



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 345 592**

② Número de solicitud: 200900802

⑤ Int. Cl.:
C07D 491/052 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **24.03.2009**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **27.09.2010**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
27.09.2010

⑰ Solicitante/s: **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)** (Titular al 70 %)
c/ Serrano, 117
28006 Madrid, ES
Universidad Complutense de Madrid (Titular al 30 %)

⑱ Inventor/es: **Jagerovic, Nadine;**
Cumella Montánchez, José María;
Goya Laza, María Pilar;
Fernández Ruiz, Javier;
Gómez Ruiz, María y
Rodríguez Valseo, Patricia

⑳ Agente: **Pons Ariño, Ángel**

㉑ Título: **Derivados de cromenopirazoles como ligandos de receptores de cannabinoides.**

㉒ Resumen:

Derivados de cromenopirazoles como ligandos de receptores de cannabinoides.

Compuestos derivados de cromenopirazoles que son ligandos de receptores de cannabinoides, su uso para la fabricación de un medicamento, uso de este medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos asociados a los receptores de cannabinoides, uso de dicho compuesto como reactivo en ensayos biológicos relacionados con receptores de cannabinoides y procedimiento de obtención de los mismos.

ES 2 345 592 A1

DESCRIPCIÓN

Derivados de cromenopirazoles como ligandos de receptores de cannabinoides.

5 La presente invención se engloba en el campo de la farmacología. Específicamente, la presente invención se refiere a compuestos derivados de 2,4-dihidrocroman[4,3-c]pirazol-9-oles y 1,4-dihidrocromeno[3,4-d]pirazol-9-oles, su uso para la fabricación de un medicamento, el uso de este medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno asociado a los receptores de cannabinoides y el uso de estos compuestos como reactivos para ensayos relacionados con receptores de cannabinoides.

10

Estado de la técnica anterior

15 Tras la identificación de los receptores cannabinoides y la clonación de dos tipos, CB₁ y CB₂ (Howlett A. C. y *col.*, *Pharmacol. Rev.*, 2002, 54, 161-202), la investigación en el campo del sistema endocannabinoide ha conocido un desarrollo exponencial (Di Marzo V, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2008, 7, 438-455). Los receptores cannabinoides CB₁ se encuentran principalmente en las neuronas del cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico. Los receptores CB₂ se encuentran mayoritariamente en las células inmunitarias. Se han identificado diversos endocannabinoides y sintetizado compuestos capaces de actuar sobre este sistema y que muestran distinto grado de afinidad por los receptores CB₁ y CB₂. Así pues, se han desarrollado cannabinoides sintéticos que actúan como agonistas o antagonistas selectivos de uno u otro receptor (Jagerovic y *col.*, *Curr. Top. Med. Chem.*, 2008, 8, 205-230; Marrito KS y *col.*, *Curr. Top. Med. Chem.*, 2008, 8, 187-204).

25 El fitocannabinoide más conocido, el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), es el cannabinoide farmacológicamente más activo de la planta de cannabis. La mayoría de sus efectos están mediados por sus acciones como agonista sobre los receptores cannabinoides tanto en humanos como en animales. Tiene aproximadamente igual afinidad tanto para el receptor CB₁ como para el receptor CB₂. En la actualidad, el Δ^9 -THC sintético llamado dronabinol (Marinol), la nabilona (Cesamet) y Sativex, un extracto de cannabis que contiene Δ^9 -THC y cannabidiol, son los únicos moduladores de receptores cannabinoides cuya prescripción esta permitida en algunos países como estimulante del apetito e inhibición de la náusea y del vómito en pacientes de sida o de quimioterapia. Varios estudios clínicos están poniendo de manifiesto otros usos clínicos de los cannabinoides (Pertwee RG, *Br. J. Pharmacol.*, 2009, 156, 397-411). Entre los más avanzados, destacan los tratamientos del dolor oncológico y neuropático asociado a la esclerosis múltiple (Karst M y *col.*, *Expert Opin. Invest. Drugs*, 2009, 18, 125-133), Baker D y *col.*, *Curr. Pharm. Des.*, 2008, 14, 2370), de los trastornos del movimiento asociados a enfermedades neurodegenerativas (Bisogno T y *col.*, *Curr. Pharm. Des.* 2008, 35 14, 2299-3305; Fernández-Ruiz J, *Br J Pharmacol.*, 2009, in press), de gliomas (Velasco y *col.*, *Mol. Neurobiol.*, 2007, 36, 60-67), de los traumatismos craneoencefálicos (Pellegrini-Giampietro DE y *col.*, *FEBS J*, 2009, 276, 2-12), de pérdida de la masa ósea (Idrid Al, *Drugs News Perspect.* 2008, 21, 533-540) y del glaucoma (Nucci y *col.*, *Prog. Brain Res.*, 2008, 173, 451-464). En la bibliografía se han descritos varios derivados de Δ^9 -THC con actividad cannabinoide (Makriyannis A. y *col.*, *Life Sci.*, 2005, 78, 454-466; Stern E y *col.*, *Chem. Biodivers.*, 2007, 4, 1707-1728).

40

Las variaciones estructurales sobre el tetrahidrocannabinol han conducido en varias ocasiones a compuestos muy potentes y selectivos para los dos tipos de receptores cannabinoides CB₁ y CB₂. Los agonistas cannabinoides prometen un gran potencial para el control del apetito y de las náuseas, el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple o la enfermedad de Alzheimer, el dolor oncológico y neuropático y el tratamiento de gliomas.

45

En vista a la potencialidad de los agonistas cannabinoides, se hace necesario seguir buscando nuevos compuestos con potencial terapéutico que no presenten los problemas de efectos adversos, sobre todo los relacionados con el efecto psicotrópico y neurolépticos, y que presenten buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, la distribución, el metabolismo y la excreción.

50

Descripción de la invención

55 Los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que los compuestos de fórmula (I) actúan como ligandos de receptores de cannabinoides y por tanto son útiles para modular procesos en los que están implicados dichos receptores.

60

65

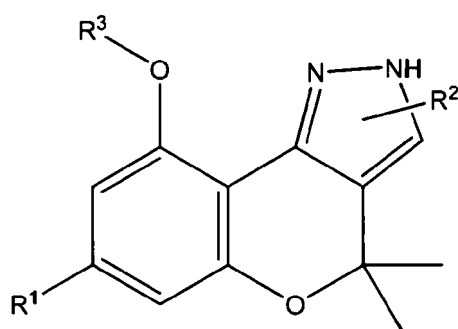
ES 2 345 592 A1

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I)

5

10

15



20

Fórmula (I)

o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvato del mismo;

25

donde:

- R¹ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₆-C₁₈
- R² se selecciona entre hidrógeno o alquilo o arilo.
- R³ se selecciona entre hidrógeno o alquilo.

30

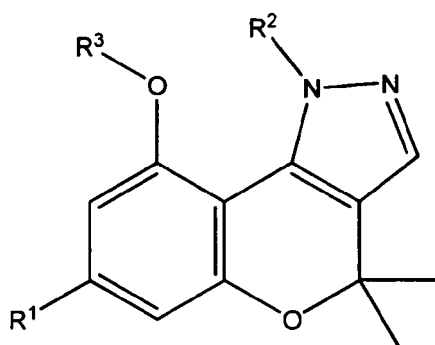
35

De acuerdo con una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (II)

40

45

50



55

Fórmula (II)

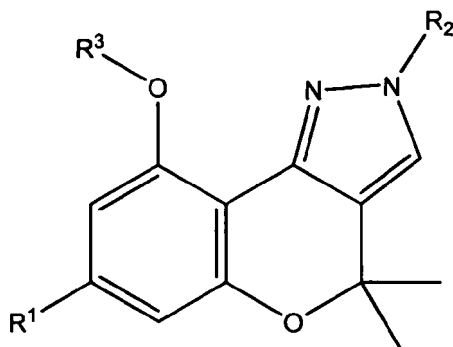
o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvato del mismo;

60

donde R¹, R² y R³ se definen como anteriormente.

65

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (III)



Fórmula (III)

o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvato del mismo;
donde R¹, R² y R³ se definen como anteriormente.

De acuerdo con una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R¹ y R³ son hidrógeno.

De acuerdo con una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 4,4-dimetil-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol
- 2,4,4-trimetil-2,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-9-ol
- 1,4,4-trimetil-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol
- 4,4-dimetil-2-etil-2,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-9-ol
- 4,4-dimetil-1-etil-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol
- 1-(3,4-diclorofenil)-4,4-dimetil-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol

De acuerdo con una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R¹ es 1,1-dimetilheptil y R³ es hidrógeno.

De acuerdo con una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 4,4-dimetil-7-(1,1-dimetilheptil)-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol
- 7-(1,1-dimetilheptil)-2,4,4-trimetil-2,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-9-ol
- 4,4-dimetil-7-(1,1-dimetilheptil)-1-etil-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol
- 4,4-dimetil-7-(1,1-dimetilheptil)-2-etil-2,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-9-ol
- 1-(3,4-diclorofenil)-4,4-dimetil-7-(1,1-dimetilheptil)-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol
- 1-(2,4-diclorofenil)-4,4-dimetil-7-(1,1-dimetilheptil)-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol.

El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, saturadas o insaturadas, que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, preferiblemente entre 6 y 15 átomos de carbono. Por ejemplo, pero sin limitarse a, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo etc. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo o ácido carboxílico.

ES 2 345 592 A1

El término “arilo” se refiere, en la presente invención, a anillos aromáticos sencillos o múltiples, que tienen de entre 5 a 18 eslabones en los que se ha eliminado un protón del anillo. Los grupos arilo son por ejemplo, pero sin limitarse a, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. Preferiblemente el grupo arilo tiene de 5 a 7 átomos de carbono y más preferiblemente el grupo arilo es un fenilo. Los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como alquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxilo o ácido carboxílico.

El término “halógeno” se refiere, en la presente invención, a bromo, cloro, yodo o flúor. Preferentemente a cloro.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también se refieren a que incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C o un nitrógeno enriquecido en ¹⁵N, están dentro del alcance de esta invención.

El término “tautómero” o “forma tautomérica”, tal y como se usa en la presente invención, se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles vía una barrera de baja energía. Por ejemplo, tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) que incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, como por ejemplo isomerizaciones ceto-enólicas o imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos electrones de enlace.

El término “sales, solvatos, prodroga farmacéuticamente aceptables” se refiere a cualquier sal, éster, solvato farmacéuticamente aceptable, o cualquier otro compuesto que, cuando se administra a un receptor es capaz de proporcionar (directamente o indirectamente) un compuesto según se describe en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que las sales farmacéuticamente no aceptables también están dentro del alcance de la invención ya que éstas pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, prodrogas y derivados puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de compuestos previstos en el presente documento, se sintetizan mediante métodos químicos convencionales a partir de un compuesto original que contiene un resto básico ó ácido. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de los compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen sales de adición de ácido mineral tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Ejemplos de sales de adición de bases incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales de bases orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, tietanolamia, glucamina y sales de aminoácidos básicos.

Los derivados o prodrogas particularmente favoritos son aquellos que aumentan las biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando se administran tales compuestos a un paciente (por ejemplo, haciendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente por la sangre), o que potencia la liberación del compuesto original en un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con relación a la especie original.

Cualquier compuesto que es un prodroga de un compuesto de fórmula (I) esta dentro del alcance de la invención. El termino “prodroga” se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten en vivo en los compuestos de la invención. Tales derivados serán evidentes para aquellos expertos en la técnica, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos presentes esterese, esterese de aminoácido, esterese de fosfato, esterese de sulfonato de sales metálicas, carbamatos, y amidas.

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas están dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente dentro de la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, el solvato es un hidrato.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferiblemente en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otros, que tienen un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, mas preferiblemente, superiores al 70%, más preferiblemente, superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o prodrogas.

Los compuestos de fórmula (I) definidos anteriormente pueden obtenerse mediante una combinación de reacciones sintéticas conocidas en el estado del arte tales como las mencionadas en el artículo Press J.B., J. Heterocyclic Chem., 1985, 22, 561-564.

ES 2 345 592 A1

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso del medicamento mencionado anteriormente para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno asociado a los receptores de cannabinoides.

De acuerdo con una realización preferida, el trastorno asociado a receptores de cannabinoides se selecciona entre pérdida del apetito, reducción de disquinesia provocada por L-dopa en enfermos de Parkinson, esquizofrenia aguda o pérdida de las disfunciones cognitivas y de memoria asociadas a la enfermedad de Alzheimer.

El término “trastorno” tal y como se usa en la presente invención, se refiere a la presencia de un comportamiento o de un grupo de síntomas identificables en la práctica clínica, que en la mayoría de los casos se acompañan de malestar o interfieren con la actividad habitual del individuo.

Los compuestos de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, prodrogas o solvatos del mismo, pueden ser utilizados, por tanto, en la prevención y/o el tratamiento de un trastorno que requiera modulación de los receptores de cannabinoides. Las composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, prodrogas o solvatos del mismo, junto con los excipientes farmacéuticamente aceptables, constituyen un aspecto adicional de la presente invención.

La cantidad de compuesto de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, prodrogas o solvatos del mismo, terapéuticamente eficaz que debe administrarse así como su dosificación para tratar un estado patológico con dichos compuestos dependerá de numerosos factores, entre los que se encuentra la edad, el estado del paciente, la severidad de la enfermedad, la ruta y frecuencia de administración, el compuesto modulador a utilizar, etc.

Los compuestos y composiciones de esta invención pueden ser empleados solos o junto con otros fármacos para proporcionar una terapia combinada. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o ser proporcionados como una composición separada, para su administración al mismo tiempo o en un momento diferente.

Una terapia combinada puede ser especialmente interesante por el tipo de patologías a ser tratadas con estos compuestos tal y como se definen en la presente invención, estas patologías son especialmente complejas, ya que los pacientes en general presentan una combinación de síntomas así como una variedad de daños o alteraciones. Por lo tanto, puede ser interesante combinar varios fármacos, cada uno dirigido a prevenir, aliviar o curar específicamente un síntoma, daño o alteración concretos, o también a varios de ellos, resultando en una terapia combinada dirigida a la enfermedad o condición de una forma global, teniendo en cuenta muchos, la mayoría, o todos los aspectos implicados en la misma.

Los fármacos a ser combinados con los compuestos de la presente invención pueden ser fármacos aprobados para el tratamiento de alguna de las enfermedades, o ser de nuevo desarrollo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un reactivo en ensayos biológicos relacionados con receptores de cannabinoides.

En una realización preferida, los receptores de cannabinoides son del tipo CB₁ y CB₂.

En la presente invención, el término “reactivo” se refiere a una sustancia de prueba que se añade a un sistema para dar lugar a una reacción o comprobar si una reacción ocurre.

En la presente invención, el término “ensayo biológico” se refiere a un procedimiento para medir una sustancia, ya sea cuantitativa o cualitativamente, en un organismo vivo. Los ensayos cualitativos se usan para determinar los efectos físicos de una sustancia en dicho organismo. Los ensayos cuantitativos se usan para la estimación de la concentración o potencia de una sustancia mediante medición de la respuesta biológica que produce dicha sustancia.

Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Ejemplos

A. *Síntesis de derivados de 2,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-9-oles y 1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-oles*

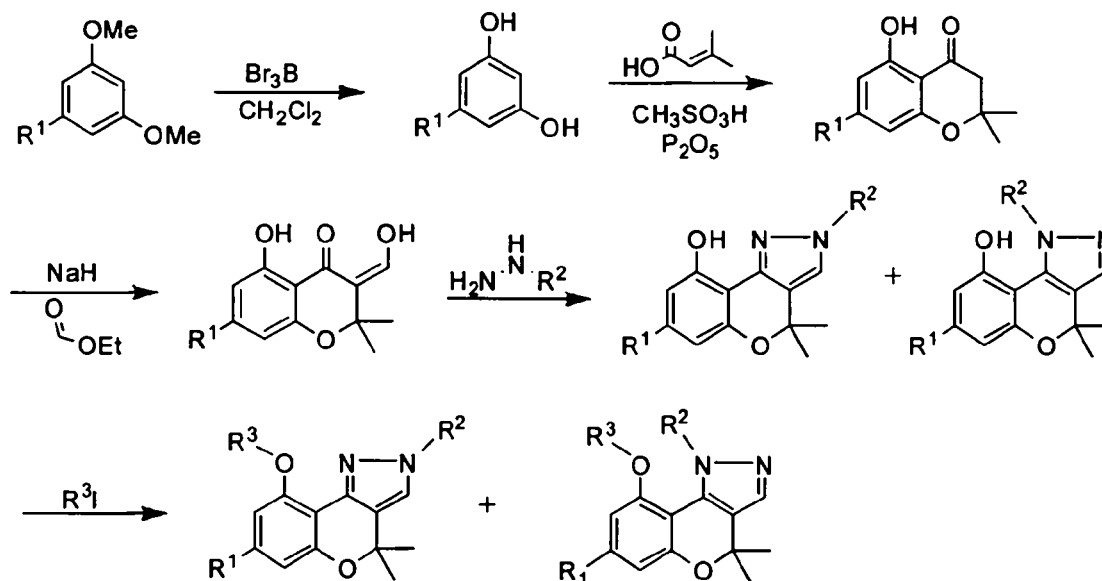
Para la síntesis de los derivados de 2,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-9-oles y 1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-oles de la presente invención se ha utilizado como producto de partida el benceno-1,3-diol. Cuando este producto de partida no es comercial se puede preparar a partir del dimetoxifenol correspondiente por reacción con el tribromuro de boro en exceso en diclorometano. Una acilación de Friedel-Crafts entre el ácido-3,3-dimetilacrílico y el difenol correspondiente usando como ácido y disolvente a la vez el ácido metanosulfónico bajo corriente de N₂ y a 70°C da lugar a una 7-alkyl-5-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrocroman-4-ona. Un procedimiento alternativo consiste en realizar la síntesis de acilación de Friedel-Crafts asistida por la técnica de microondas. A continuación, la cromona formada se

5
10
15
20
25
30
35

se somete a una reacción aldólica usando como base hidruro de sodio y como electrófilo el formiato de etilo dando lugar a la formación de una 7-alkyl-5-hidroxi-3-hidroxi-metilen-2,2-dimetil-2,3-dihidrocroman-4-ona. Esta reacción puede ser asistida por microondas. La etapa siguiente consiste en la formación del pirazol, usando como reactivo distintas hidracinas obteniéndose los cromenopirazoles deseados. En caso de utilizar hidracinas alquiladas esta síntesis puede dar lugar a la formación de dos isómeros correspondientes a la sustitución en N1 o en N2 del anillo de pirazol que se separan por cromatografía sobre sílica gel. El grupo hidroxilo de los cromenopirazoles se alquila utilizando el reactivo alquilante correspondiente.

Este procedimiento se resume en el siguiente esquema (I):

Esquema (I)



Ejemplo 1

40 Preparación y obtención de 4,4-dimetil-1,4-dihidrocromeno[3,4-d]pirazol-9-ol

A) 5-Hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-ona

45
50
55

A una disolución de ácido metanosulfónico (22,6 mmol) saturado con dipentóxido de fósforo (10 mmol) se añade, bajo nitrógeno, resorcinol (8 mmol) y ácido 1,3-dimetilacrílico. La mezcla de reacción se calienta a 70°C y se deja bajo agitación durante 3 horas. Transcurrido este tiempo se vierte la mezcla sobre hielo. El precipitado formado se extrae con éter etílico, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se evapora. El producto bruto resultante se purifica por cromatografía sobre sílica gel usando como eluyente Hex/AcOEt en proporción 3:1, proporcionando la 5-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-ona. Rto.83% Aceite amarillo. ¹H RMN DMSO 300 MHz (δ ppm): 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 6,42 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,2 Hz, 1H); 6,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 2,63 (s, 2H); 1,34 (s, 6H). ¹³C RMN DMSO 300 MHz (δ ppm): 190,40; 165,07; 161,78; 130,00; 116,01; 113,13; 110,15; 79,62; 48,15; 27,15. EM (ES⁺) m/z = 192 ([MH]⁺, 100%).

B) 5-Hidroxi-3-(hidrometilen)2,2-dimetilcroman-4-ona

60
65

En un matraz bajo una corriente de nitrógeno se disuelve 5-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-ona (0,1 mmol) con THF anhidro. Se añade hidruro sódico seco al 95% (9 mmol). Se deja la reacción bajo agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añade hidróxido sódico (0,003 mol) a la mezcla de reacción. Después de 40 horas se añade formiato de etilo lentamente a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. Pasadas 16 horas de reacción se evapora el disolvente, y se realiza la extracción del bruto de reacción con CH₂Cl₂. La fase acuosa se neutraliza con una solución de HCl y se vuelve a extraer con CH₂Cl₂. Las dos fases orgánicas se juntan en una y se seca sobre MgSO₄, se evapora y purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente Hex/AcOEt en proporción 1:1 aislándose 5-hidroxi-3-(hidrometilen)2,2-dimetilcroman-4-ona. Rto. 27% Sólido amarillo. ¹H RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 14,95 (sa, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,79 (m, 1H); 6,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,32 (sa, 1H); 6,02 (sa, 1H); 1,58 (s, 6H). ¹³C RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 182,6; 168,51; 163, 25; 161,46; 129,19; 114,25; 113,93; 110, 73; 104,38; 79,32; 28,78. EM (ES⁺) m/z = 221 ([MH]⁺, 100%).

ES 2 345 592 A1

C) 4,4-Dimetil-1,4-dihidrocromeno[3,4-d]pirazol-9-ol

A una disolución de 5-hidroxi-3-(hidrometilen)2,2-dimetilcroman-4-ona en EtOH se añade hidrazina monohidratada. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se evapora el disolvente y el aceite resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente Hex/AcOEt en proporción 2:1 para dar el 4,4-dimetil-1,4-dihidrocromeno[3,4-d]pirazol-9-ol (Ejemplo 1 de la presente invención). Rto. 90% Aceite amarillo. ¹H RMN MeOD 300 MHz (δ ppm): 7,60 (sa, 2H); 6,41 (dd, J = 2,3 Hz, J = 8,6 Hz, 1H); 6,35 (s, 1H); 1,56 (s, 6H). ¹³C RMN MeOD 300 MHz (δ ppm): 159,07; 154,69; 122,75; 108,65; 104,43; 28,28. HPLC/EM: t_R = 9,13 min. (80%); MeCN + 0,08% Ac. Fórmico/H₂O + 0,1% Ac.Fórmico 20/80. Flujo = 0,25 mm/min; λ = 190-400 nm; ESI (m/z) = 217 (100%).

Ejemplo 2 y Ejemplo 3

Preparación y obtención de 2,4,4-trimetil-2,4-dihidrocroman[4,3-c]pirazol-9-ol (Ejemplo 2)

y

1,4,4-trimetil-1,4-dihidrocroman[3,4-d]pirazol-9-ol (Ejemplo 3)

Se preparan los compuestos deseados según el modo de realización descrito en la etapa C del Ejemplo 1, utilizando metilhidrazina. Se obtiene una mezcla de 2,4,4-trimetil-2,4-dihidrocroman[4,3-c]pirazol-9-ol (Ejemplo 2) y de 1,4,4-trimetil-1,4-dihidrocroman[3,4-d]pirazol-9-ol (Ejemplo 3). Se separaron los 2 isómeros por cromatografía sobre sílica gel.

2,4,4-Trimetil-2,4-dihidrocroman[4,3-c]pirazol-9-ol (Ejemplo 2): Rto. 51% Sólido amarillo. P.f.: 240-242°C. ¹H RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 7,41 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,25 (s, 1H); 6,53 (m, 2H); 4,10 (s, 3H); 1,58 (s, 6H). ¹³C RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 157,21; 154,90; 143,15; 132,21; 124,86; 120,93; 109,18; 106,09; 105,23; 76,88; 39,28; 28,62. EM (ES⁺) m/z = 231 ([MH]⁺, 100%). Anal.: 3[C₁₃H₁₄N₂O₂].H₂O; Teórico: C:65,23%; H: 6,68%; N: 11,10%; Hallado: C: 65,68%; H: 6,21%; N: 10,70%.

1,4,4-Trimetil-1,4-dihidrocroman[3,4-d]pirazol-9-ol (Ejemplo 3). Rto. 20% Sólido amarillo. P.f.: 213-216°C. ¹H RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 7,57 (m, 1H); 7,12 (m, 2H); 3,90 (s, 3H); 1,58 (s, 6H). ¹³C RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 156,12; 153,47; 130,74; 121,83; 109,11; 108,49; 105,69; 103,82; 77,20; 38,93; 28,48. EM (ES⁺) m/z = 231 ([MH]⁺, 100%). Anal.: 3[C₁₃H₁₄N₂O₂].H₂O; Teórico: C: 65,23%; H: 6,68%; N: 11,10%; Hallado: C: 65,16%; H: 5,97%; N: 10,81%.

Ejemplo 4 y Ejemplo 5

Preparación y obtención de 2-etil-4,4-dimetil-2,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-9-ol (Ejemplo 4)

y

1-etil-4,4-dimetil-1,4-dihidrocromeno[3,4-d]pirazol-9-ol (Ejemplo 5)

Se preparan los compuestos deseados según el modo de realización descrito para los Ejemplos 2 y 3, utilizando etilhidrazina.

2-Etil-4,4-dimetil-2,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-9-ol (Ejemplo 4): Rto. 22% Sólido amarillento. P.f.: 185-189°C. ¹H RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 7,58 (m, 1H); 7,12 (s, 1H); 6,45 (m, 2H); 4,17 (c, J = 7,3 Hz, 2H); 1,58 (s, 6H); 1,50 (t, J = 7,3 Hz). ¹³C RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 157,28; 154,89; 142,85; 123,51; 123,02; 121,00; 111,46; 109,19; 105,23; 76,98; 47,46; 29,64; 16,16. EM (ES⁺) m/z = 244 ([MH]⁺, 100%). Anal.: 5[C₁₄H₁₆N₂O₂].4 [H₂O]; Teórico: C: 64,60%; H: 6,88%; N: 10,76%. Hallado: C: 64,84%; H: 6,88%; N: 10,56.

1-Etil-4,4-dimetil-1,4-dihidrocromeno[3,4-d]pirazol-9-ol (Ejemplo 5). Rto. 28% Sólido amarillento. P.f.: 188-193°C. ¹H RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 7,30 (m, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,14 (sa, 1H); 6,53 (m, 2H); 4,42 (c, J = 7,2 Hz, 2H); 1,59 (s, 6H); 1,51 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ¹³C RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 157,65; 154,56; 131,90; 122,16; 120,96; 108,78; 108,63; 105,83; 77,12; 46,20; 28,42; 15,30. EM (ES⁺) m/z = 244 ([MH]⁺, 100%). Anal.: C₁₄H₁₆N₂O₂; Teórico: C: 68,83%; H: 6,60%; N: 11,47%. Hallado: C: 68,60%; H: 6,37%; N: 11,21.

Ejemplo 6

Preparación y obtención de 1-(3,4-diclorofenil)-4,4-dimetil-1,4-dihidrocromeno[3,4-d]pirazol-9-ol

Se irradia con microondas (potencia constante de 100W) a presión atmosférica durante 10 minutos una disolución de 4,4-dimetil-1,4-dihidrocroman[4,3-c]pirazol-9-ol en EtOH (8 ml). Después se evapora el disolvente y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente Hex/AcOEt en proporción 1:1 para dar 2-(3,4-diclorofenil)-

ES 2 345 592 A1

4,4-dimetil-2,4-dihidrocroman[4,3-c]pirazol-9-ol. Rto. 76% Sólido amarillo. P.f.: 262-267°C. ¹H RMN DMSO 300 MHz (δ ppm): 9,78 (sa, 1H); 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,49 (dd, J = 2,2 Hz, J = 8,6 Hz, 1H); 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,24 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,6 Hz, 1H); 1,54 (s, 6H). ¹³C RMN DMSO 300 MHz (δ ppm): 159,13; 153,82; 139,77; 135,30; 132,46; 131,78; 131,28; 131,20; 127,64; 125,96; 122,96; 121,69; 108,74; 106,20; 105,01; 76,91; 28,01. Anal.: C₁₈H₁₄Cl₂N₂O₂ · H₂O; Teórico: C: 57,00%; H: 4,25%; N: 7,39%. Hallado: C: 56,63%; H: 4,20%; N: 7,08%. HPLC/EM: t_R = 14,47 min. (84%); MeCN + 0,08% Ac. Fórmico/H₂O + 0,1% Ac.Fórmico 20/80. Flujo = 0,25 mm/min; λ = 190-400 nm; ESI (m/z) = 361 (100%).

10 Ejemplo 7

Preparación y obtención de 4,4-dimetil-7-(1,1-dimetilheptil)-1,4-dihidrocromeno[3,4-d]pirazol-9-ol

A) 5-(1,1-Dimetilheptil)-benceno-1,3-diol

15 Bajo nitrógeno se disuelve 5-(1,1-dimetilheptil)-1,3 dimetoxibenceno (0,7 mmol) en CH₂Cl₂ seco a -16°C. Después de 5 minutos se añade tribromuro de boro lentamente (1,8 mmol) a la misma temperatura. Posteriormente, se deja que la mezcla protegida de la luz y agitada alcance la temperatura ambiente. Después de 20 horas se vuelve a añadir tribromuro de boro (1,8 mmol), y ésta operación se repite durante 4 días más. Después se añade MeOH lentamente a 0°C hasta alcanzar un pH neutro. El bruto de reacción se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, obteniéndose el compuesto 5-(1,1-dimetilheptil)-benceno-1,3-diol. Rto. 73% Aceite amarillo. ¹H RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 6,38 (m, 2H); 6,16 (m, 1H); 4,65 (sa, 2H); 1,51 (m, 2H); 1,22 (s, 6H); 1,19 (m, 6H); 1,03 (sa, 2H); 0,84 (t, J = 6,5 Hz, 3H). ¹³C RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 111,23; 101,30; 45,03; 35,26; 31,13; 29,83; 25,07; 23,97; 14,82. HPLC/EM: t_R = 13,98 min. (90%); MeCN + 0,08% Ac. Fórmico/H₂O + 0,1% Ac.Fórmico 20/80. Flujo = 0,25 mm/min; λ = 190-400 nm; ESI (m/z) = 237 (100%).

B) 7-(1,1 -Dimetilheptil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrocroman-4-ona

30 Se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en A del Ejemplo 1 utilizando como reactivo el 5-(1,1-dimetilheptil)-benceno-1,3-diol. Rto. 88% Aceite amarillo. ¹H RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 6,45 (d, J = 1,62 Hz, 1H); 6,37 (d, J = 1,62 Hz, 1H); 2,71 (s, 2H); 1,55 (m, 2H); 1,46 (s, 6H); 1,22 (s, 6H); 1,19 (sa, 6H); 1,05 (sa, 2H); 0,87 (m, 3H). ¹³C RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 197,88; 163,01; 161,69; 159,96; 107,03; 106,17; 105,69; 79,12; 48,50; 40,99; 39,16; 32,12; 30,32; 28,83; 27,13; 24,98; 23, 03; 14,48. EM (ES⁺) m/z = 318 ([MH]⁺, 100%).

C) 7-(1,1 -Dimetilheptil)-5-hidroxi-3-(hidroximetilen)-2,2-dimetil-2,3-dihidrocroman-4-ona

35 Se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en B del Ejemplo 1 utilizando como reactivo la 7-(1,1-dimetilheptil)-5-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrocroman-4-ona. Rto. 76% Aceite amarillo. ¹H RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 13,48 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 11,28 (s, 1H); 7,34 (d, J = 1,62 Hz, 1H); 6,46 (d, J = 1,62 Hz, 1H); 6,35 (d, J = 1,62 Hz, 1H); 1,58 (sa, 6H); 1,22 (sa, 6H); 1,18 (m, 6H); 1,03 (m, 2H); 0,83 (t, J = 6,7 Hz, 3H). ¹³C RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 189,84; 163,10; 162,01; 161,88; 159,09; 114,77; 107,80; 106,61; 105,25; 78,68; 44,45; 39,17; 32,1; 30,31; 28,82; 28,64; 24,98; 23,03; 14,47. HPLC/EM: t_R = 22,73 min. (100%); MeCN + 0,08% Ac. Fórmico/H₂O + 0,1% Ac.Fórmico 5/95. Flujo = 0,25 mm/min; λ = 190-400 nm; ESI (m/z) = 347 (100%).

D) 4,4-Dimetil-7-(1,1-dimetilheptil)-1,4-dihidrocromeno[3,4-d]pirazol-9-ol

40 Se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en C del Ejemplo 1 utilizando como reactivo la 7-(1,1-dimetilheptil)-5-hidroxi-3-(hidroximetilen)-2,2-dimetil-2,3-dihidrocroman-4-ona. Rto. 41% Aceite naranja. ¹H RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 7,32 (sa, 1H); 6,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 6,51 (d, J = 1,5 Hz); 6,48 (s, 1H); 1,63 (sa, 6H); 1,53 (m, 2H); 1,25 (s, 6H); 1,18 (sa, 6H); 1,08 (m, 2H); 0,83 (t, J = 6,7 Hz, 3H). ¹³C RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 153,68; 153,54; 153,46; 144,12; 129,08; 123,43; 106,80; 106,53; 101,67; 77,02; 44,89; 38,45; 32,17; 30,40; 29,97; 29,26; 25,04; 23,06; 14,48. HPLC/EM: t_R = 18,93 min. (70%); MeCN + 0,08% Ac. Fórmico/H₂O + 0,1% Ac.Fórmico 20/80. Flujo = 0,25 mm/min; λ = 190-400 nm; ESI (m/z) = 343 (100%).

Ejemplo 8

60 *Preparación y obtención de 7-(1,1-dimetilheptil)-2,4,4-trimetil-2,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-9-ol*

65 Se preparan el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa C del Ejemplo 1, utilizando metilhidrazina. Rto. 42%. Sólido amarillo. P.f.: superior a 310°C ¹H RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 8,23 (s, 1H); 7,09 (s, 1H); 6,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 6,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 3,90 (s, 3H); 1,63 (s, 6H); 1,59 (m, 2H); 1,24 (s, 6H); 1,18 (m, 6H); 1,06 (m, 2H); 0,83 (t, J = 6,7 Hz, 3H). ¹³C RMN CDCl₃ 300 MHz (δ ppm): 152,17; 151,78; 151,56; 141,52; 122,95; 119,33; 105,52; 105,31; 100,20; 76,41; 43,50; 38,86; 38,01; 31,77; 30,00; 29,68; 28,87; 24,64; 22,65; 14,07. HPLC/EM: t_R = 19,73 min. (80%); MeCN + 0,08% Ac. Fórmico/H₂O + 0,1% Ac.Fórmico 20/80. Flujo = 0,25 mm/min; λ = 190-400 nm; ESI (m/z) = 343 (100%).

ES 2 345 592 A1

Ejemplo 9 y Ejemplo 10

Preparación y obtención de 4,4-dimetil-7-(1,1-dimetilheptil)-1-etil-1,4-dihidrocromeno[3,4-d]pirazol-9-ol (Ejemplo 9)

y

4,4-dimetil-7-(1,1-dimetilheptil)-2-etil-2,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-9-ol (Ejemplo 10)

Se preparan los compuestos deseados según el modo de realización descrito en la etapa C del Ejemplo 1, utilizando etilhidrazina. Dos isómeros se forman y se separan por cromatografía sobre sílica gel.

4,4-Dimetil-7-(1,1-dimetilheptil)-1-etil-1,4-dihidrocromano[3,4-d]pirazol-9-ol (Ejemplo 9). Rto. 18% Aceite amarillo. ^1H RMN CDCl_3 300 MHz (δ ppm): 8,77 (sa, 1H); 7,37 (s, 1H); 6,58 (dd, J = 1,6 Hz, J = 7,1 Hz, 2H); 4,67 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 1,57 (s, 6H); 1,52 (m, 2H); 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H); 1,23 (s, 6H); 1,17 (sa, 6H); 1,07 (sa, 2H); 0,818 (m, 3H). ^{13}C RMN CDCl_3 300 MHz (δ ppm): 154,65; 153,10; 151,67; 133,11; 132,24; 123,42; 108,83; 107,96; 103,23; 76,66; 48,38; 44,80; 38,15; 32,14; 30,36; 29,05; 27,67; 25,01; 23,01; 16,35; 14,45. HPLC/EM: t_R = 20,46 min. (90%); MeCN + 0,08% Ac. Fórmico/ H_2O + 0,1% Ac.Fórmico 5/95. Flujo = 0,25 mm/min; λ = 190-400 nm; ESI (m/z) = 371 (100%).

4,4-Dimetil-7-(1,1-dimetilheptil)-2-etil-2,4-dihidrocromano[4,3-c]pirazol-9-ol (Ejemplo 10). Rto. 61% Sólido blanco. P.f.: 160-164°C. ^1H RMN CDCl_3 300 MHz (δ ppm): 8,32 (s, 1H); 7,13 (s, 1H); 6,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 6,48 (s, 1H, J = 1,5 Hz); 4,16 (c, 2H, J = 7,2 Hz); 1,60 (s, 6H); 1,56 (sa, 2H); 1,50 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 1,24 (s, 6H); 1,17 (sa, 6H); 0,97 (m, 2H); 0,82 (m, 3H). ^{13}C RMN CDCl_3 300 MHz (δ ppm): 153,58; 153,20; 152,88; 142,72; 122,78; 120,32; 106,94; 106,70; 101,73; 76,40; 47,40; 44,94; 32,18; 30,41; 30,08; 29,30; 25,02; 23,06; 15,90; 14,48. HPLC/EM: t_R = 20,14 min. (100%); MeCN + 0,08% Ac. Fórmico/ H_2O + 0,1% Ac.Fórmico 5/95. Flujo = 0,25 mm/min; λ = 190-400 nm; ESI (m/z) = 371 (100%).

Ejemplo 11

Preparación y obtención de 1-(3,4-diclorofenil)-4,4-dimetil-7-(1,1-dimetilheptil)-1,4-dihidrocromeno[3,4-d]pirazol-9-ol

Se preparan el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa C del Ejemplo 1, utilizando 3,4-diclorofenilhidrazina. Rto. 40% Sólido naranja. ^1H RMN CDCl_3 300 MHz (δ ppm): 7,65 (d, J = 2,2 Hz); 7,50 (s, 1H); 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,25 (dd, J = 2,3 Hz, J = 8,5 Hz, 1H); 6,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 6,24 (d, J = 1,68 Hz, 1H); 1,68 (s, 6H); 1,56 (m, 2H); 1,22 (s, 6H); 1,20 (m, 6H); 1,04 (m, 2H); 0,84 (t, J = 6,5 Hz, 3H). ^{13}C RMN CDCl_3 300 MHz (δ ppm): 154,58; 153,96; 150,02; 142,34; 135,29; 133,16; 132,66; 130,36; 126,46; 125,41; 123,91; 109,61; 108,04; 102,43; 76,25; 44,72; 38,27; 32,12; 30,28; 28,83; 27,67; 24,97; 22,99; 14,47. HPLC/EM: t_R = 21,17 min. (96%); MeCN + 0,08% Ac. Fórmico/ H_2O + 0,1% Ac.Fórmico 20/80. Flujo = 0,25 mm/min; λ = 190-400 nm; ESI (m/z) = 487 (100%).

Ejemplo 12

Preparación y obtención de 1-(2,4-diclorofenil)-4,4-dimetil-7-(1,1-dimetilheptil)-1,4-dihidrocromeno[3,4-d]pirazol-9-ol

Se preparan el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa C del Ejemplo 1, utilizando 2,4-diclorofenilhidrazina. Rto. 75% Aceite naranja. ^1H RMN CDCl_3 300 MHz (δ ppm): 7,43 (s, 1H); 7,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,27 (dd, J = 2,2 Hz, J = 8,7 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 6,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 1,64 (s, 3H); 1,44 (m, 2H); 1,16 (m, 6H); 1,14 (s, 3H); 1,02 (m, 2H); 0,82 (t, J = 6,9 Hz, 3H). ^{13}C RMN CDCl_3 300 MHz (δ ppm): 154,27; 153,56; 151,29; 140,29; 135,28; 135,00; 134,41; 132,97; 129,76; 129,60; 127,29; 123,42; 108,77; 107,56; 102,62. HPLC/EM: t_R = 18,99 min. (100%); MeCN + 0,08% Ac. Fórmico/ H_2O + 0,1% Ac. Fórmico 5/95. Flujo = 0,25 mm/min; λ = 190-400 nm; ESI (m/z) = 487 (100%).

B. Ensayos biológicos

En la presente invención se valoró la actividad cannabinoide de los compuestos de fórmula (I) llevando a cabo ensayos *in vitro* de desplazamiento del radioligando cannabinoide [^3H]-CP55940 (10 μM) y [^3H]-WIN 55,212-2 (50 μM) en células transfectadas por los receptores humanos CB1 o CB2. A continuación se proporcionan porcentajes de desplazamientos de [^3H]-WIN 55,212-2 a modo de ilustración de los receptores CB1 y CB2:

- 4,4-dimetil-1,4-dihidrocromeno[3,4-d]pirazol-9-ol (Ejemplo 1) 27% (CB1), 21% (CB2);
- 2,4,4-trimetil-2,4-dihidrocromano[4,3-c]pirazol-9-ol (Ejemplo 2) 25% (CB1), 61% (CB2);

ES 2 345 592 A1

- 1,4,4-trimetil-1,4-dihidrocroman[3,4-*d*]pirazol-9-ol (Ejemplo 3) 23% (CB1), 50% (CB2);
- 2-etil-4,4-dimetil-2,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-9-ol (Ejemplo 4) 23% (CB1), 48% (CB2);
- 5 - 1-etil-4,4-dimetil-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol (Ejemplo 5) 57% (CB1), 38% (CB2);
- 1-(3,4-diclorofenil)-4,4-dimetil-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol (Ejemplo 6) 14% (CB1), 36% (CB2);
- 10 - 4,4-dimetil-7-(1,1-dimetilheptil)-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol (Ejemplo 7) 100% (CB1), 30% (CB2);
- 7-(1,1-dimetilheptil)-2,4,4-trimetil-2,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-9-ol (Ejemplo 8) 98% (CB1), 11% (CB2);
- 15 - 4,4-dimetil-7-(1,1 -dimetilheptil)-1-etil-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol (Ejemplo 9) 96% (CB1), 56% (CB2);
- 4,4-dimetil-7-(1,1-dimetilheptil)-2-etil-2,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-9-ol (Ejemplo 10) 99% (CB1), 44% (CB2);
- 20 - 1-(3,4-diclorofenil)-4,4-dimetil-7-(1,1-dimetilheptil)-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol (Ejemplo 11) 89% (CB1), 65% (CB2);
- 25 - 1-(2,4-diclorofenil)-4,4-dimetil-7-(1,1-dimetilheptil)-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol (Ejemplo 12) 98% (CB1), 5% (CB2);

Los compuestos ejemplos de la presente invención con un desplazamiento superior a 90% exhiben una afinidad por el receptor CB1 con valores de K_i nanomolares ($K_i = 5-100$ nM).

35

40

45

50

55

60

65

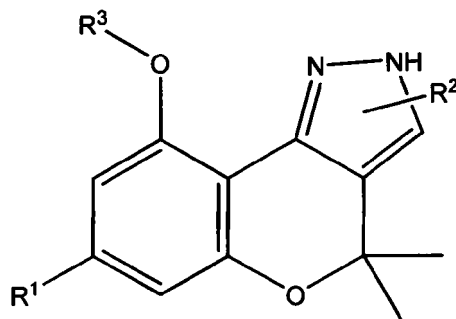
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)

5

10

15



20

Fórmula (I)

o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvato del mismo;

25

donde:

- R¹ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₆-C₁₈
- R² se selecciona entre hidrógeno o alquilo o arilo sustituido o sin sustituir.
- R³ se selecciona entre hidrógeno o alquilo.

30

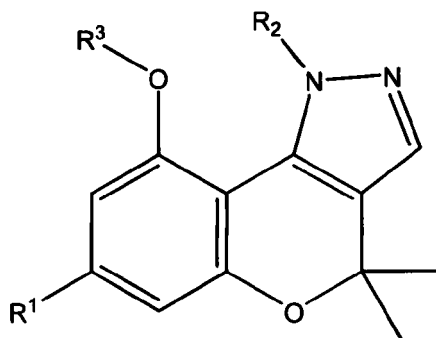
2. Compuesto de fórmula (II)

35

40

45

50



Fórmula (II)

55

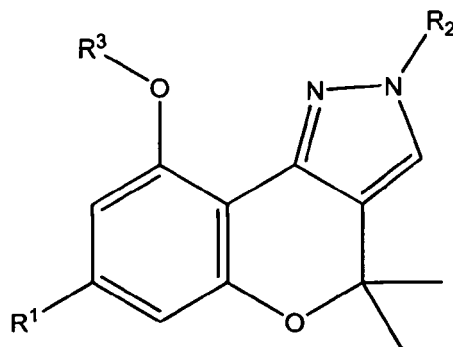
o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvato del mismo;

donde R¹, R² y R³ se definen como en la reivindicación 1.

60

65

3. Compuesto de fórmula (III)



Fórmula (III)

20 o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvato del mismo;

donde R¹, R² y R³ se definen como en la reivindicación 1.

25 4. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 3 donde R¹ y R³ son hidrógeno.

5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 4 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 30
- 4,4-dimetil-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol
 - 2,4,4-trimetil-2,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-9-ol
 - 1,4,4-trimetil-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol

35

 - 4,4-dimetil-2-etil-2,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-9-ol
 - 4,4-dimetil-1-etil-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol

40

 - 1-(3,4-diclorofenil)-4,4-dimetil-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol

6. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 3 donde R¹ es 1,1-dimetilheptilo y R³ es hidrógeno.

7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 45
- 4,4-dimetil -7-(1,1-dimetilheptil)-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol
 - 7-(1,1-dimetilheptil)-2,4,4-trimetil-2,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-9-ol

50

 - 4,4-dimetil -7-(1,1-dimetilheptil)-1-etil-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol
 - 4,4-dimetil-7-(1,1-dimetilheptil)-2-etil-2,4-dihidrocromeno[4,3-*c*]pirazol-9-ol

55

 - 1-(3,4-diclorofenil)-4,4-dimetil -7-(1,1-dimetilheptil)-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol
 - 1-(2,4-diclorofenil)-4,4-dimetil-7-(1,1-dimetilheptil)-1,4-dihidrocromeno[3,4-*d*]pirazol-9-ol.

60 8. Uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento.

9. Uso de un medicamento según la reivindicación 8 para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno asociado a los receptores de cannabinoides.

65 10. Uso según la reivindicación 9 donde el trastorno se selecciona entre pérdida del apetito, reducción de disquinesia provocada por L-dopa en enfermos de Parkinson, esquizofrenia aguda o pérdida de las disfunciones cognitivas y de memoria asociadas a la enfermedad de Alzheimer.

ES 2 345 592 A1

11. Uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para la fabricación de un reactivo en ensayos biológicos relacionados con receptores de cannabinoides.

12. Uso según la reivindicación 11 donde los receptores de cannabinoides son del tipo CB₁ y CB₂.

13. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (I) que comprende los siguientes pasos:

- a) reacción aldólica entre una 7-alkil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrocroman-4-ona y formiato de etilo dando lugar a la formación de una 7-alkil-5-hidroxi-3-hidroximetilen-2,2-dimetil-2,3-dihidrocroman-4-ona; y
- b) reacción de 7-alkil-5-hidroxi-3-hidroximetilen-2,2-dimetil-2,3-dihidrocroman-4-ona con una hidracina para formar el ciclo pirazólico.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 345 592

② N° de solicitud: 200900802

③ Fecha de presentación de la solicitud: **24.03.2009**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2009010824 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS, S.A) 22.01.2009, ejemplos y reivindicaciones.	1-13
A	FOUCHET, B. ET AL.: "Cycloadditions intramoleculaires cationique (3+ +2) et dipolaire- 1,3 de phenylhydrazones". Tetrahedron Letters, 1981, vol. 22, n° 14, páginas 1333-1336, todo el documento.	1-13
A	SHIMIZU, T. ET AL.: "Intra and intermolecular (3+ +2) cycloadditions of aldehyde or ketohydrazones". Bull. Chem. Soc. Jpn, 1984, vol.57, n° 1, páginas 134-141, todo el documento.	1-13

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

17.08.2010

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 491/052 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 17.08.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SÍ
	Reivindicaciones 1-13	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SÍ
	Reivindicaciones 1-13	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2009010824 A1	22-01-2009
D02	Tetrahedron Letters, vol. 22, nº 14, páginas 1333-1336.	1981
D03	Bull. Chem. Soc. Jpn, vol. 57, nº 1, páginas 134-141.	1984

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere a derivados de cromenopirazoles de fórmulas I-III, composiciones farmacéuticas que los contienen, procedimiento de obtención y su uso en el tratamiento o prevención de trastornos asociados a los receptores de cannabinoides tales como Parkinson, Esquizofrenia o Alzheimer.

El documento D1 se refiere a derivados dihidrocromenopirazoles como ligandos de receptores vanilloides. Estos compuestos (ver ejemplos y reivindicaciones) llevan un grupo carboxilo o carboxamida en el anillo del pirazol y un anillo de ciclo butano en unión espiro al cromeno. Presentan una potente actividad analgésica y antiinflamatoria y se utilizan para el tratamiento de dolores relacionados con la inflamación, para suprimir la inflamación e incluso en la incontinencia urinaria.

Los documentos D2 y D3 se refieren a la preparación de compuestos cromenopirazoles mediante la ciclación de aldehídos y cetohidrazonas. Ninguno de los compuesto descritos presentan los dos sustituyentes metilo en la posición 4 del anillo del cromeno.

Por lo tanto, ninguno de los documentos citados se refieren a los compuestos de las reivindicaciones 1-10 ni tampoco a su uso como ligandos de receptores cannabinoides.

En consecuencia, la materia a la que se refieren las reivindicaciones 1-13 presenta novedad, actividad inventiva y aplicación industrial según los artículos 33 (2) (3) y (4) del PCT.