hidrógeno; hidroxilo; alquilo inferior; alcoxi inferior; hidroxilo-alquileo inferior-; carboxi; alcoxycarbonilo; ariloxi-carbonilo; aril-alcoxycarbonilo;  $NHR_{10}$ ;  $-C(O)NR_{11}R_{11a}$ ;  $-O-C(O)-R_{12}$ ; oxo; o  $-C(O)R_{13}$ ;  
 25  $R_6$  está ausente, o es  $-CH(R_{6a})-$ ;  
 $R_{6a}$  es hidrógeno; alquilo inferior; o arilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi o alcoxycarbonilo;  
 $R_7$  es arilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, hidroxilo-alquileo-,  $-NH(R_{6a})$ , ariloxi, arilalcoxi o aril-alquileo inferior; cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alquil inferior-aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquileo inferior-, hidroxilo-alquileo-, ariloxi, arilalcoxi, arilalcoxi-alquileo inferior-; opcionalmente sustituido en arilo con uno o más hidroxilo, halógeno o alquilo inferior; o aril-alquileo inferior; heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquileo inferior-, hidroxilo-alquileo-, ariloxi o arilalcoxi;

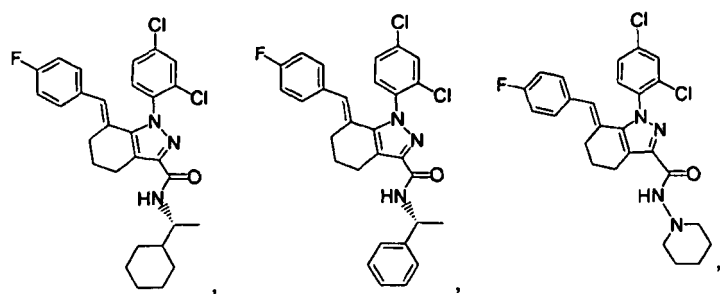
- 5 cada uno de  $R_8$ ,  $R_{8a}$ ,  $R_9$  y  $R_{9a}$  es individualmente hidrógeno; alquilo inferior;  $-NHR_{15}$ ; arilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno,  $-NH(R_{6a})$ ,  $-SO_2-NH(R_{6a})$ , alquilo inferior, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, hidroxi-alquileo-, arilo o arilalcoxi; cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, hidroxi-alquileo-, arilo, arilalcoxi o alquileo inferior; o heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, amino, alquilo inferior, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior, hidroxi-alquileo-, arilo o arilalcoxi;
- 10  $R_{10}$  es hidrógeno, alcoxycarbonilo  $C_1-C_{10}$  opcionalmente sustituido en una o más posiciones con hidroxilo, halógeno o arilo;  $-C(O)CF_3$ ;  $-SO_2-NR_{14}R_{14a}$ ;  $-C(O)$ -heterociclilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con hidroxilo, halógeno o arilo;  $-C(O)NR_{14}R_{14a}$ ;  $-SO_2$ -arilo;  $-SO_2R_{14}$ ; o  $SO_2NR_{14}R_{14a}$ ;
- 15 cada uno de  $R_{11}$ ,  $R_{11a}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  y  $R_{14a}$  y  $R_{15}$  es individualmente hidrógeno; alquilo  $C_1-C_{10}$ ; heterociclilo; cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ ; o arilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi, halógeno  $-SO_2-N(R_{6a})_2$ , heterociclilo o aril-alquileo inferior-;
- $Z_1$  está ausente;  $-NH-$ ; o es alquileo inferior opcionalmente sustituido en una o más posiciones con halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi o alcoxycarbonilo inferior;
- 20  $Z_2$  está ausente; o es alquileo inferior opcionalmente sustituido en una o más posiciones con arilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi, alcoxycarbonilo o arilo;
- o una sal, isómero o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el término "inferior" se refiere a radicales de hasta 4 átomos de carbono.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $X_1$  está ausente, o es alquileo inferior, y  $R_1$  es cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ ; o arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R_3$  es  $-R_6C(O)NHZ_2R_9$ .
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que  $R_6$  está ausente;  $Z_2$  está ausente; o es alquileo inferior opcionalmente sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, hidroxilo o halógeno; y  $R_9$  es arilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno,  $-NH(R_{6a})$ ,  $-SO_2-NH(R_{6a})$ , alquilo inferior, alcoxi inferior o arilalcoxi; cicloalquilo  $C_5-C_{12}$  opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amino, halógeno o alcoxycarbonilo inferior; o heterociclilo.
- 25 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R_3$  es  $-R_6C(O)Z_1R_7$ .
6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que  $R_6$  está ausente; y  $R_7$  es arilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, alcoxi inferior,  $-NH(R_{6a})$  o arilalcoxi; cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  opcionalmente sustituido con uno o más alquilo inferior, alquil inferior-aminocarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxi inferior-alquileo inferior-, hidroxi-alquileo-, arilalcoxi-alquileo inferior-opcionalmente sustituido en arilo con uno o más halógeno; o heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo inferior, alcoxycarbonilo o alcoxi inferior-alquileo inferior-.
- 30 7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $X_3$  es alquilideno inferior;  $R_3$  es  $-SO_2NHR_8$ ; y,  $R_8$  es arilo o cicloalquilo  $C_5-C_{12}$ .
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $X_2$  está ausente, o es alquileo inferior; y,  $R_2$  es cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ ; o arilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.
- 35 9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de arilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.
10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que arilo es fenilo y heterociclilo es tienilo o furilo, en el que cada uno de fenilo, tienilo o furilo está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.
- 40 11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $X_5$  está ausente; y,  $R_5$  es hidrógeno; hidroxilo; alquilo inferior; hidroxi-alquileo inferior-; carboxi; alcoxycarbonilo inferior; aril-alcoxycarbonilo;  $NHR_{10}$ ;  $-C(O)NR_{11}R_{11a}$ ;  $-O-C(O)-R_{12}$ ; u oxo.
- 45 12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que  $R_{10}$  es hidrógeno; alcoxycarbonilo  $C_1-C_{10}$ ;  $-C(O)CF_3$ ;  $-C(O)$ -heterociclilo;  $-C(O)NR_{14}R_{14a}$ ; o  $-SO_2NR_{14}R_{14a}$ ; y en el que cada uno de  $R_{11}$ ,  $R_{11a}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{14}$  y  $R_{14a}$  es individualmente hidrógeno; alquilo  $C_1-C_{10}$ ; o arilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, heterociclilo o aril-alquileo inferior.
13. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:



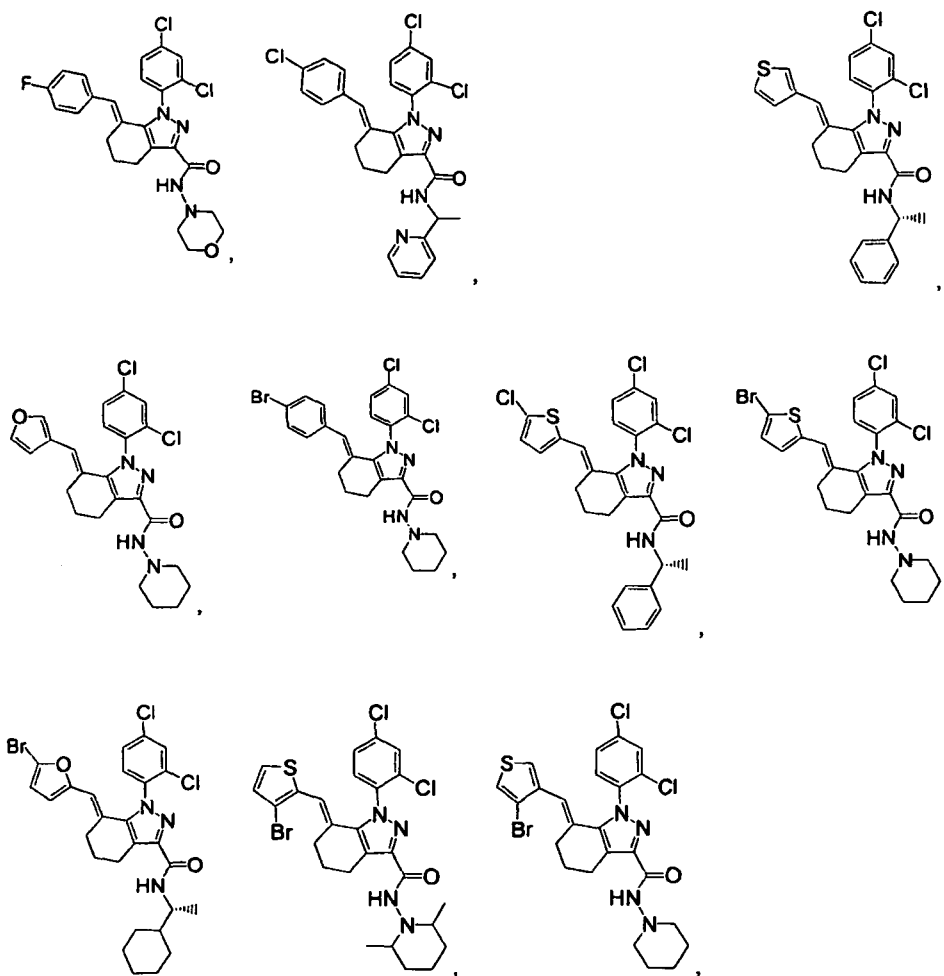


y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 13 seleccionado entre el grupo que consiste en:







y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por receptores cannabinoides en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto el compuesto de la reivindicación 1.

16. El compuesto para su uso de la reivindicación 15, en el que el receptor cannabicoide es un receptor CB1 o CB2; y, el compuesto de la reivindicación 1 es un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor.

17. El compuesto para su uso de la reivindicación 15, en el que el síndrome, trastorno o enfermedad está relacionado con el apetito, metabolismo, diabetes, presión intraocular asociada a glaucoma, trastornos sociales y anímicos, ataques, drogodependencia, aprendizaje, conocimiento o memoria, contracción de órganos o espasmos musculares, trastornos respiratorios, actividad locomotora o discinesias, trastornos inmunitarios e inflamación, crecimiento celular no regulado, tratamiento del dolor o neuroprotección.

18. El compuesto para su uso de la reivindicación 15, en el que el compuesto de la reivindicación 1 se administra en una cantidad de desde aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

19. El compuesto para su uso de la reivindicación 15, que comprende adicionalmente el tratamiento, mejora o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionado con el apetito, con la obesidad o con el metabolismo, mediado por un agonista inverso de receptores CB1, en un sujeto que lo necesita que comprende la etapa de administrar al sujeto un compuesto agonista inverso de CB1 de la reivindicación 1.

20. El compuesto para su uso de la reivindicación 19, en el que el compuesto de la reivindicación 1 se administra en una cantidad de desde aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

21. El compuesto para su uso de la reivindicación 15, que comprende adicionalmente la etapa de administrar al sujeto un producto y/o terapia de combinación que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un agente terapéutico.

22. El compuesto para su uso de la reivindicación 21, en el que el agente terapéutico es un agente anticonvulsivo o un anticonceptivo.
- 5 23. El compuesto para su uso de la reivindicación 22, en el que el anticonvulsivo es topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína y similares y mezclas o sales del mismo farmacéuticamente aceptables.
24. El compuesto para su uso de la reivindicación 22, en el que el agente anticonceptivo es un anticonceptivo sólo de progestina, un anticonceptivo que posee un componente de progestina y un componente de estrógeno o un anticonceptivo oral que opcionalmente posee un componente de ácido fólico.
- 10 25. Una composición que comprende un compuesto agonista inverso o antagonista del receptor CB1 de la reivindicación 1 y un anticonceptivo para su uso en la anticoncepción en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto dicha composición, en el que la composición reduce la necesidad de fumar en el sujeto y/o ayuda al sujeto a perder peso.