

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 567**

51 Int. Cl.:
C07D 409/04 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05010831 .5**
96 Fecha de presentación: **19.05.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1602656**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.12.2005**

54 Título: **DERIVADOS DE PIRAZOL QUE TIENEN AFINIDAD POR RECEPTORES CB1 Y/O CB2.**

30 Prioridad:
24.05.2004 IT MI20041032

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.11.2011

73 Titular/es:
NEUROSCIENZE PHARMANESS S.C. A R.L.
VIA PALABANDA 9
09100 CAGLIARI, IT

72 Inventor/es:
Lazzari, Paolo;
Ruiu, Stefania;
Pinna, Gerard Aime y
Murineddu, Gabriele

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 368 567 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazol que tienen afinidad por receptores CB1 y/o CB2.

La presente invención se refiere a derivados de pirazol que tienen afinidad para receptores CB1 y/o CB2 cannabinoidérgicos, a los correspondientes solvatos y sales farmacéuticamente aceptable y a sus composiciones farmacéuticas.

Más específicamente, la presente invención se refiere a derivados de pirazol que contienen un anillo de tiofeno heterocíclico que tienen afinidad para receptores CB1 y/o CB2 cannabinoidérgicos.

Los cannabinoides son compuestos que se derivan de *Cannabis sativa*, comúnmente conocida como marihuana. Entre los al menos 66 compuestos cannabinoides que caracterizan a la marihuana, los tetrahidrocannabinoles (THC), y el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) en particular, se consideran los más activos. Las propiedades que en efecto han conducido al uso de la marihuana como agente terapéutico de origen natural en mamíferos y en hombres se han relacionado como los compuestos anteriores. Dichas propiedades son las siguientes: el efecto analgésico, la actividad antiinflamatoria, la reducción de la presión sanguínea e intraocular, la actividad antiemética. Los efectos negativos que se asocian con el uso de marihuana también se han correlacionado con los tetrahidrocannabinoles, con particular referencia a la distorsión psicológica de la percepción, a la pérdida de coordinación motriz, a la euforia, al efecto sedante. La acción farmacológica de los cannabinoides parece correlacionarse directamente con su afinidad hacia dos clases diferentes de receptores específicos pertenecientes a la familia de receptores "acoplados a proteína G": receptores CB1, situados en el sistema nervioso central además de en los tejidos periféricos, y receptores CB2, identificados en el cerebelo (Q. J. Lu et ál.; *Visual Neurosci.*; 2000, 17,9 1-95) pero que se encuentran principalmente en los tejidos periféricos (M. Glass; *Progr. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*; 2001, 25, 743-765). En el cerebro, los receptores CB1 se expresan en gran parte en el hipocampo, en las regiones corticales, en el cerebelo y dentro de los ganglios basales. Entre los tejidos periféricos en los que se han localizado los receptores CB1, se recuerdan los testículos, el intestino delgado, la vejiga urinaria, el conducto deferente. Además, los receptores CB1 se han identificado en el ojo de rata y en el ojo humano, en la retina y en el iris y en el cuerpo ciliar (A. Porcella et ál.; *Molecular Brain Research*; 1998, 58, 240-245; A. Porcella et ál.; *European Journal of Neuroscience*; 2000, 12, 1123-1127). En cambio, los receptores CB2 se localizan principalmente en las zonas marginales del bazo, en las amígdalas, además de en varias células del sistema inmunitario, como macrófagos, monocitos, células de la médula ósea, del timo y el páncreas. Otras células del sistema inmunitario en las que los receptores CB2 están presentes significativamente son las células T4 y T8, los leucocitos polimorfonucleados, en particular las células llamadas asesinas naturales y linfocitos B.

Los compuestos capaces de interactuar, como agonistas o antagonistas, con los receptores CB2 pueden usarse por lo tanto en el tratamiento de enfermedades en las que están implicados células del sistema inmunitario o trastornos inmunitarios. La activación (modulación) de los receptores CB2 también es importante en el tratamiento de otras enfermedades, como por ejemplo en la osteoporosis, el tratamiento de la isquemia renal y en estados inflamatorios.

Los compuestos con afinidad hacia los receptores CB1 pueden usarse en el tratamiento de enfermedades oculares como glaucoma, enfermedades pulmonares como asma y bronquitis crónica, inflamaciones como por ejemplo artritis, alergias y reacciones alérgicas como por ejemplo rinitis alérgica, dermatitis de contacto, conjuntivitis alérgica. Tales compuestos también pueden usarse en el tratamiento del dolor, en casos de ansiedad, en problemas del estado de ánimo, estados de delirio, afecciones psicóticas en general, además de para la esquizofrenia, el tratamiento de la depresión y cuando se usan sustancias de abuso y/o dependencia (por ejemplo alcoholismo y tabaquismo). Los mismos compuestos también pueden usarse para contrarrestar vómitos, náuseas, vértigo, especialmente en el caso de pacientes sometidos a quimioterapia; en el tratamiento de neuropatías, hemicrania, estrés, enfermedades que tienen un origen psicosomático, epilepsia, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, y en el caso de enfermedad cognitiva y pérdida de memoria.

Aplicaciones adicionales de los compuestos que tienen afinidad hacia receptores CB1 son el tratamiento de patologías relacionadas con el apetito (obesidad, bulimia), patologías del tracto gastrointestinal y de la vejiga urinaria, enfermedades cardiovasculares, problemas urinarios y de fertilidad, patologías neuroinflamatorias como por ejemplo esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis viral. Por ejemplo, algunos principios activos agonistas de CB1 se usan satisfactoriamente en el tratamiento de náuseas y vómitos asociado a la quimioterapia y en la estimulación del apetito en pacientes con sida. Compuestos con actividad antagonista hacia receptores CB1 pueden usarse, por ejemplo, en el tratamiento de psicosis, ansiedad, depresión, esquizofrenia, obesidad, enfermedades neurológicas (por ejemplo demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, síndrome de Tourette), en la pérdida de memoria, en el tratamiento del dolor, en una enfermedad del sistema nervioso central que implique la neurotransmisión de cannabinoides, en el tratamiento de problemas gastrointestinales y/o cardiovasculares.

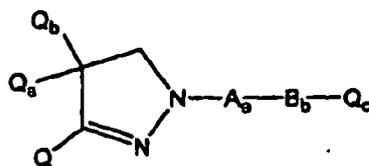
En relación con las amplias aplicaciones farmacológicas de los cannabinoides, durante los últimos años se han iniciado varios estudios para encontrar endocannabinoides y para la síntesis de nuevos compuestos capaces de interactuar selectivamente hacia las dos subclases de receptores CB1 y CB2 cannabinoidérgicos. Las

investigaciones han conducido por una parte a la identificación de endocannabinoides de anandamida (araquidoniletanolamida) y 2-araquidonilglicerol, por otra parte a la obtención de diferentes clases de compuestos de síntesis, agonistas o antagonistas hacia los receptores CB1 o CB2.

5 La clase de los compuestos que tienen actividad agonista hacia los receptores CB1 (actividad cannabimimética) comprende compuestos de síntesis que tienen una estructura de base directamente derivada de la del Δ^9 -THC, como (-)-11-OH- Δ^8 -THC-dimetilheptilo (HU210) y nabilona, y compuestos estructuralmente diferentes del Δ^9 -THC, como aminoalquilindoles de la serie WIN 55.212-2 (M. Pacheco et ál.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 1991, 257, 1701-183) o como cannabinoles bicíclicos (cannabinoides no clásicos) que se refieren al compuesto CP 55.940 (M. Glass; *Progr. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*; 2001, 25, 743-765). Los compuestos que tienen actividad
10 cannabimimética muestran in vivo los siguientes efectos: hipoactividad, hipotermia, analgesia y catalepsia (B. R. Martin et ál.; *Pharmacol. Biochem. Behav.*; 1991, 40, 471-478; P. B. Smith et ál.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 1994, 270, 219-227).

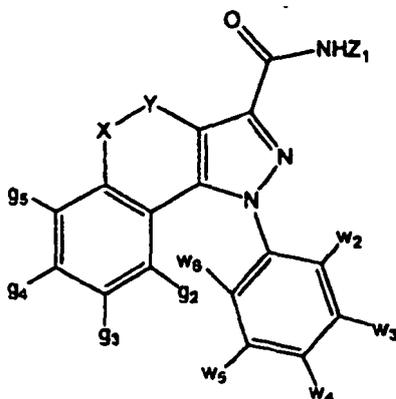
Otra clase de compuestos de síntesis que se han mostrado particularmente similares y selectivos hacia receptores cannabinoidérgicos es la de los derivados de ácido 3-pirazolcarboxílico. El compuesto de referencia de esta clase de
15 derivados se indica comúnmente con la abreviatura SR141716A: [N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida], descrito en el documento EP 0656354. En particular, el compuesto SR141716A ha mostrado las siguientes propiedades: una alta afinidad para los receptores CB1 ($K_i=1,98\pm 0,36$ nM), una selectividad significativa hacia los receptores CB1 (afinidad hacia los receptores CB1 aproximadamente mil veces mayor que para los receptores CB2), capacidad para inhibir la actividad de los cannabinoides, por lo tanto actividad antagonista,
20 en muestras in vivo e in vitro (M. Rinaldi-Carmona et ál.; *FEBS Lett.*; 1994, 350, 240-244). Partiendo de la base de las propiedades apuntadas, además de varios estudios clínicos y preclínicos, el compuesto SR141716A, renombrado posteriormente por Sanofi-Synthélabo Rimonabant®, está diseñado para ser usado principalmente como principio activo contra el hambre en el tratamiento de la obesidad así como en el tratamiento del tabaquismo.

La solicitud de patente US 2001/0053788 describe compuestos de 4,5-dihidro-1H-pirazol como antagonistas
25 potenciales de los receptores CB1. La fórmula general de los compuestos reivindicados se presenta posteriormente en la presente memoria:



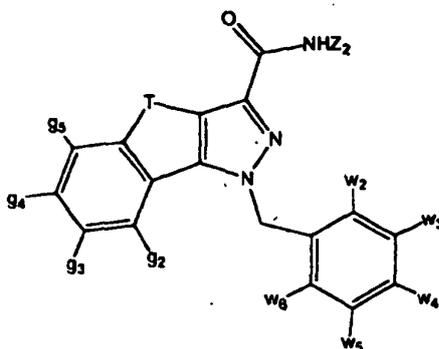
en la que: Q, Qa, Qb, Qc, Aa, Bb tienen diferentes significados.

30 Compuestos que tienen alta afinidad para los receptores cannabinoidérgicos y, especialmente, alta selectividad para los receptores CB1, se describen en el documento EP 1230244. En particular, dichos compuestos son análogos tricíclicos de SR141716A que tienen la estructura general:



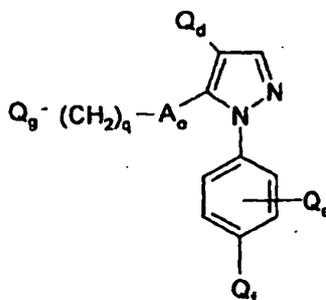
en la que Z1, w2, w3, w4, w5, w6, g2, g3, g4, g5 tienen diferentes significados; X-Y- representan un grupo seleccionado de:

35 $-(CH_2)_r-CH_2-$, $-CH_2-S(O)_p-$, $-S(O)_p-CH_2-$, con r igual a 1 o 2, p igual a cero, 1 o 2. Compuestos que tienen alta afinidad para los receptores cannabinoidérgicos y, sobre todo, alta selectividad para receptores CB2, se describen en el documento EP 1230222. En particular, los compuestos descritos en esta patente son análogos tricíclicos de SR141716A que tienen la estructura general:



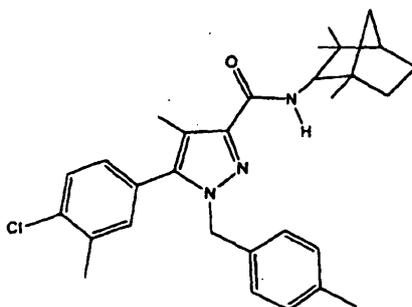
en la que: -T- representa un grupo $-(CH_2)_m-$, con m igual a 1 o 2; Z₂, W₂, W₃, W₄, W₅, W₆, G₂, G₃, G₄, G₅ tienen diferentes significados.

5 Otros compuestos que tienen una estructura de pirazol capaz de modular los receptores CB2 se describen en la Patente de EE. UU. 6.100.259 y están representados por la fórmula general:



en la que q está entre 1 y 6, mientras que Ao, Qd, Qe, Qf, Qg tienen diferentes significados.

10 Un compuesto adicional que tiene una estructura de pirazol con afinidad y selectividad hacia receptores CB2 es el compuesto conocido con la abreviatura SR144528 (M. Rinaldi-Carmona et ál. *J. Pharmacol. Expt. Ther.* 1998 284 644-650) cuya estructura se presenta posteriormente en la presente memoria:



Otro compuesto conocido por su selectividad hacia los receptores CB2, que tiene actividad agonista hacia esta subclase de receptores, es el compuesto 1-propil-2-metil-3-naftoilindol, llamado JWH-015 (M. Glass; *Progr. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*; 2001, 25, 743-765).

15 Katoch-Rouse et ál., "Synthesis, structure-activity relationship, and evaluation of SR141716 analogues: development of central cannabinoid receptor ligands with lower lipophilicity," *J. Med. Chem.*, Vol. 46, 2003, páginas 642-645, divulga el compuesto piperidin-1-ilamida de ácido 5-benzo[1.3]dioxol-5-il-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico.

20 Database Beilstein - Beilstein Institute for Organic Chemistry Abstract, *Chem. Heterocycl. Compd.*, Vol. 9, 1973, página 1374, XP002340680, divulga el compuesto ácido 5-indol-3-il-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico.

En el documento WO 2005/063737, se divulgan derivados de amidopirazol.

El documento WO 2005/016877 divulga pirazolcarboxamidas. En particular, el ejemplo 7 del documento WO

2005/016877 divulga los compuestos adamantan-2-ilamida de ácido 5-benzo[b]tiofen-2-il-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico y adamantan-2-ilamida de ácido 5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico.

El documento DE 102 39 832 divulga derivados de sarcosililo. Se usa ácido 1-fenil-5-tiofen-3-il-1H-3-carboxílico en la síntesis del ejemplo 7.

- 5 El documento EP 477 049 divulga derivados de pirazol. El ejemplo 1 divulga el compuesto ácido 1-fenil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-3-carboxílico.

El documento WO 2004/016592 divulga inhibidores de la fenilación. El compuesto 3 de la Fig. 7 es el ácido 1-(3,4-diclorofenil)-5-piridin-3-il-1H-pirazol-3-carboxílico.

- 10 El documento EP 1 216 980 D8 divulga derivados de ácido carboxílico. El ejemplo 200a divulga el compuesto ácido 1-metil-5(2-piridil)-1H-3-pirazolcarboxílico.

El documento WO 03/25562 divulga los compuestos: ácido 5-(2-furil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxílico y ácido 1-(3-ciano-4-fluorofenil)5-(2-furil)-1H-pirazol-e-carboxílico.

Database Beilstein - Beilstein Institute for Organic Chemistry Abstract, Chem. Heterocycl. Compd., Vol. 9, 1973, página 1374, XP002340681, divulga el ácido 5-indol-3-il-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico.

- 15 Database Beilstein - Beilstein Institute for Organic Chemistry Abstract, Gazz. Chim. It., Vol. 88, 1958, páginas 879-896, XP002340682, divulga el ácido 5-(2-furil)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico.

Database Beilstein - Beilstein Institute for Organic Chemistry Abstract, Gazz. Chim. It., Vol. 88, 1958, páginas 879-896, XP002340683, divulga el ácido 5-(2-furil)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico y su correspondiente éster etílico.

- 20 Database Beilstein - Beilstein Institute for Organic Chemistry Abstract, Il Farmaco Ed. Sci., Vol. 40, n. 4, 1985, páginas 259-271, XP002340684, divulga el 1-(3-trifluorometilfenil)-3-carboxi-5-(2-tienil)pirazol.

Database Beilstein - Beilstein Institute for Organic Chemistry Abstract, Gazz. Chim. It., Vol. 89, 1959, páginas 964-976, XP002340685, divulga el ácido 5-benzofuran-2-il-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico.

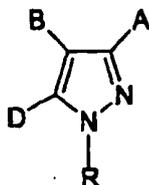
- 25 Yanborisov T. N. et ál., "Synthesis and pharmacological characterization of heteroylpyruvic acids and their derivatives," Pharm. Chem J., Vol. 32, n. 9, 1998, páginas 480-482, divulga derivados de pirazol que tienen hidrógeno o un grupo fenilo en la posición 1, un grupo carboxilo en la posición 3 y un anillo heterocíclico en la posición 5.

El documento WO 03/020217 divulga análogos de pirazol.

El documento EP 0 656 354 divulga el compuesto N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)₃-carboxamida.

- 30 Sigue existiendo la necesidad de otros compuestos que tengan afinidad para los receptores CB1 y/o CB2 cannabinoidérgicos.

Un objetivo de la presente invención son derivados de pirazol, posteriormente también denominados en la presente memoria compuestos de fórmula (I), que tengan afinidad para los receptores CB1 y/o CB2 cannabinoidérgicos:

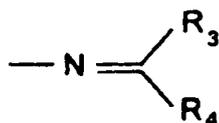


(I)

en los que:

- 35 - R es un grupo seleccionado de los siguientes:
- alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, en el que el extremo de la cadena principal no conectado al átomo de nitrógeno tiene la terminación -CH₂-W, siendo W un grupo seleccionado de hidrógeno, halógeno, isotiocianato, CN, OH, OCH₃, NH₂ -CH=CH₂;
 - arilo, arilalquilo o arilalquenilo, no sustituidos o que tienen de uno a cinco sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)-tio, alcoxi C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, ciano, nitro, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, heterociclo saturado o insaturado y fenilo;
- 40

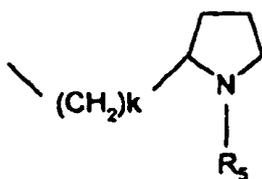
- A es un grupo seleccionado de los siguientes:
- un grupo éter de fórmula: $-(CH_2)_v-O-(CH_2)_v-R''$, en la que:
 - v es un número entero igual a 1 o 2;
 - R'' es un heterociclo saturado o insaturado, o un cicloalquilo C₃-C₁₅, o un arilo, o un heteroarilo;
- 5 - un grupo cetónico de fórmula $-C(O)-Z'$, en la que Z' es como se define posteriormente;
 - un sustituyente que tiene una función hidroxilo de fórmula $-CH(OH)-Z'$, siendo Z' un alquilo C₁-C₈ o un cicloalquilo C₃-C₁₅, un heterociclo saturado o insaturado, o un arilo, o un heteroarilo;
 - un sustituyente amídico de fórmula $-C(O)-NH-T'$, siendo T' un grupo seleccionado de:
 - alquilo C₁-C₈;
 - haloalquilo C₁-C₇;
- 10 - arilo, arilalquilo o arilalquenilo, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre S, N, O, no sustituido o que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes, dichos sustituyentes iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)-tio y alcoxi C₁-C₇;
- un cicloalquilo C₃-C₁₅ no sustituido o sustituido con una o más cadenas alquílicas C₁-C₇, siendo dichas cadenas de una a cuatro para cicloalquilos C₅-C₁₅, siendo de una a tres para el cicloalquilo C₄, siendo de una a dos para el cicloalquilo C₃, siendo dichos grupos alquilo iguales o diferentes entre sí;
- 15 - un grupo que tiene la fórmula:



(IA)

20 en la que R₃ y R₄, iguales o diferentes entre sí, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₃, con la condición de que R₃ y R₄ no sean ambos hidrógeno;

- un grupo que tiene la fórmula:



(IB)

en la que R₅ representa un alquilo C₁-C₃ y k es un número entero entre 1 y 3;

- un grupo NR₁R₂, en el que R₁ y R₂, iguales o diferentes, tienen los siguientes significados:
- 25 - hidrógeno;
- alquilo C₁-C₇;
- arilo, arilalquilo o arilalquenilo no sustituido o que tiene opcionalmente en los anillos aromáticos de uno a cuatro sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)-tio y alcoxi C₁-C₇, en donde en los sustituyentes previos que comprenden cadenas alifáticas C₁-C₇, se usan preferiblemente cadenas C₁-C₃;
- 30

o R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están conectados forman un heterociclo saturado o insaturado de 5 a 10 átomos, no sustituido o que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de alquilo C₁-C₇, fenilo, bencilo, dichos fenilo o bencilo opcionalmente sustituidos con uno o más

grupos, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de: halógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)-tio y alcoxi C₁-C₇;

- 5 - B es un grupo seleccionado de: halógeno; hidrógeno; alquilo C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; alquil(C₁-C₆)-tio; alcoxi C₁-C₆; hidroxialquilo C₁-C₆; hidroxialcoxi C₁-C₆; cianometilo; alquil(C₁-C₆)-sulfonilo; alquil(C₁-C₆)-sulfínilo y -CH₂-NR₆R₇; en donde:

R₆ y R₇, iguales o diferentes, representan cada uno separadamente:

- hidrógeno;
- alquilo C₁-C₇;
- 10 - arilo, arilalquilo o arilalquenilo según se definen posteriormente, que contienen opcionalmente un heteroátomo seleccionado de S, N, O, no sustituido o que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes, dichos sustituyentes iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)-tio y alcoxi C₁-C₇;

- 15 o R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están conectados forman un heterociclo saturado o insaturado de 5 a 10 átomos, no sustituido o que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de alquilo C₁-C₇, fenilo, bencilo, dichos fenilo o bencilo opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de: halógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)-tio y alcoxi C₁-C₇;

- 20 - D es un tiofeno, opcionalmente sustituido con un número de sustituyentes que varía de 1 a 4, siendo dichos sustituyentes iguales o diferentes entre sí, y seleccionados de: halógeno, alquilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)-tio, alcoxi C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, ciano, nitro, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, isotiocianato, fenilo, cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado y heteroarilo.

Cuando no se especifique otra cosa, en todo el texto:

- el término "alquilo" significa una cadena hidrocarbonada saturada C₁-C₂₀ lineal o ramificada cuando sea posible;
- 25 - el término "alquenilo" significa una cadena hidrocarbonada mono- o poliinsaturada, preferiblemente monoinsaturada, C₂-C₂₀, lineal o ramificada;
- el término "cicloalquilo" significa un anillo monocíclico alifático, por ejemplo de 3 a 8 átomos de carbono, en particular de 4 a 6 átomos de carbono, y una estructura policíclica de 8 a 19 átomos de carbono; en donde el anillo o los anillos no contienen insaturaciones;
- 30 - el término "heterociclo saturado" significa un cicloalquilo como anteriormente en el que al menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo seleccionado de S, O, N; cuando el anillo es monocíclico, preferiblemente los heteroátomos no son más de 2;
- el término "heterociclo insaturado" significa un cicloalquilo como anteriormente que tiene uno o más dobles enlaces, con la condición de que la estructura no resulte de tipo aromático, en donde al menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo seleccionado de S, O, N;
- 35 - el término "halógeno" indica indiferentemente un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo, yodo;
- el término "haloalquilo" significa un alquilo de acuerdo con la definición anterior, en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por otros tantos átomos de halógeno; por ejemplo trifluorometilo, 1-bromo-n-butilo, pentacloroetilo;
- 40 - el término "arilo" significa un radical aromático monocíclico C₆, o un radical policíclico C₈-C₁₉ en el que al menos un anillo es aromático, que contiene exclusivamente átomos de carbono y átomos de hidrógeno;
- el término "heteroarilo" significa un arilo como anteriormente, excepto que el radical monocíclico es C₅-C₆, en el que al menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo seleccionado de S, O, N; preferiblemente los heteroátomos en el caso de radicales monocíclicos no son más de 2;
- 45 - el término "arilalquilo" significa un alquilo como anteriormente, preferiblemente C₁-C₇, conectado a un arilo como anteriormente, por ejemplo bencilo;
- el término "arilalquenilo" significa un alquenilo como anteriormente conectado a un arilo como anteriormente;
- 50 - por "compuesto que tiene afinidad hacia los receptores" se entiende un compuesto que tiene actividad agonista, o antagonista, o agonista parcial, o antagonista parcial, o agonista opuesta, o antagonista opuesta, o

agonista parcial opuesta in vivo hacia los receptores. El significado de tales términos es bien conocidos por el experto en la especialidad.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en los que:

- R es un grupo seleccionado de los siguientes:
- 5 - un alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, en el que el extremo de la cadena principal no conectado al átomo de hidrógeno tiene la terminación -CH₂-W, siendo W un grupo halógeno;
- arilo, arilalquilo o arilalquenilo no sustituido o que contiene de uno a cinco sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)-tio, alcoxi C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, ciano, nitro, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, heterociclo saturado o insaturado y fenilo;
- 10 - A es un grupo sustituyente amida de fórmula:
-C(O)-NH-T', en la que T' tiene los significados presentados para la fórmula (I), excluyendo las fórmulas (IA) y (IB);
- B es un grupo seleccionado de: alquilo C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; alquil(C₁-C₆)-tio; alcoxi C₁-C₆; hidroxialquilo C₁-C₆; hidroxialcoxi C₁-C₆; cianometilo y -CH₂-NR₆R₇; en donde: R₆ y R₇, iguales o diferentes, tienen los significados indicados anteriormente en la fórmula (I), excluyendo hidrógeno;
- 15 - D es un tiofeno, opcionalmente sustituido con un número de sustituyentes que varía de 1 a 4, siendo dichos sustituyentes iguales o diferentes entre sí, y seleccionados de los siguientes: halógeno, alquilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)-tio, alcoxi C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, ciano, nitro, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, isotiocianato, fenilo, cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado y heteroarilo.

Son aún más preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que:

- 20 - R es un grupo seleccionado de los siguientes:
- alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, en el que el extremo de la cadena principal no conectado al átomo de hidrógeno tiene la terminación -CH₂-W, siendo W un grupo halógeno;
- arilo, arilalquilo o arilalquenilo, no sustituido o que tiene de uno a cinco sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, alquil(C₁-C₃)-tio, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ y haloalcoxi C₁-C₃;
- 25 - A es un grupo sustituyente amida de fórmula:
- C(O) -NH-T', en la que T' tiene los siguientes significados:
- alquilo C₁-C₃;
- haloalquilo C₁-C₇;
- 30 - arilo, arilalquilo o arilalquenilo, que contiene opcionalmente un heteroátomo, seleccionado de N, S, O, no sustituido o que tiene de uno a cinco sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, dichos sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquil(C₁-C₃)-tio y alcoxi C₁-C₃;
- un grupo NR₁R₂, en el que R₁ y R₂ tienen los valores anteriores en la fórmula (I);
- un cicloalquilo C₃-C₁₅ no sustituido o sustituido con una o más cadenas alquílicas C₁-C₇, siendo dichas cadenas de una a cuatro para cicloalquilos C₅-C₁₅, siendo de una a tres para el cicloalquilo C₄, siendo de una a dos para el cicloalquilo C₃, siendo dichos grupos alquilo iguales o diferentes entre sí;
- 35 - B es un grupo seleccionado de: alquilo C₁-C₃; haloalquilo C₁-C₃; haloalcoxi C₁-C₃; alquil(C₁-C₃)-tio; alcoxi C₁-C₃; hidroxialquilo C₁-C₃; hidroxialcoxi C₁-C₃; -CH₂-NR₆R₇; en donde:
R₆ y R₇, iguales o diferentes, tienen los significados indicados en la fórmula (I), excluyendo hidrógeno;
- 40 - D es un tiofeno, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, que son iguales o diferentes entre sí, y seleccionados de los siguientes: halógeno, alquilo C₁-C₃, alquil(C₁-C₃)-tio, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ y haloalcoxi C₁-C₃.

Se usan preferiblemente los compuestos de fórmula (I) en los que A = -C(O)-NH-T' en donde T' es como anteriormente.

- 45 Ejemplos de dichos compuestos son los siguientes:

- N-piperidinil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-homopiperidinil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-pirrolidinil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 p-Metoxifenil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 5 p-Metoxifenil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbohidrazida;
 N-piperidinil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-homopiperidinil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-di clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-pirrolidinil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 p-Metoxifenil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 10 p-Metoxifenil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbohidrazida;
 N-piperidinil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-homopiperidinil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-pirrolidinil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 p-Metoxifenil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 15 p-Metoxifenil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbohidrazida;
 N-piperidinil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-homopiperidinil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-pirrolidinil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 p-Metoxifenil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 20 p-Metoxifenil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carbohidrazida;
 N-piperidinil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-homopiperidinil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-di clorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-pirrolidinil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 p-Metoxifenil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 25 p-Metoxifenil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carbohidrazida;
 N-piperidinil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-homopiperidinil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-di clorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-pirrolidinil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 p-Metoxifenil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 30 p-Metoxifenil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carbohidrazida.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, dependiendo de los sustituyentes, pueden contener uno o más centros quirales en su estructura.

Todos los diversos isómeros y las mezclas correspondientes se consideran incluidos en la presente invención. En los compuestos de fórmula (I) también pueden estar presentes isómeros cis-trans.

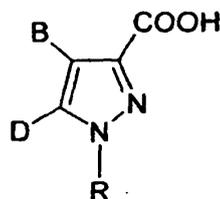
- 35 El Solicitante ha encontrado sorprendentemente e inesperadamente que los compuestos de fórmula (I) tienen afinidad para los receptores CB1 y/o CB2 cannabinoidérgicos.

Los hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables definidos anteriormente de los compuestos de fórmula (I), comprendiendo todos los diversos isómeros y las mezclas correspondientes, son un objetivo adicional de la presente invención. El significado de los términos "hidrato" y "solvato" es bien conocido para el experto en la

especialidad.

Un objetivo adicional de la presente invención es un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula general (I), que comprende:

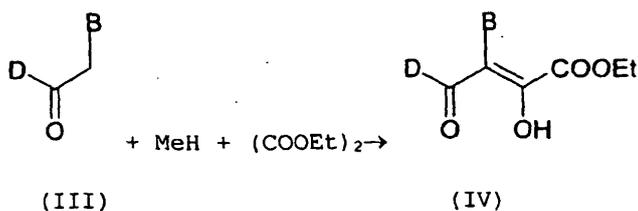
- 5 i. síntesis del ácido de la siguiente fórmula general (II), o de uno de sus derivados reactivos, seleccionados de haluros de acilo, anhídrido, anhídridos mixtos, imidazolidas, aductos de éster-amida, ésteres alquílicos C₁-C₄ lineales o ramificados cuando sea posible:



(II)

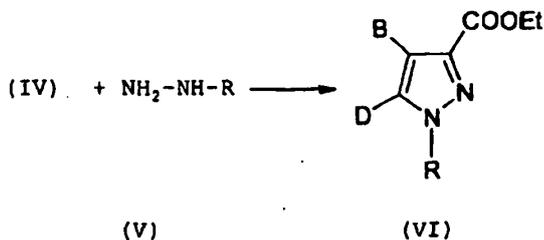
que comprende las siguientes etapas:

- 10 - obtención de α -hidroxi- γ -cetoésteres de fórmula (IV), en la que B y D son como se definen previamente, partiendo de un compuesto de fórmula (III) mediante la reacción con un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro sódico, y oxalato de dietilo en un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo DMF, trabajando a temperatura ambiente, o de cualquier modo entre 15°C y 30°C (condensación de Claisen):



en donde Me es un metal alcalino;

- 15 - reacción de los compuestos de fórmula (IV) con una hidrazina de fórmula (V) en la que R es como se define previamente, estando opcionalmente dicho compuesto (V) en la forma de un sal de hidrocloreto, en disolvente alcohólico o en ácido acético bajo reflujo, para obtener el compuesto de fórmula (VI), el éster etílico del ácido de fórmula (II):



- 20 - hidrólisis básica con hidróxidos alcalinos en solución hidroalcohólica del compuesto de fórmula (VI) bajo reflujo para obtener el ácido de fórmula general (II);

- opcionalmente, formación de un derivado reactivo del ácido de fórmula general (II), siendo dicho derivado como se define anteriormente;

- 25 ii) cuando en la fórmula general (I) A es $-(CH_2)_v-O-(CH_2)_v-R''$, en donde R'' se define como anteriormente, los compuestos correspondientes pueden prepararse partiendo del ácido de fórmula (II) o de uno de sus ésteres, por ejemplo el éster etílico, que se reduce en una primera etapa, al operar a temperatura ambiente, en un alcohol primario en un disolvente inerte (por ejemplo tetrahidrofurano), por ejemplo al usar un hidruro metálico orgánico, como hidruro de diisobutilaluminio, o hidruro de litio y aluminio; a continuación el alcohol primario obtenido se hace reaccionar a temperatura ambiente con un haluro de alquilo de fórmula $R''-(CH_2)_v-Hal$, en la que Hal = halógeno, en presencia de un hidruro alcalino, por ejemplo hidruro sódico, para obtener los compuestos mencionados anteriormente, en los que A es $(CH_2)_v-O-(CH_2)_v-R''$.
- 30

Cuando en la fórmula (I) A es $-C(O)-Z'$, siendo Z' como se define anteriormente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con uno de los siguientes métodos:

- 5 - al hacer reaccionar un éster del ácido de fórmula general (II), preferiblemente el éster metílico, con trialkilaluminio, preferiblemente $Al(CH_3)_3$, con una sal de hidrocloreto de una amina, siendo la amina una sal de hidrocloreto, preferiblemente $HN(OCH_3)CH_3 \cdot HCl$, en un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción, preferiblemente diclorometano, inicialmente a $0^\circ C$, y a continuación a temperatura ambiente hasta la desaparición del éster; a continuación al añadir a $0^\circ C$ a la mezcla de reacción $Z'MgBr$, en donde Z' es como anteriormente, y permitir reaccionar a temperatura ambiente hasta obtener el compuesto de fórmula (I) en la que R' es $-C(O)-Z'$;
- 10 - al hacer reaccionar el ácido de fórmula (II), o uno de sus derivados reactivos, con una sal metálica orgánica de fórmula $Z'' Me^+$ en la que Me^+ es preferiblemente un catión de metal alcalino, por ejemplo litio, en un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción, obteniendo el compuesto de fórmula (I) en la que R' es $-C(O)-Z'$.

Se usa preferiblemente el primero de los dos procedimientos anteriores.

Cuando en la fórmula general (I) A es $-CH(OH)-Z'$, en donde Z' es como anteriormente, la síntesis se lleva a cabo en dos etapas:

- 15 - preparación del compuesto de fórmula (I) en la que R' es $-C(O)-Z'$ al usar una de las dos reacciones presentadas anteriormente;
- reacción del compuesto de fórmula (I) en la que $R' = -C(O)-Z'$ con hidruro de litio y aluminio o borohidruro sódico a temperatura ambiente para dar el producto final de fórmula (I) en la que A es $-CH(OH)-Z'$.

20 Cuando en la fórmula general (I) A es $-C(O)-NH-T'$, en donde T' es como anteriormente, los compuestos se preparan mediante reacción en un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción del ácido de fórmula (II) en la forma de un derivado reactivo correspondiente como anteriormente, generalmente a temperatura ambiente, con un compuesto de fórmula general:



en la que T' tiene los significados definidos previamente.

25 Los compuestos de fórmula (III) y (VII) están disponibles en el mercado o se describen en las publicaciones de la especialidad.

Ejemplos preferidos de ácidos de fórmula (II) son los siguientes:

- Ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 30 Ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 35 Ácido 5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-cloro-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-cloro-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 40 5-(4-Bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 5-(4-Bromo-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 5-(4-Bromo-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 5-(4-Metil-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;

ES 2 368 567 T3

- 5-(4-Metil-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 5-(4-Metil-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-cloro-furan-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-cloro-furan-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 5 Ácido 5-(5-cloro-furan-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-bromo-furan-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-bromo-furan-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-bromo-furan-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-metil-furan-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 10 Ácido 5-(5-metil-furan-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-metil-furan-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-cloro-furan-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-cloro-furan-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-cloro-furan-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 15 Ácido 5-(4-bromo-furan-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-bromo-furan-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-bromo-furan-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-metil-furan-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-metil-furan-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 20 Ácido 5-(4-metil-furan-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 25 Ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 30 Ácido 5-(4-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-cloro-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-cloro-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 35 Ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-metil-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-metil-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;

- Ácido 5-(4-metil-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-cloro-furan-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-cloro-furan-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-cloro-furan-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 5 Ácido 5-(5-bromo-furan-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-bromo-furan-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-bromo-furan-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-metil-furan-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(5-metil-furan-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 10 Ácido 5-(5-metil-furan-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-cloro-furan-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-cloro-furan-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-cloro-furan-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-bromo-furan-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 15 Ácido 5-(4-bromo-furan-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-bromo-furan-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-metil-furan-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-metil-furan-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- Ácido 5-(4-metil-furan-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico.
- 20 Por sales farmacéuticamente aceptables, se entiende todas las sales obtenidas al tratar los compuestos de fórmula (I) con ácidos orgánicos o inorgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, pueden mencionarse hidrocloruros, sulfatos, fumaratos, oxalatos, citratos, hidrogenosulfatos, succinatos, paratoluenosulfonatos. Véase la publicación: "Remington, The Science and Practice of Pharmacy", vol. II, 1995, página 1457.
- 25 Un objetivo adicional de la presente invención está representado por las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula general (I), comprendiendo los isómeros y sus mezclas, los correspondientes hidratos o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables.
- Por composiciones farmacéuticas, se entiende preparaciones en las que los principios activos de fórmula (I), comprendiendo todos los diferentes isómeros y las correspondientes mezclas, o los correspondientes hidratos o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, se mezclan con excipientes, vehículos, colorantes, conservantes, saborizantes y otros aditivos cuyo uso es conocido en la especialidad farmacéutica.
- 30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por ruta oral, subcutánea, sublingual, intramuscular, intravenosa, tópica, transdérmica, rectal, oftálmica, intranasal. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden, por ejemplo, dispersiones, soluciones, emulsiones, microemulsiones, polvos, cápsulas, aerosol, supositorios, comprimidos, jarabes, elixir, cremas, geles, pomadas, emplastos.
- 35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden obtenerse de acuerdo con métodos conocidos de la técnica farmacéutica. Por ejemplo, dichas composiciones farmacéuticas pueden obtenerse de acuerdo con los procedimientos indicados en la Patente de EE. UU. 6.028.084.
- 40 Las composiciones farmacéuticas también pueden prepararse al usar los métodos y los aditivos indicados en la solicitud de patente US2003/0003145. En estas formulaciones puede usarse alquilsulfato sódico u otro tensioactivo comúnmente utilizado en la especialidad farmacéutica.
- Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas, utilizables para la administración oral de los compuestos de fórmula (I) o de los correspondientes hidratos o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, están formadas por: 0,5-20% en peso de un compuesto de fórmula (I), comprendiendo todos los diversos isómeros y las correspondientes mezclas, o de un hidrato o solvato o sal farmacéuticamente aceptable correspondiente; 0,05-0,5% en peso de
- 45

alquilsulfato sódico u otro tensioactivo; 2,5-10% en peso de un agente disgregante como por ejemplo celulosa, carboximetilcelulosa sódica u otros derivados de celulosa.

5 Los compuestos de fórmula (I), incluyendo los diversos isómeros y mezclas relacionadas, y los correspondientes hidratos o solvatos y sales farmacéuticamente aceptables y sus composiciones farmacéuticas de la presente invención tienen una alta afinidad in vitro para los receptores CB1 y/o CB2 cannabinoidérgicos. Véanse los Ejemplos. Más específicamente, los compuestos de la presente invención tienen un valor de K_i para los receptores CB1 y/o CB2 menor de 0,5 μM .

10 La presente invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I), incluyendo los diversos isómeros y las mezclas respectivas, los correspondientes hidratos o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, o las composiciones farmacéuticas que los contienen, para preparar productos para el tratamiento en mamíferos y en hombres de enfermedades en las que están implicados los receptores CB1 y/o CB2.

15 En particular, los compuestos de fórmula (I), comprendiendo los diversos isómeros y mezclas respectivas, o los correspondientes hidratos o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, o en la forma de las correspondientes composiciones farmacéuticas, que tienen afinidad hacia los receptores CB2, pueden usarse por lo tanto en el tratamiento de enfermedades en las que están implicados células del sistema inmunitario o trastornos inmunitarios, o en el tratamiento de otras patologías, como por ejemplo osteoporosis, isquemia renal y en el caso de estados inflamatorios.

20 Los compuestos de la presente invención, incluyendo los diversos isómeros y mezclas respectivas, y los correspondientes hidratos o solvatos y sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas respectivas, que tienen afinidad hacia los receptores CB2, también pueden usarse en caso de enfermedades relacionadas con trasplantes de órganos y terapias preventivas para el rechazo en el trasplante alogénico, en el tratamiento del rechazo de trasplantes también en pacientes que han recibido otras terapias inmunosupresoras, en el tratamiento y la profilaxis de GVHD (enfermedad del injerto contra el huésped), en el tratamiento de enfermedades como: lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, poliartritis reumatoide, anemia autoinmune hemolítica, enfermedad de Behcet, síndrome de Sjögren, espondiloartritis indiferenciada, artritis reactiva, dermatomiositis.

25 Además, los compuestos de fórmula (I), comprendiendo los diversos isómeros y mezclas respectivas o los correspondientes hidratos o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, o en la forma de las correspondientes composiciones farmacéuticas, que tienen afinidad hacia los receptores CB1, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades oculares, como glaucoma o hipertensión ocular, enfermedades pulmonares como asma y bronquitis crónica, alergias y reacciones alérgicas (por ejemplo rinitis alérgica, dermatitis de contacto, conjuntivitis alérgica), inflamaciones como por ejemplo artritis.

30 Los compuestos de fórmula (I), comprendiendo los diversos isómeros y mezclas respectivas y los correspondientes hidratos o solvatos y sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas respectivas, que tienen afinidad hacia los receptores CB1, también pueden usarse como analgésicos en el tratamiento del dolor, en casos de ansiedad, de problemas del estado de ánimo, estados de delirio, afecciones psicóticas en general, para la esquizofrenia, el tratamiento de la depresión, cuando se usan sustancias de abuso y/o adictivas (por ejemplo alcoholismo y tabaquismo).

35 Los compuestos de fórmula (I), comprendiendo los diversos isómeros y mezclas respectivas y los correspondientes hidratos o solvatos y sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas respectivas, que tienen afinidad hacia los receptores CB1, también pueden usarse para contrarrestar vómitos, náuseas, vértigo, especialmente en el caso de pacientes sometidos a quimioterapia, en el tratamiento de neuropatías, hemicrania, estrés, enfermedades que tienen un origen psicosomático, epilepsia, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, en caso de enfermedad cognitiva y pérdida de memoria, en el tratamiento de problemas relacionados con el apetito (obesidad, bulimia), en el tratamiento de patologías del tracto gastrointestinal y de la vejiga urinaria, de enfermedades cardiovasculares, en caso de problemas urinarios y de fertilidad, en el tratamiento de patologías neuroinflamatorias como por ejemplo esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis viral.

40 Entre los compuestos objeto de la presente invención, comprendiendo los diversos isómeros y mezclas respectivas y los correspondientes hidratos o solvatos y sales farmacéuticamente aceptables y sus composiciones farmacéuticas, los que tienen afinidad hacia los receptores CB1 al menos cinco veces, preferiblemente al menos diez veces, mayor que para los receptores CB2 se usan preferiblemente para el tratamiento de enfermedades en las que están implicados los receptores CB1.

45 Los compuestos de fórmula (I), comprendiendo los isómeros y las correspondientes mezclas, los correspondientes hidratos o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, o en la forma de las correspondientes composiciones farmacéuticas, que tienen una afinidad hacia los receptores CB2 al menos cinco veces, preferiblemente al menos diez veces, mayor que para los receptores CB1 se usan en cambio preferiblemente para el tratamiento de enfermedades en las que están implicados los receptores CB2.

55 El uso de los compuestos de fórmula (I), comprendiendo los diversos isómeros y sus mezclas, y los

correspondientes hidratos o solvatos y sales farmacéuticamente aceptables, y las composiciones farmacéuticas respectivas, para el tratamiento de las diferentes patologías en las que está implicada la modulación de los receptores CB1 y/o CB2 como anteriormente, puede realizarse al utilizar los métodos conocidos usados para dichos tratamientos.

- 5 En particular, la administración de los compuestos debe llevarse a cabo en una cantidad suficientemente eficaz para el tratamiento específico. Análogamente, las dosificaciones, la ruta de administración y la posología se establecerán dependiendo de la tipología de la enfermedad, de la gravedad de la patología, de las condiciones físicas y las características del paciente (por ejemplo edad, peso, respuesta al principio activo), de la farmacocinética y la toxicología de los compuestos de fórmula (I) seleccionados para el tratamiento específico.
- 10 El intervalo de dosificación diaria preferido es 0,01-100 mg de compuesto de fórmula (I) de la invención por kg de peso corporal de mamífero que ha de tratarse. En los hombres, el intervalo de dosificación diaria preferido es 0,1-1000 mg de compuesto por kg de peso corporal, aún más preferiblemente de 1 a 200 mg.

- 15 Un objetivo adicional de la presente invención es el uso de compuestos de fórmula (I), comprendiendo los isómeros y las correspondientes mezclas, o de los correspondientes hidratos o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, radiomarcados, y de las formulaciones farmacéuticas respectivas, para la identificación y el marcaje de receptores CB1 o CB2 cannabinoidérgicos en mamíferos o en hombres.

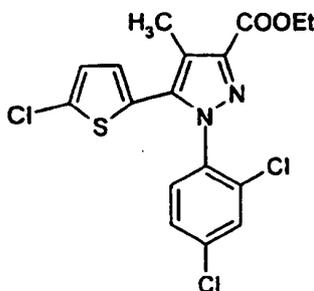
- 20 Por otra parte, los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo, comprendiendo los isómeros y las correspondientes mezclas, o los correspondientes hidratos o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, y las formulaciones farmacéuticas respectivas, pueden usarse para obtener ligandos, posiblemente detectables mediante métodos inmunoquímicos, que han de usarse en el aislamiento, la purificación y la caracterización de los receptores CB1 o CB2 y en las identificación de los sitios activos correspondientes.

Los siguientes Ejemplos se dan para entender mejor la presente invención y de ningún modo son limitativos de la misma.

EJEMPLOS

25 EJEMPLO 1.1

Preparación del éster etílico del Ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



1.1a) Preparación de 4-(5-cloro-tiofen-2-il)-3-metil-2,4-dioxi-butarato de etilo

- 30 A una solución de 5-cloro-2-propionil-tiofeno (5,72 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (10 ml) se añade hidruro sódico en dispersión en aceite mineral al 60% en peso (6,87 mmoles, 1,2 eq) a una temperatura de aproximadamente 10°C. Se deja bajo agitación a la temperatura indicada durante 10 minutos más. Finalmente, se añade oxalato de dietilo (6,87 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, a continuación se vierte en H₂O/hielo y se acidifica con HCl 1N. La solución acuosa se recupera y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua, a continuación se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retira mediante evaporación a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica mediante cromatografía de desarrollo rápido (éter oleoso/acetato de etilo 8/2 v/v sobre gel de sílice). El dicetoéster se aísla bajo la forma de un aceite amarillo (1,37, rendimiento 28,18%) mezclado con el producto de partida. Características analíticas del dicetoéster: R_f 0,392 (éter oleoso/acetato de etilo 8/2 sobre placas de gel de sílice); p. f. 25-26°C; IR (nujol) (λ = cm⁻¹) 1653 (C=O); 1731 (C=O); 1751 (C=O); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,31 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 1,48 (d, 3H, J = 7,2 Hz); 4,29 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 4,79 (q, 1H, J = 7,2 Hz); 7,02 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 7,60 (d, 1H, J = 4,2 Hz); Anál. calc. para C₁₁H₁₁ClO₄S: C, 48,09; H, 4,04; Cl, 12,90. Encontrado: C, 48,23; H, 4,13; Cl, 12,98.

1.1b) Síntesis del éster etílico del Ácido 5-(5-clorotiofen-2-il)-1-(2',4'-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

- 45 Una mezcla formada por el compuesto obtenido en la reacción previa (3,64 mmol, 1 eq) e hidrocloreuro de 2,4-diclorofenilhidrazina (4,00 mmol, 1,1 eq) en ácido acético (2 ml) se hizo reaccionar a la temperatura de reflujo durante 1,5 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y el pH se

neutralizó al añadir una solución de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrae a continuación con éter etílico, la fase etérea se lava con una solución saturada de NaHCO_3 , se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra al retirar el disolvente. Se obtuvo un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (éter oleoso/acetato de etilo 8/2 v/v) aislando finalmente el éster en la forma de un aceite rojo-naranja que tiende a solidificarse (0,83 g, rendimiento 54,97%). Rf 0,537 (éter oleoso/acetato de etilo 8/2, placas de gel de sílice); p. f.: 91-92 °C; IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1710 (C=O); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,42 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 2,42 (s, 3H); 4,44 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 6,67 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 6,82 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 7,34-7,36 (m, 2H); 7,46-7,47 (m, 1H); Anál. calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 49,12; H, 3,15; Cl, 25,58; N, 6,74. Encontrado: C, 49,54; H, 3,18; Cl, 25,76; N, 6,88.

EJEMPLO 1.2

10 Preparación del éster etílico del Ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico

1.2a) 4-(5-Cloro-tiofen-2-il)-3-etil-2,4-dioxibutirato de etilo

A una solución de 5-cloro-2-butil-tiofeno (5,72 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (10 ml) se añadió hidruro sódico en dispersión con aceite mineral al 60% (6,87 mmoles, 1,2 eq) a una temperatura de aproximadamente 10. Se deja bajo agitación a esta temperatura durante 10 min. más. Finalmente, se añade oxalato de dietilo (6,87 mmoles, 1,2 eq) y se hace reaccionar, bajo agitación, a temperatura ambiente durante 3 horas. Al final, la mezcla de reacción se vierte en H_2O /hielo y se acidifica con HCl 1N. La solución acuosa se extrae a continuación con AcOEt, la fase orgánica se recupera, se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evapora bajo presión reducida. Se obtiene un producto en bruto que se purifica mediante cromatografía de desarrollo rápido (éter oleoso/acetato de etilo 8/2) para dar una mezcla de un dicetoéster oleoso amarillo (0,26 g, rendimiento 15,8%) junto con el producto de partida. Características analíticas del dicetoéster: Rf 0,459 (éter oleoso/acetato de etilo 8/2); p. f. 28-29 °C; IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1652 (C=O); 1730 (C=O); 1773 (C=O); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,99 (t, 3H, J = 7,6 Hz); 1,31 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 1,91-2,16 (m, 2H); 4,28 (q, 2H, J = 7,2 Hz); 4,70 (t, 1H, J = 6,8 Hz); 7,02 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 7,61 (d, 1H, J = 4,2 Hz); Anál. calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClO}_4\text{S}$: C, 50,03; H, 4,55; Cl, 12,24. Encontrado: C, 49,91; H, 4,54; Cl, 12,28.

1.2b) Preparación del éster etílico del Ácido 5-(5-clorotiofen-2-il)-1-(2',4'-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico

Una mezcla formada por el compuesto aislado en la etapa previa (1,73 mmoles, 1 eq) e hidrocloreto de 2,4-diclorofenilhidrazina (1,90 mmol, 1,1 eq) en ácido acético (2 ml) se hizo reaccionar a la temperatura de reflujo durante 1,5 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en H_2O , se neutralizó con NaHCO_3 , y a continuación se extrajo con éter etílico. La fase etérea se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró bajo presión reducida. Se obtiene un producto en bruto del que mediante cromatografía de desarrollo rápido (éter oleoso/acetato de etilo 8/2) se aísla el éster en la forma de un sólido blanco-naranja (0,50 g, rendimiento 67,23%). Rf 0,609 (éter oleoso/acetato de etilo 8/2); p. f.: 91-92 °C; IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1712 (C=O); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,23 (t, 3H, J = 7,6 Hz); 1,42 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 2,84 (q, 2H, J = 7,4 Hz); 4,45 (q, 2H, J = 7,4 Hz); 6,57 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 6,81 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 7,34-7,36 (m, 2H); 7,46-7,47 (m, 1H); Anál. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 50,37; H, 3,53; Cl, 24,68; N, 6,50. Encontrado: C, 50,31; H, 3,52; Cl, 24,75; N, 6,52.

EJEMPLO 1.3

Preparación del éster etílico del Ácido 1-(5-cloropentil)-5-(5'-cloro-tiofen-2'-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se usó el mismo método presentado en el Ejemplo 1.2b para hacer reaccionar el dicetoéster preparado en el Ejemplo 1.1a con cloropentilhidrazina para formar el compuesto de pirazol-éster. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (éter oleoso/acetato de etilo 8/2) ha dado (rendimiento 15%) un aceite de color naranja. Rf = 0,23 (éter oleoso/acetato de etilo 8/2); p. f.: 63-64 °C/ 2,7 mm de Hg; IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1716 (COOEt); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,34-1,44 (m, 5H); 1,66-1,88 (m, 4H); 2,23 (s, 3H); 3,48 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 4,15 (t, 2H, J = 7,4 Hz); 4,42 (q, 2H, J = 7,2 Hz); 6,85 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 7,00 (d, 1H, J = 3,8 Hz); Anál. calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 51,20; H, 5,37; Cl, 18,89; N, 7,46; S, 8,54. Encontrado: C, 51,12; H, 5,37; Cl, 18,92; N, 7,49; S, 8,55.

45 EJEMPLO 2.1

Preparación del Ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

A una solución en metanol (9 ml) del éster (2 mmol, 1 eq) obtenido en el Ejemplo 1.1 se añadió una solución metanólica (7 ml) de KOH (4 mmol, 2 eq). Se deja bajo agitación bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se vierte a continuación en agua y hielo y se acidifica con HCl 1N. El precipitado que se forma se filtra bajo vacío. El sólido se lava a continuación con H_2O y se seca en un horno obteniendo 0,67 g (rendimiento 86,45%) del ácido esperado como un sólido blanco analíticamente puro. Rf 0,472 (cloroformo/metanol 9/1); p. f.: 215-216 °C; IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1686 (C=O); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,44 (s, 3H); 6,69 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 6,83 (s, 1H, J = 3,6 Hz); 7,34-7,40 (m, 3H, OH se intercambia por D_2O); 7,44-7,50 (m, 1H); Anál. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 46,47; H, 2,34; Cl, 27,44; N, 7,23. Encontrado: C, 46,54; H, 2,19; Cl, 27,28; N, 7,06.

EJEMPLO 2.2Preparación del Ácido 1-(5-cloropentil)-5-(5'-cloro-tiofen-2'-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

A una solución del éster tricíclico preparado en el Ejemplo 1.2c (2,00 mmol, 1 eq) en metanol (10 ml) se añadió KOH (4 mmol, 2 eq) solubilizado en metanol (7 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 8 horas. A continuación, se vertió en agua y hielo y se acidificó con HCl 1N. La solución se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se anhidrificó sobre Na₂SO₄ y a continuación el disolvente se retiró bajo presión reducida. El ácido esperado se obtuvo así (rendimiento 90%) como un aceite de color naranja. R_f = 0,47 (cloroformo/metanol 9/1); p. e.: 94-95°C/ 2,7 mm de Hg; IR 1693 (C=O); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,37-1,48 (m, 2H); 1,64-1,88 (m, 4H); 2,26 (s, 3H); 3,50 (t, 2H, J = 6,6 Hz); 4,15 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 6,87 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 7,01 (d, 1H, J = 4,0 Hz); Anál. calc. para C₁₄H₁₆Cl₂N₂O₂S: C, 48,42; H, 4,64; Cl, 20,42; N, 8,07; S, 9,23. Encontrado: C, 48,31; H, 4,63; Cl, 20,45; N, 8,09; S, 8,25.

EJEMPLO 2.3Preparación del Ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico

A una solución en metanol (5,5 ml) del éster preparado en el Ejemplo 1.2 (1,16 mmol, 1 eq) se añadió una solución de KOH (2,23 mmol, 2 eq) en metanol (4 ml). La mezcla de reacción se mantuvo bajo reflujo bajo agitación durante la noche. Al final, se vierte en agua y hielo y se acidifica con HCl 1N. El precipitado se filtra bajo vacío, se lava con H₂O y se seca en un horno obteniendo 0,40 g (rendimiento 85,84%) del ácido en la forma de un sólido blanco analíticamente puro. R_f 0,428 (cloroformo/metanol 9/1); p. f.: 207-208°C; IR (nujol) (λ = cm⁻¹) 1692 (C=O); 3434 (OH); ¹H-NMR (CDCl₃) δ ¹H-NMR (CDCl₃): 1,25 (t, 3H, J= 7. 4 Hz); 2,85 (q, 2H, J= 7. 4 Hz); 4,81 (s an., 1H, OH se intercambia por D₂O); 6,67 (d, 1H, J= 4,0 Hz); 6,82 (d, 1H, J= 4,0 Hz); 7,31-7,40 (m, 2H); 7,49 (s, 1H) ; Anál. calc. para C₁₆H₁₁Cl₃N₂O₂S: C, 47,93; H, 2,77; Cl, 26,41; N, 6,99. Encontrado: C, 47,84; H, 2,76; Cl, 26,48; N, 6,97.

EJEMPLO 3.1aPreparación del aducto de éster-amida del Ácido 5-(5-clorotiofen-2-il)-1-(2',4'-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

A una suspensión del ácido obtenido en el Ejemplo 2.1 (0,64 mmol, 1 eq) en diclorometano (1,3 ml) se añadieron HOBT (1-hidroxibenzotriazol, 0,77 mmol, 1,2 eq) y EDC (hidrocloruro de 1-(3-diaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0,77 mmol, 1,2 eq). La solución se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 30 min, y a continuación se usó como tal para preparar los compuestos descritos posteriormente en la presente memoria en los Ejemplos 3.1b-3.1g, sin aislar la amida que se formaba.

EJEMPLO 3.1bPreparación de N-piperidinil-5-(5-Cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

La solución que contenía el aducto de éster-amida preparado en el Ejemplo 3.1a se añadió, mediante goteo rápido, a una solución de 1-aminopiperidina (1,28 mmol, 2 eq) en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min.

Después de haber retirado el disolvente, el producto obtenido se trató con éter oleoso y se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (éter oleoso/acetato de etilo 8/2) obteniendo 0,16 g (rendimiento 55,17%) de carboxamida en la forma de un sólido blanco. R_f 0,25 (éter oleoso/acetato de etilo 8/2); p. f.: 125-126 °C; IR (nujol) (λ = cm⁻¹) 1662 (C=O); 3213 (NH); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,38-1,50 (m, 2H); 1,69-1,80 (m, 4H); 2,45 (s, 3H); 2,85 (t, 4H, J = 5,6 Hz); 6,65 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 6,81 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 7,30-7,36 (m, 2H, NH se intercambia por D₂O); 7,49-7,51 (m, 1H); 7,61 (s, 1H) ; ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 9,56 (CH₃); 23,33 (CH₂); 25,40 (2 x CH₂); 57,08 (2 x CH₂); 119,44 (C); 126,39 (CH); 127,79 (C); 127,97 (CH); 128,17 (CH); 130,22 (C); 130,32 (CH); 130,75 (CH); 130,84 (C); 133,73 (C); 135,62 (C); 136,54 (C); 144,28 (C) 159,70 (CO) ; Anál. calc. para C₂₀H₁₉Cl₃N₄OS: C, 51,13; H, 4,08; Cl, 22,64; N, 11,93. Encontrado: C, 51,24; H, 4,09; Cl, 22,58; N, 11,90.

EJEMPLO 3.1cPreparación de N-homopiperidinil-5-(5-Cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

La solución que contenía el aducto de éster-amida preparado en el Ejemplo 3.1a se añadió, mediante goteo rápido, a una solución de 1-amino-homo-piperidina (1,28 mmol, 2 eq) en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de haber retirado el disolvente, el producto obtenido se trató con éter oleoso y se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (éter oleoso/acetato de etilo 8/2) obteniendo 0,10 g (rendimiento 32,26%) de carboxamida en la forma de un sólido blanco. R_f 0,375 (éter oleoso/acetato de etilo 8/2); p. f.: 134-135 °C; IR (nujol) (λ = cm⁻¹) 1660 (C=O); 3289 (NH); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,60-1,80 (m, 8H) ; 2,46 (s, 3H) ; 3. 14 (t, 4H, J = 5,8 Hz); 6,65 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 6,81 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 7,32-7,35 (m, 2H); 7,49-7,51 (m, 1H); 8,02 (s an., 1H, NH se intercambia por D₂O); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 9,56 (CH₃); 26,30 (2 x CH₂); 26,94 (2 x CH₂); 58,33 (2 x CH₂); 119,31 (C); 126,37 (CH); 127,32 (C); 127,94 (CH); 128,13 (CH); 130,29 (CH);

130,72 (CH); 132,41 (C); 132,71 (C); 135,62 (C); 136,48 (C); 136,89 (C) 144,23 (C) 160,02 (CO) ; Anál. calc. para $C_{21}H_{21}Cl_3N_4OS$: C, 52,13; H, 4,37; Cl, 21,98; N, 11,58. Encontrado: C, 52,04; H, 4,35; Cl, 22,02; N, 11,61.

EJEMPLO 3.1d

Preparación de N-pirrolidinil-5-(5-Cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

5 La solución que contenía el aducto de éster-amida preparado en el Ejemplo 3.1a se añadió, mediante goteo rápido, a una solución de hidrocloreuro de 1-aminopirrolidina (1,28 mmol, 2 eq) y TEA (1,28 mmol, 2 eq) en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de haber retirado el disolvente, el producto obtenido se trató con éter oleoso y se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (éter oleoso/acetato de etilo 7/3) obteniendo 0,37 g (rendimiento 77,42%) de carboxamida como un sólido blanco. Rf 0,178 (éter oleoso/acetato de etilo 7/3); p. f.: 187-188°C; IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1664 (C=O); 3215 (NH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 1,82-1,95 (m, 4H); 2,46 (s, 3H); 2,94-3,05 (m, 4H); 6,65 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 6,81 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 7,33-7,36 (m, 2H); 7,49-7,51 (m, 1H); 7,58 (s an., 1H, NH se intercambia por D₂O) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃) δ 9,57 (CH₃); 22,21 (2 x CH₂); 54,41 (2 x CH₂); 119,32 (C); 126,38 (CH); 127,27 (C); 127,96 (CH); 128,15 (CH); 130,31 (CH); 130,72 (CH); 132,44 (C); 133,73 (C); 135,59 (C); 136,54 (C); 136,96 (C) 144,22 (C) 160,57 (CO); Anál. calc. para $C_{19}H_{17}Cl_3N_4OS$: C, 50,07; H, 3,76; Cl, 23,03; N, 12,29. Encontrado: C, 50,12; H, 3,77; Cl, 23,27; N, 12,31.

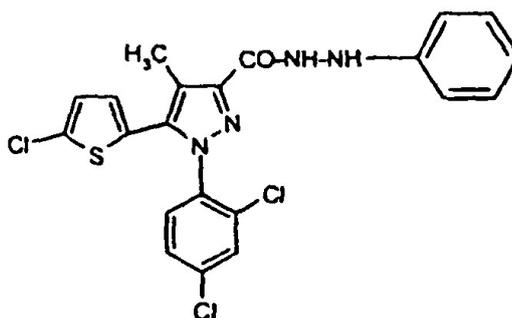
EJEMPLO 3.1e

Preparación de N-fenil-5-(5-Cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

20 La solución que contenía el aducto de éster-amida preparado en el Ejemplo 3.1a se añadió, mediante goteo rápido, a una solución de anilina (1,28 mmol, 2 eq) en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de haber retirado el disolvente, el producto obtenido se trató con éter oleoso y se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (éter oleoso/acetato de etilo 8/2) obteniendo 0,33 g (rendimiento 56,67%) de carboxamida en la forma de un sólido. Rf 0,661 (éter oleoso/acetato de etilo 8/2); p. f. 175-176°C; IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1676 (C=O); 3378 (NH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 2,52 (s, 3H); 6,69 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 6,83 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 7,11 (t, 1H, J = 7,4 Hz); 7,31-7,43 (m, 4H); 7,53 (s, 1H); 7,67 (d, 2H, J = 7,8 Hz); 8,74 (s an., 1H, NH se intercambia por D₂O); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃) δ 9,72 (CH₃); 119,45 (C); 119,72 (CH x 2); 124,07 (CH); 126,44 (CH); 127,10 (C); 128,01 (CH); 128,36 (CH); 128,97 (CH x 2); 130,36 (CH); 130,69 (CH); 132,63 (C); 133,76 (C); 135,53 (C); 136,67 (C); 137,48 (C); 137,76 (C); 144,74 (C); 160,24 (CO); Anál. calc. para $C_{21}H_{14}Cl_3N_3OS$: C, 54,50; H, 3,05; Cl, 22,98; N, 9,08; S, 6,93. Encontrado: C, 54,36; H, 2,98; Cl, 22,79; N, 8,95; S, 6,87.

EJEMPLO 3.1f

30 Preparación de N-Fenil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbohidrazida



35 La solución que contenía el aducto de éster-amida preparado en el Ejemplo 3.1a se añadió, mediante goteo rápido, a una solución de hidrocloreuro de fenilhidrazina (1,28 mmol, 2 eq) y TEA (1,28 mmol, 2 eq) en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de haber retirado el disolvente, el producto obtenido se trató con éter oleoso y se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (éter oleoso/acetato de etilo 8/2) obteniendo 0,38 g (rendimiento 62,10%) del producto esperado como un sólido amarillo. Rf 0,321 (éter oleoso/acetato de etilo 8/2); p. f.: 154-155°C; IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 3302 (NH); 3187 (NH); 1680 (CO); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 2,44 (s, 3H); 6,18 (d, 1H, NH se intercambia por D₂O); 6,68 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 6,83 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 6,90-6,98 (m, 3H); 7,20-7,30 (m, 2H); 7,37-7,38 (m, 2H); 7,53 (s, 1H); 8,56 (d, 1H, NH se intercambia por D₂O); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃) δ 9,49 (CH₃); 113,61 (CH x 2); 119,54 (C); 121,20 (CH); 126,46 (CH); 127,30 (C); 128,03 (CH); 128,32 (CH); 129,17 (CH x 2); 130,39 (CH); 130,63 (CH); 132,67 (C); 133,66 (C); 135,51 (C); 136,68 (C); 137,18 (C); 143,16 (C); 148,16 (C); 162,39 (CO); Anál. calc. para $C_{21}H_{15}Cl_3N_4OS$: C, 52,79; H, 3,16; Cl, 22,26; N, 11,73. Encontrado: C, 52,71; H, 3,16; Cl, 22,23; N, 11,75.

EJEMPLO 3.1gPreparación del aducto de éster-amida del Ácido 1-(5-cloro-pentil)-5-(5'-cloro-tiofen-2'-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

5 A una suspensión del ácido obtenido en el Ejemplo 2.2 (0,64 mmol, 1 eq) en diclorometano (1,3 ml) se añadieron HOBt (1-hidroxibenzotiazol 0,77 mmol, 1,2 eq) y EDC (0,77 mmol, 1,2 eq). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se usó como tal para preparar el compuesto descrito en el Ejemplo 3.1h.

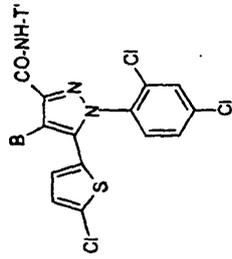
EJEMPLO 3.1hPreparación de N-Piperidinil-1-(5-cloropentil)-5-(5'-clorotiofen-2'-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

10 La solución del compuesto preparado en el Ejemplo 3.1g se añadió, mediante goteo rápido, a una solución de 1-aminopiperidina (1,28 mmol, 2 eq) en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de haber retirado el disolvente, el producto obtenido se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (éter oleoso/acetato de etilo 8/2) obteniendo un aceite amarillo que se trató con éter oleoso para obtener el producto esperado como un sólido blanco (23% de rendimiento). Rf 0,16 (éter oleoso/acetato de etilo 7/3); p. f.: 72-73 °C; IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1662 (C=O); 3217 (NH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,37-1,56 (m, 4H); 1,71-1,82 (m, 8H); 2,27 (s, 3H); 2,88 (t, 4H, J = 5,8 Hz); 3,51 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 4,06 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 6,81 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 6,98

15 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 7,59 (s, 1H, NH se intercambia por D_2O); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,26 (CH_3); 23,39 (CH_2); 23,78 (CH_2); 25,47 (2 x CH_2); 29,56 (CH_2); 31,85 (CH_2); 44,63 (CH_2); 49,78 (CH_2); 57,11 (2 x CH_2); 120,11 (C); 126,70 (CH); 127,78 (C); 129,02 (CH); 132,56 (C); 134,63 (C); 141,83 (C) 160,15 (CO); Anál. calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$: C, 53,14; H, 6,10; Cl, 16,51; N, 13,05; S, 7,47. Encontrado: C, 52,98; H, 6,08; Cl, 16,55; N, 13,08; S, 7,48.

20 Ejemplos de otros compuestos de fórmula (I) se describen en la Tabla 1. Los ácidos de partida usados eran los de los Ejemplos 2.1 y 2.2; las síntesis se llevaron a cabo análogamente a lo que se describe en los Ejemplos 3.1a-3.1h., al usar reaccionantes conocidos en la técnica anterior.

TABLA 1



(I)

Ej.	B	T'	Rendimiento (%)	p. f. (°C)	Fórmula Empírica	IR ($\lambda = \text{cm}^{-1}$)	$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm)
3.1i	CH ₃		78,26	58-62	C ₂₅ H ₂₆ Cl ₃ N ₃ O ₃	3423 (NH), 1676 (C=O);	0,82-0,94 (m, 2H); 1,07 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 1,45-1,62 (m, 1H); 1,82-2,04 (m, 4H); 2,21-2,43 (m, 2H); 2,47 (s, 3H); 3,26-3,57 (m, 2H); 6,65 (d, 1H, J= 3,6 Hz); 6,81 (d, 1H, J=3,4 Hz); 6,94 (t, 1H); 7,31-7,39 (m, 2H); 7,51 (s, 1H);
3.1l	*		57,85	152-153	C ₂₁ H ₂₁ Cl ₃ N ₄ O ₃	3162 (NH), 1650 (C=O);	1,25 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 1,35-1,51 (m, 2H); 1,65-1,83 (m, 4H); 2,77-2,97 (m, 6H); 6,64 (d, 1H, J=3,8 Hz); 6,80 (d, 1H, J=3,8 Hz); 7,32-7,39 (m, 2H); 7,50 (s, 1H); 7,62 (s an., 1H, NH se intercambia por D ₂ O);
3.1m	CH ₂ CH ₃		56,22	84-85	C ₂₂ H ₂₁ Cl ₃ N ₄ O ₃	3167 (NH), 1653 (C=O);	1,25 (t, 3H, J = 7,4 Hz); 1,54-1,83 (m, 8H); 2,87 (q, 2H, J = 7,6 Hz); 3,14 (t, 4H, J=4,8 Hz); 6,63 (d, 1H, J=4,0 Hz); 6,80 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 7,31-7,39 (m, 2H); 7,49 (s, 1H); 8,02 (s an., 1H, NH intercambia por D ₂ O);

Cont. Tabla 1-A

Ej.	B	T'	Rendimiento (%)	p. f. (°C)	Fórmula Empírica	IR ($\lambda = \text{cm}^{-1}$)	$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm)
3.1n	CH_2CH_3		63,83	134-135	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_5$	3233 (NH), 1667 (C=O)	1,25 (t, 3H, J = 7,6 Hz); 1,86-1,93 (m, 4H); 2,88 (q, 2H, J = 7,2 Hz); 2,95-3,05 (m, 4H); 6,64 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 6,80 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 7,33-7,35 (m, 2H); 7,49 (s, 1H); 7,59 (s an., 1H, NH se intercambia por D_2O);
3.1o	CH_2CH_3		54,62	194-195	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_5$	3381 (NH), 1675 (C=O);	1,29 (t, 3H, J = 7,4 Hz); 2,94 (q, 2H J = 7,6 Hz); 6,68 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 6,83 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 7,11 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 7,31-7,38 (m, 4H); 7,52 (s, 1H); 7,68 (d, 2H, J = 8 Hz); 8,77 (s an., 1H, NH se intercambia por D_2O);
3.1p	CH_2CH_3		60,98	58-62	$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_5$	3416 (NH), 3283 (NH), 1681 (C=O);	1,22 (t, 3H, J = 7,4 Hz); 2,85 (q, 2H J = 7,2 Hz); 6,20 (s an., 1H, NH interc. por D_2O); 6,66 (d, 1H, J=4,0 Hz); 6,82 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 6,90-6,97 (m, 3H); 7,20-7,28 (m, 2H); 7,36-7,37 (m, 2H); 7,52 (s, 1H); 8,56 (s an., 1H, NH se intercambia por D_2O);

Cont. Tabla 1-B

Ej.	B	T'	Rendimiento (%)	p. f. (°C)	Fórmula Empírica	IR ($\lambda = \text{cm}^{-1}$)	$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm)
3.1q	CH_3	$-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$	24	887-88	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{OS}$	3420 (NH), 1721 (C=O);	0,82-0,95 (m, 3H); 1,26-1,39 (m, 4H); 1,51-1,63 (m, 2H); 2,47 (s, 3H); 3,40 (q, 2H, J = 6,6 Hz); 6,66 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 6,81 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 6,93 (s an., 1H, NH se intercambia por D_2O); 7,32-7,37 (m, 2H); 7,48-7,53 (m, 1H);
3.1r	CH_2CH_3		78,36	52-54	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{OS}$	3424 (NH), 1681 (C=O);	0,87 (s, 1H); 0,92 (s, 1H); 1,07 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,51-1,62 (m, 1H), 1,82-2,02 (m, 4H); 2,22-2,40 (m, 2H); 2,89 (q, 2H); 3,31-3,54 (m, 2H); 6,64 (d, 1H, J=3,8 Hz); 6,80 (d, 1H, J = 3,4 Hz); 6,95 (t, 1H, NH se intercambia por D_2O); 7,32-7,35 (m, 2H); 7,51 (s, 1H)

EJEMPLO 4Afinidad hacia los receptores CB1 y CB2 cannabinoidérgicos

La afinidad de los compuestos de la presente invención hacia los receptores CB1 y CB2 cannabinoidérgicos se evaluó in vitro a través de estudios de unión radiorreceptoriales al utilizar el método presentado posteriormente.

5 La técnica de unión receptoral permite en efecto establecer si y con qué afinidad y especificidad un compuesto determinado se une a un receptor particular. Para evaluar la afinidad de un compuesto determinado hacia un receptor particular, se usa una preparación particular del tejido en el que están presentes los receptores y el compuesto probado se hace competir con otro compuesto, tratado a fin de hacerlo radiactivo y del que se conoce la afinidad para el receptor. La capacidad del compuesto probado para retirar el compuesto radiactivo da un índice de la afinidad con la que el compuesto se une a ese receptor determinado. La lectura de la radiactividad presente en el complejo receptor-compuesto permite además calcular precisamente la cantidad de compuesto unida al receptor. Por lo tanto, mediante este método es posible identificar rápidamente la afinidad de un nuevo compuesto hacia un receptor específico y así hacer predicciones sobre su actividad farmacológica. Al repetir el mismo esquema experimental, es posible evaluar la afinidad del compuesto hacia otros tipos de receptores y así establecer el grado de especificidad.

15 La técnica de unión receptoral, además de usarse para el rastreo de nuevas moléculas que tienen una actividad farmacológica, puede dar información útil sobre posibles cambios a un nivel receptorial correlacionados, por ejemplo, con una exposición prolongada a fármacos y/o patologías particulares. De hecho, en estas situaciones, pueden apuntarse cambios en la cantidad de los receptores presentes o cambios estructurales que alteran la afinidad hacia agonistas o antagonistas y por consiguiente influyen en la función normal de los propios receptores.

20 La experimentación se llevó a cabo de acuerdo con las pautas de la Comunidad Europea para la experimentación con animales (EEC No. 86/609), al emplear animales (ratas) de laboratorio alojadas en grupos de veinte por jaula, bajo condiciones de enjaulado estándar (temperatura $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, humedad relativa 60%, iluminación artificial con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas). Alimento y agua estaban disponibles ad libitum.

25 El procedimiento usado, basado en el empleo del compuesto ^3H -CP-55.940 (New England Nuclear, Boston, MA, EE. UU. de A), implica la utilización de cerebro de rata como tejido biológico para la evaluación de la afinidad hacia los receptores CB1 y de bazo de rata para la determinación de la afinidad hacia los receptores CB2.

Los animales fueron sacrificados mediante dislocación cervical, el cerebro en conjunto (cerebelo excluido) y el bazo se diseccionaron rápidamente y se mantuvieron en hielo.

30 El tejido se homogeneizó en 15 volúmenes (peso/volumen) de tampón de TME (Tris 50 mM, EDTA 1 mM y MgCl_2 3 mM, pH 7,4) mediante un Ultra-Turrax y se centrifugó durante 10 minutos a $1086 \times g$ en una centrífuga enfriada a 4°C . El sobrenadante resultante se centrifugó a $45.000 \times g$ durante 30 min a 4°C al usar un rotor Beckman SW41 y la pella final se resuspendió en 50 volúmenes de TME.

35 Las membranas obtenidas (50-80 μg de proteínas) se incubaron en presencia de di^3H -CP55.940 1 nM durante 1 h a 30°C en un volumen final de 0,5 ml de tampón de TME que contiene 5 mg/ml de albúmina de suero bovino (BSA). La unión no específica se midió en presencia de CP55.940 a la concentración 1 μM . Todos los experimentos se llevaron a cabo en tubos de ensayo de polipropileno pretratados con Sigma-Cote (Sigma Chemical Co. Ltd., Poole, Reino Unido) para reducir la unión no específica.

40 Para la construcción de las curvas de inhibición competitiva, se usaron ocho concentraciones diferentes de cada compuesto. Como compuestos de referencia, se utilizaron SR141716A para los receptores CB1 y SR144528 para los receptores CB2.

45 La incubación se interrumpió mediante la adición de tampón de TME que contiene 5 mg/ml de BSA y filtración bajo vacío a través de filtros Whatman GFC pretratados con 0,5% de polietilamina (PEI) y usando un aparato de filtración (Brandell, Gaithersburg, MD, EE. UU. de A). Los filtros se lavaron 3 veces con 5 ml de tampón de Tris HCl (pH 7,4, 4°C) que contiene 1 mg/ml de BSA y se colocaron individualmente en viales de plástico que contenían 4 ml de líquido de centelleo (Ultima Gold MV, Packard).

La radiactividad presente en los filtros se midió mediante un espectrofotómetro de centelleo (Tricarb 2100, Packard, Meriden, EE. UU. de A.).

50 La determinación de proteína se llevó a cabo mediante el método de Bradford al usar el protocolo y los reaccionantes suministrados por Bio-Rad (Milán, Italia).

Los experimentos se llevaron a cabo por triplicado y los resultados se confirmaron en cinco experimentos independientes.

La afinidad de los compuestos hacia los receptores CB1 y CB2 se expresaron en términos de K_i .

La Tabla 4 muestra los valores de K_i obtenidos con los compuestos de la presente invención, examinados en la prueba in vitro. La afinidad de los compuestos de la presente invención se compara con la que se refiere a los compuestos de referencia SR144528 y SR141716A (Rimonobant®).

5 La Tabla muestra que los compuestos de la presente invención tienen actividad sobre los receptores CB1 y/o CB2 comparable con la de los compuestos de la técnica anterior activos sobre dichos receptores.

EJEMPLO 5

Pruebas de hipotermia in vivo

Según se menciona, los compuestos que tienen actividad cannabimimética muestran in vivo los siguientes efectos: hipoactividad, hipotermia, analgesia y catalepsia (B. R. Martin et ál., *Pharmacol. Biochem. Behav.*; 1991, 40, 471-478; P. B. Smith et ál.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 1994, 270, 219-227). Para poder ejercer la función de termorregulación, los compuestos que tienen actividad hacia los receptores cannabinoidérgicos deben ser capaces de pasar la barrera hemato-encefálica, estando localizado el sitio central de dichos receptores que regulan la temperatura en el núcleo frontal preóptico del hipotálamo (S.M. Rawls et ál.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 2002, 303, 395-402). Después de los tratamientos con compuestos agonistas de CB1 capaces de pasar la barrera hemato-encefálica, la actividad cannabimimética se apuntaba mediante el registro de una reducción de la temperatura corporal. En el caso de compuestos antagonistas de CB1 capaces de pasar la barrera hemato-encefálica, el tratamiento con dichos compuestos no implica ninguna variación de la temperatura corporal, sin embargo, implica una actividad antagonista hacia agonistas de CB1 de referencia como WIN 55.212-2, contrastando así con la hipotermia inducida por los últimos.

20 Para evaluar la actividad in vivo de los compuestos de fórmula general (I), por lo tanto, se llevaron a cabo pruebas para evaluar la hipotermia inducida como resultado de tratamientos llevados a cabo con dichos compuestos. Las pruebas se llevaron a cabo en el animal experimental (rata) de acuerdo con las indicaciones de trabajo de M. Rinaldi-Carmona et ál. en *FEBS Letters*; 1994, 350, 240-244. La temperatura rectal en la rata se determinó mediante un termómetro electrónico insertado a una profundidad de 2 mm. Las medidas se llevaron a cabo sobre ratas aclimatadas durante una hora. La temperatura rectal de determinó antes y después (de 30 a 120 minutos) de la administración i. p. del compuesto que ha de probarse.

30 Cuando no se apuntaba reducción de temperatura después de la administración del compuesto que ha de probarse, se evaluaba la actividad antagonista del mismo hacia un compuesto agonista de CB1 de referencia como WIN 55.212-2. Con este propósito, se llevaron a cabo medidas de la temperatura rectal durante la administración i. p. del compuesto que ha de probarse 30 minutos antes de la administración de WIN 55.212-2. Los compuestos capaces de pasar la barrera hemato-encefálica y antagonizar la actividad agonista para CB1 de WIN 55.212-2 son en efecto capaces de contrarrestar la reducción de temperatura inducida por el agonista de referencia.

Cada prueba se repitió sobre diez animales; los resultados presentados son el promedio de los resultados obtenidos con los diez animales.

35 Los Ejemplos presentados posteriormente en la presente memoria muestran que los compuestos de la invención (I) (Ejemplos 5.1 y 5.2), que tienen afinidad hacia los receptores CB1 como se ha mostrado en las pruebas in vitro de los Ejemplos 4, son capaces de pasar la barrera hemato-encefálica. En particular, los compuestos de fórmula (I) de los Ejemplos 5.1 y 5.2, que no tienen como tales ningún efecto sobre la temperatura corporal, pero que son capaces de contrarrestar la reducción de temperatura inducida por WIN 55.212-2, son antagonistas de CB1.

EJEMPLO 5.1

La prueba se llevó a cabo con el compuesto del Ejemplo 3.1c. Se usaron muestras acuosas en las que el compuesto del Ejemplo 3.1c estaba dispersado en agua con tres gotas de Tween 80. Siguiendo el procedimiento anterior, se llevaron a cabo tratamientos con dosis (mg de compuesto/kg de peso corporal), respectivamente, de 0,1; 0,5; 1,0; 3,0; 6,0.

45 En ninguno de los casos examinados había una reducción de la temperatura corporal en las ratas tratadas con respecto a la administración de solución fisiológica (38°C).

En el caso de la evaluación de la actividad antagonista hacia WIN 55.212-2 (3 mg de compuesto/kg de peso corporal), se apuntaron en cambio variaciones sustanciales de la temperatura corporal con respecto al tratamiento sólo con el WIN 55.212-2. En particular, el compuesto del Ejemplo 3.1b era capaz de antagonizar el efecto de WIN 55.212-2 (agonista de CB1), contrarrestando el efecto de la reducción de la temperatura corporal inducido por la administración de agonista de CB1.

El compuesto del Ejemplo 3.1b es así capaz de pasar la barrera hemato-encefálica y muestra un comportamiento antagonista de CB1.

Las temperaturas detectadas durante el experimento, desde el tiempo cero (administración i. p. del agonista de CB1

WIN 55.212-2) hasta 120 min se presentan en la Tabla 5.

EJEMPLO 5.2

Se repitió el Ejemplo 5.1, pero con el compuesto del Ejemplo 3.1d en lugar de aquel del Ejemplo 3.1b.

5 Como en el caso del compuesto del Ejemplo 3.1b, tampoco el compuesto del Ejemplo 3.1d provoca como tal ningún efecto sobre la temperatura corporal. Dicho compuesto es capaz de pasar la barrera hemato-encefálica antagonizando el efecto del agonista de CB1 WIN 55.212-2.

10 Con ninguna de las dosis empleadas se apreciaba en efecto una reducción de la temperatura corporal en las ratas tratadas. En el caso de la evaluación de la actividad antagonista hacia WIN 55.212-2 (3 mg de compuesto/kg de peso corporal), se apuntaron en cambio variaciones sustanciales de la temperatura corporal con respecto al tratamiento sólo con el WIN 55.212-2. En particular, el compuesto del Ejemplo 3.1d era capaz de antagonizar el efecto de WIN 55.212-2 (agonista de CB1), contrarrestando el efecto de la reducción de la temperatura corporal inducido por la administración de agonista de CB1.

Las temperaturas detectadas durante el experimento, desde el tiempo cero (administración i. p. del agonista de CB1 WIN 55.212-2) hasta 120 min., se presentan en la Tabla 6.

15 EJEMPLO 6

Pruebas de movilidad intestinal

20 Para evaluar adicionalmente la actividad in vivo de los compuestos (I) objeto de la presente invención, se llevaron a cabo pruebas funcionales para evaluar el efecto de dicho compuestos sobre la movilidad intestinal de la rata. En efecto, se mostraba la implicación de los receptores CB1 cannabinoidérgicos en la regulación de la movilidad intestinal en rata (R. G. Pertwee et ál.; *Br. J. Pharmacol.*; 1996, 118, 2199-2205). En particular, los agonistas de receptores CB1 disminuyen la movilidad gastrointestinal; compuestos antagonistas de los mismos receptores tienen en cambio un efecto procinético sobre el tránsito gastrointestinal (G. Colombo et ál.; *Eur. J. Pharmacol.*; 1998, 344, 67-69; M. A. Casu et ál.; *Eur. J. Pharmacol.*; 2003, 459, 97-105).

25 La evaluación de la constipación o el efecto procinético de los compuestos se llevó a cabo mediante el método de la Prueba del Tránsito del Intestino Superior basándose en el procedimiento definido y ratificado por Y. Nagakura et ál.; *Eur. J. Pharmacol.*; 1996, 311, 67-72. El método, que permite medir la movilidad del estómago y del primer tracto intestinal (intestino delgado), implica:

- la administración del compuesto que ha de probarse mediante una ruta i. p.;
- la administración de rojo carmín (marcador no directamente absorbible desde el estómago) mediante la ruta intragástrica a través de una sonda metálica, después de 20 minutos desde la administración del compuesto que ha de probarse;
- el sacrificio de la rata mediante dislocación cervical después de un tiempo prefijado (30 minutos) partiendo del momento de la administración;
- el explante intestinal desde el píloro a la válvula ileocecal;
- 35 - la determinación de la parte intestinal cruzada por el marcador;
- el procesamiento de datos para determinar el porcentaje de parte cruzada con respecto a la longitud total del intestino delgado.

40 Con respecto al control (solución fisiológica o vehículo en el que los compuestos que han de probarse se solubilizaban o dispersaban), la administración de compuestos agonistas de CB1 implica una reducción del porcentaje de tránsito intestinal; un efecto opuesto se aprecia en el caso de compuestos antagonistas. Por lo tanto, los últimos eran capaces de cancelar el efecto de constipación de compuestos agonistas de CB1.

Cada prueba se repitió sobre diez animales; los resultados presentados en los Ejemplos son el promedio de los resultados obtenidos con diez animales.

45 Los Ejemplos presentados posteriormente en la presente memoria muestran que los compuestos de la invención (I) son activos sobre el tracto gastrointestinal. En particular, los compuestos de los Ejemplos 3.1b y 3.1d incrementan la velocidad del tránsito intestinal y son capaces de antagonizar el efecto de un agonista de CB1 como el compuesto WIN 55.212-2, implicando un efecto procinético sobre el tracto gastrointestinal.

EJEMPLO 6.1

La prueba se llevó a cabo con el compuesto del Ejemplo 3.1b; en particular, se usaron muestras acuosas en las que

5 el compuesto 3.1b estaba dispersado en agua con tres gotas de Tween 80. De acuerdo con el procedimiento anterior, con tratamientos respectivamente iguales a 0,5 y 1,0 mg de compuesto/kg de peso corporal, el marcador ha recorrido de promedio una porción intestinal igual a, respectivamente, 1,57 y 1,76 veces la longitud recorrida por el marcador en el intestino después de la administración de una solución fisiológica que contiene la misma cantidad de Tween 80.

10 El efecto procinético del compuesto del Ejemplo 3.1b se evaluó además hacia la acción de constipación del compuesto agonista de CB1 WIN 55.212-2. El tratamiento de ratas con muestras acuosas de WIN 55.212-2 con concentraciones iguales a 0,5 mg de compuesto/kg de peso corporal ha implicado una cobertura del tracto intestinal por el marcador igual a 0,16 veces la longitud recorrida por el marcador en el intestino después de la administración de una solución fisiológica que contiene la misma cantidad indicada anteriormente de Tween 80. En el caso de un tratamiento similar con WIN 55.212-2 precedido por la administración de una muestra acuosa del compuesto del Ejemplo 3.1b con una concentración igual a 1,0 mg de compuesto/kg de peso corporal, el marcador ha recorrido en cambio, de promedio, la misma longitud recorrida en el intestino después de la administración de una solución fisiológica que contiene la misma cantidad de Tween 80. Por lo tanto, el compuesto del Ejemplo 3.1b, bajo las condiciones anteriores, era capaz de antagonizar el efecto de constipación del agonista de CB1 WIN 55.212-2.

EJEMPLO 6.2

20 Se repitió el Ejemplo 6.1 pero al usar el compuesto de fórmula (I) del Ejemplo 3.1d en lugar del compuesto del Ejemplo 3.1b. Con tratamientos respectivamente iguales a 0,5 y 1,0 mg de compuesto/kg de peso corporal, el marcador ha recorrido de promedio una porción intestinal respectivamente igual a 1,61 y a 1,74 veces la longitud recorrida por el marcador en el intestino después de la administración de una solución fisiológica que contiene la misma cantidad de Tween 80.

25 En este caso, se evaluó el efecto procinético del compuesto del Ejemplo 3.1d hacia la acción de constipación del compuesto agonista de CB1 WIN 55.212-2. El tratamiento de ratas con muestras acuosas de WIN 55.212-2 con concentraciones iguales a 0,5 mg de compuesto/kg de peso corporal, ha implicado una cobertura del tránsito intestinal por el marcador igual a 0,16 veces la longitud cubierta por el marcador en el intestino después de la administración de una solución fisiológica que contiene la misma cantidad indicada anteriormente de Tween 80. En caso de un tratamiento similar con WIN 55.212-2 precedido por la administración de una muestra acuosa del compuesto del Ejemplo 3.1d con una concentración igual a 0,5 mg de compuesto/kg de peso corporal, el marcador ha recorrido en cambio de media la misma longitud recorrida en el intestino después de la administración de una solución fisiológica que contiene la misma cantidad de Tween 80. El compuesto del Ejemplo 3.1d era así capaz, bajo las condiciones anteriores, de antagonizar el efecto de constipación del agonista de CB1 WIN 55.212-2.

TABLA 4

Ejemplo 4: actividad in vitro de los compuestos de la invención sobre los receptores CB1 y CB2, en comparación con la de los compuestos de referencia SR144528 y SR141716A		
Compuesto (Ej.)	CB1 (cerebro) Ki (nM)	CB2 (bazo) Ki (nM)
3.1b	35,0±2,5	476,0±3,0
3.1c	21,0±1,0	270,0±5,0
3.1d	63,0±7,2	699,0±21,0
SR144528 (comp)	70±10	0,28±0,04
SR141716A (comp)	1,8±0,075	514±30

TABLA 5

Ejemplo Farmacológico 5.1: tendencia de la temperatura corporal después de la administración en rata (10 animales) de WIN 55.212-2 como tal o en combinación con el compuesto del Ejemplo 3.1b en las dosis indicadas en la Tabla. La temperatura corporal media de los animales después de la administración de una solución fisiológica es 38°C.

Tiempo desde la administración de WIN 55.212-2 (minutos)	Temperatura corporal (°C)					
	WIN 55.212-2 (3 mg/kg)	WIN 55.212-2 (3 mg/kg) + compuesto Ej. 3.1b (conc. en mg/kg)				
		0,1	0,5	1,0	3,0	6,0
0	37,9	38,5	38,1	38,3	38,4	38,6
15	35,6	35,1	35,8	36,1	36,1	37,7
30	33,8	33,8	34,5	35,7	35,7	37,9
60	34,5	35,3	35,7	36,8	36,8	37,9
90	35,8	36,9	36,7	37,8	37,8	38,2
120	36,8	37,3	37,3	37,9	37,9	37,9

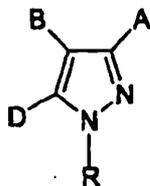
TABLA 6

Ejemplo Farmacológico 5.2: tendencia de la temperatura corporal después de la administración en rata (10 animales) de WIN 55.212-2 como tal o en combinación con el compuesto del Ejemplo 3.1d en las dosis indicadas en la Tabla. La temperatura corporal después de la administración de una solución fisiológica es 38°C.

Tiempo después de la administración de WIN 55,212-2 (minutos)	Temperatura corporal (°C)					
	WIN 55,212-2 (3 mg/kg)	WIN 55,212-2 (3 mg/kg) + compuesto Ej. 3.1d (conc. en mg/kg)				
		0,1	0,5	1,0	3,0	6,0
0	37,9	38,1	38,1	37,9	38,4	37,8
15	35,6	35,3	35,7	36,5	37,0	36,9
30	33,8	33,8	34,4	34,7	36,8	36,9
60	34,5	35,6	35,0	35,8	37,3	37,2
90	35,8	36,5	36,3	36,7	37,7	37,8
120	36,8	37,2	37,2	37,1	37,6	37,9

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I), que tiene afinidad para los receptores CB1 y/o CB2 cannabinoidérgicos:



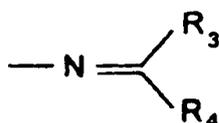
(I)

en el que:

- 5 - R es un grupo seleccionado de los siguientes:
- alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, en el que el extremo de la cadena principal no conectado al átomo de nitrógeno tiene la terminación -CH₂-W, siendo W un grupo seleccionado de hidrógeno, halógeno, isotiocianato, CN, OH, OCH₃, NH₂ -CH=CH₂;
 - arilo, arilalquilo o arilalquenilo, no sustituidos o que tienen de uno a cinco sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)-tio, alcoxi C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, ciano, nitro, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, heterociclo saturado o insaturado y fenilo;
- 10 - A es un grupo seleccionado de los siguientes:
- un grupo éter de fórmula: -(CH₂)_v-O-(CH₂)_v-R",

en la que:

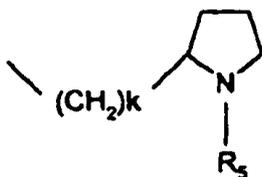
- 15 - v es un número entero igual a 1 o 2;
- R" es un heterociclo saturado o insaturado, o un cicloalquilo C₃-C₁₅, o un arilo, o un heteroarilo;
 - un grupo cetónico de fórmula -C(O)-Z', siendo Z' un alquilo C₁-C₈ o un cicloalquilo C₃-C₁₅, un heterociclo saturado o insaturado, o un arilo, o un heteroarilo;
- 20 - un sustituyente que tiene una función hidroxilo de fórmula -CH(OH)-Z', en la que Z' es como se define anteriormente;
- un sustituyente amídico de fórmula -C(O)-NH-T', siendo T' un grupo seleccionado de:
 - alquilo C₁-C₈;
 - haloalquilo C₁-C₇;
 - arilo, arilalquilo o arilalquenilo, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre S, N, O, no sustituido o que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes, dichos sustituyentes iguales o diferentes entre sí, seleccionado de halógeno, alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)-tio y alcoxi C₁-C₇;
 - un cicloalquilo C₃-C₁₅ no sustituido o sustituido con una o más cadenas alquílicas C₁-C₇, siendo dichas cadenas de una a cuatro para cicloalquilos C₅-C₁₅, siendo de una a tres para el cicloalquilo C₄, siendo de una a dos para el cicloalquilo C₃; siendo los grupos alquilo iguales o diferentes entre sí;
- 30 - un grupo que tiene la fórmula:



(IA)

en la que R₃ y R₄, iguales o diferentes entre sí, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₃, con la condición de que R₃ y R₄ no sean ambos hidrógeno;

- un grupo que tiene la fórmula:



en la que R_5 representa un alquilo C_1-C_3 y k es un número entero entre 1 y 3;

- un grupo NR_1R_2 , en el que R_1 y R_2 , iguales o diferentes, tienen los siguientes significados:

5 - hidrógeno;

- alquilo C_1-C_7 ;

10 - arilo, arilalquilo o arilalquenilo no sustituido o que tiene opcionalmente en los anillos aromáticos de uno a cuatro sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_7 , haloalquilo C_1-C_7 , haloalcoxi C_1-C_7 , alquil(C_1-C_7)-tio y alcoxi C_1-C_7 , en donde en los sustituyentes previos que comprenden cadenas alifáticas C_1-C_7 , se usan preferiblemente cadenas C_1-C_3 ;

15 o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que están conectados forman un heterociclo saturado o insaturado de 5 a 10 átomos, no sustituido o que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de alquilo C_1-C_7 , fenilo, bencilo, dichos fenilo o bencilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de: halógeno, alquilo C_1-C_7 , haloalquilo C_1-C_7 , haloalcoxi C_1-C_7 , alquil(C_1-C_7)-tio y alcoxi C_1-C_7 ;

- B es un grupo seleccionado de: halógeno; hidrógeno; alquilo C_1-C_4 ; haloalquilo C_1-C_6 ; haloalcoxi C_1-C_6 ; alquil(C_1-C_6)-tio; alcoxi C_1-C_6 ; hidroxialquilo C_1-C_6 ; hidroxialcoxi C_1-C_6 ; cianometilo; alquil(C_1-C_6)-sulfonilo; alquil(C_1-C_6)-sulfinilo y $-CH_2-NR_6R_7$; en donde:

R_6 y R_7 , iguales o diferentes, representan cada uno separadamente:

20 - hidrógeno;

- alquilo C_1-C_7 ;

- arilo, arilalquilo o arilalquenilo, que contienen opcionalmente un heteroátomo seleccionado de S, N, O, no sustituido o que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes, dichos sustituyentes iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_7 , haloalquilo C_1-C_7 , haloalcoxi C_1-C_7 , alquil(C_1-C_7)-tio y alcoxi C_1-C_7 ;

25 o R_6 y R_7 junto con el átomo de nitrógeno al que están conectados forman un heterociclo saturado o insaturado de 5 a 10 átomos de carbono, no sustituido o que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de alquilo C_1-C_7 , fenilo, bencilo, dichos fenilo o bencilo opcionalmente sustituidos con uno a cinco grupos, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de: halógeno, alquilo C_1-C_7 , haloalquilo C_1-C_7 , haloalcoxi C_1-C_7 , alquil(C_1-C_7)-tio y alcoxi C_1-C_7 ;

30 - D es un tiofeno, opcionalmente sustituido con un número de sustituyentes que varía de 1 a 4, siendo dichos sustituyentes iguales o diferentes entre sí, y seleccionados de: halógeno, alquilo C_1-C_7 , alquil(C_1-C_7)-tio, alcoxi C_1-C_7 , haloalquilo C_1-C_7 , haloalcoxi C_1-C_7 , ciano, nitro, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, isotiocianato, fenilo, cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado y heteroarilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

35 - R es un grupo seleccionado de los siguientes:

- un alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, en el que el extremo de la cadena principal no conectado al átomo de hidrógeno tiene una terminación $-CH_2-W$, siendo W un grupo halógeno;

40 - arilo, arilalquilo o arilalquenilo no sustituido o que contiene de uno a cinco sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_7 , alquil(C_1-C_7)-tio, alcoxi C_1-C_7 , haloalquilo C_1-C_7 , haloalcoxi C_1-C_7 , ciano, nitro, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, heterociclo saturado o insaturado y fenilo;

- A es un grupo sustituyente amida de fórmula $-C(O)-NH-T'$, en la que T' tiene los significados que se definen

~~~~~

~~~~~(G)

en la reivindicación 1 para la fórmula (I), excluyendo de dichos significados las fórmulas (IA) y (IB);

- B es un grupo seleccionado de: alquilo C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; alquil(C₁-C₆)-tio; alcoxi C₁-C₆; hidroxialquilo C₁-C₆; hidroxialcoxi C₁-C₆; cianometilo y -CH₂-NR₆R₇; en donde: R₆ y R₇, iguales o diferentes, tienen los significados indicados anteriormente en la fórmula (I), excluyendo hidrógeno;

5 - D es un tiofeno, opcionalmente sustituido con un número de sustituyentes que varía de 1 a 4, siendo dichos sustituyentes iguales o diferentes entre sí, y seleccionados de los siguientes: halógeno, alquilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₇)-tio, alcoxi C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, ciano, nitro, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, isotiocianato, fenilo, cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado y heteroarilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que:

10 - R es un grupo seleccionado de los siguientes:

- alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, en el que el extremo de la cadena principal no conectado al átomo de hidrógeno tiene la terminación -CH₂-W, siendo W un grupo halógeno;

15 - arilo, arilalquilo o arilalquenilo, no sustituido o que tiene de uno a cinco sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, alquil(C₁-C₃)-tio, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ y haloalcoxi C₁-C₃;

- A es un grupo sustituyente amida de fórmula: -C(O)-NH-T', en la que T' tiene los siguientes significados:

- alquilo C₁-C₈;

- haloalquilo C₁-C₇;

20 - arilo, arilalquilo o arilalquenilo, que contiene opcionalmente un heteroátomo, seleccionado de N, O, S, no sustituido o que tiene de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquil(C₁-C₃)-tio y alcoxi C₁-C₃;

- un grupo NR₁R₂, en el que R₁ y R₂ tienen los valores anteriores en la fórmula (I);

25 - un cicloalquilo C₃-C₁₅ no sustituido o sustituido con una o más cadenas alquílicas C₁-C₇, siendo dichas cadenas de una a cuatro para cicloalquilos C₅-C₁₅, de una a tres para el cicloalquilo C₄, siendo de una a dos para el cicloalquilo C₃, siendo dichos grupos alquilo iguales o diferentes entre sí;

- B es un grupo seleccionado de los siguientes: alquilo C₁-C₃; haloalquilo C₁-C₃; haloalcoxi C₁-C₃; alquil(C₁-C₃)-tio; alcoxi C₁-C₃; hidroxialquilo C₁-C₃; hidroxialcoxi C₁-C₃ y -CH₂-NR₆R₇; en donde R₆ y R₇, iguales o diferentes, tienen los significados indicados anteriormente en la fórmula (I), excluyendo hidrógeno;

30 - D es un tiofeno, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, que son iguales o diferentes entre sí, y seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, alquil(C₁-C₃)-tio, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ y haloalcoxi C₁-C₃.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A es un grupo sustituyente amida de fórmula -C(O)-NH-T', en la que T' tiene los significados que se definen anteriormente.

5. Compuesto seleccionado de los siguientes:

35 N-piperidinil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-homopiperidinil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-pirrolidinil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

p-Metoxifenil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

p-Metoxifenil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbohidrazida;

40 N-piperidinil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

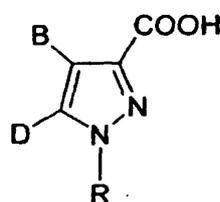
N-homopiperidinil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-di clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-pirrolidinil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

p-Metoxifenil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

p-Metoxifenil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carbohidrazida;

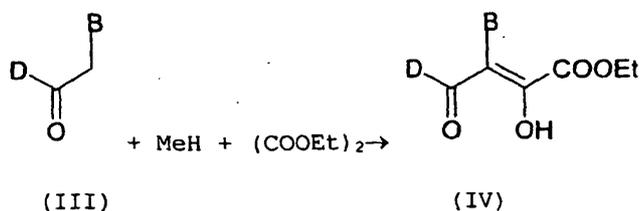
- N-piperidinil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 N-homopiperidinil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 N-pirrolidinil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1*H* pirazol-3-carboxamida;
 p-Metoxifenil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 5 p-Metoxifenil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carbohidrazida;
 N-piperidinil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 N-homopiperidinil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 N-pirrolidinil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 p-Metoxifenil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 10 p-Metoxifenil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carbohidrazida;
 N-piperidinil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 N-homopiperidinil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 N-pirrolidinil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 p-Metoxifenil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 15 p-Metoxifenil-5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carbohidrazida;
 N-piperidinil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 N-homopiperidinil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 N-pirrolidinil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 p-Metoxifenil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxamida; y
 20 p-Metoxifenil-5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2',4'-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carbohidrazida.
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende núcleos quirales en la estructura.
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la forma de los correspondientes isómeros cis-trans.
- 25 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la forma de hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables.
9. Procedimiento para obtener un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende:
- (i) la síntesis de un ácido de fórmula (II), o de uno de sus derivados reactivos,



(II)

- 30 que comprende las siguientes etapas:

- obtener α -hidroxi- γ -cetoésteres de fórmula (IV), en la que B y D son como se definen anteriormente, partiendo de un compuesto de fórmula (III), mediante la reacción con un hidruro de metal alcalino y oxalato de dietilo, en un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción:



- hacer reaccionar los compuestos de fórmula (IV) con una hidrazina de fórmula $\text{HN}_2\text{-NH-R}$ en la que R es como se define anteriormente, estando opcionalmente dicha hidrazina en la forma de sal de hidrocloreto, para obtener el éster etílico del ácido de fórmula (II):

5 - hidrólisis básica con hidróxidos alcalinos en solución hidroalcohólica del éster etílico de la etapa previa para obtener el ácido de fórmula general (II);

(ii) cuando A es $-(\text{CH}_2)\text{-O-}(\text{CH}_2)_n\text{-R}''$, siendo R'' como anteriormente, se parte del éster del ácido de fórmula (II) que se reduce en una primera etapa en un alcohol primario en un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción al usar un hidruro metálico orgánico y a continuación al hacer reaccionar el alcohol primario con un haluro de alquilo de fórmula $\text{R}''\text{-(CH}_2)_2\text{Hal}$, en la que Hal es un halógeno, en presencia de un hidruro alcalino.

10 El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que, cuando A es $-\text{C}(\text{O})\text{-Z}'$, definiéndose Z' como anteriormente, se usa uno de los siguientes procedimientos:

15 - un éster del ácido de fórmula (II) se hace reaccionar con trialquil-aluminio y un hidrocloreto de amina en un disolvente inerte; añadiendo a continuación a la mezcla de reacción $\text{Z}'\text{MgBr}$, en donde Z' es como anteriormente, y dejando reaccionar hasta que se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la que R' es $-\text{C}(\text{O})\text{-Z}'$;

- un ácido de fórmula (II), o uno de sus derivados reactivos, se hace reaccionar con una sal metálica orgánica de fórmula $\text{Z}''\text{-Me}^+$ en la que Me^+ es preferiblemente un catión de metal alcalino, en un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción, obteniendo el compuesto de fórmula (I) en la que R' es $-\text{C}(\text{O})\text{-Z}'$.

20 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que, cuando A es $-\text{CH}(\text{OH})\text{-Z}'$, definiéndose Z' como anteriormente, la síntesis se lleva a cabo en dos etapas:

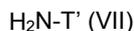
- obtener el compuesto de fórmula (I) en la que R' es $-\text{C}(\text{O})\text{-Z}'$, al usar uno de los siguientes métodos:

- un éster del ácido de fórmula (II) se hace reaccionar con trialquilaluminio y un hidrocloreto de amina en un disolvente inerte; añadiendo a continuación a la mezcla de reacción $\text{Z}'\text{MgBr}$, en donde Z' es como anteriormente, y dejando reaccionar hasta que se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la que R' es $-\text{C}(\text{O})\text{-Z}'$;

25 - un ácido de fórmula (II) o uno de sus derivados reactivos se hace reaccionar con una sal metálica orgánica de fórmula $\text{Z}''\text{-Me}^+$ en la que Me^+ es preferiblemente un catión de metal alcalino, en un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción, obteniendo el compuesto de fórmula (I) en la que R' es $-\text{C}(\text{O})\text{-Z}'$.

- hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) en la que R' es $-\text{C}(\text{O})\text{-Z}'$ con hidruro de litio y aluminio o borohidruro sódico y obtener el producto final.

30 12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que, cuando A es $-\text{C}(\text{O})\text{-NH-T}'$, definiéndose T' como anteriormente, un derivado reactivo del ácido de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula:



en la que T' tiene los significados que se definen anteriormente.

35 13. Compuesto de fórmula (II), o derivados reactivos correspondientes seleccionados de haluros de acilo, anhídridos, anhídridos mixtos, imidazolidas, aductos de éster-amida, ésteres alquílicos $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineales o ramificados cuando sea posible, en donde B, D y R tienen los significados que se definen anteriormente.

14. Compuesto seleccionado de los siguientes:

Ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;

Ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;

40 Ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;

Ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;

- Ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 5 Ácido 5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(4-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(4-cloro-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(4-cloro-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(4-Bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 10 Ácido 5-(4-Bromo-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(4-Bromo-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(4-Metil-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(4-Metil-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(4-Metil-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 15 Ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2',4'-dicloro-fenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 20 Ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(5-metil-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(4-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 25 Ácido 5-(4-cloro-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(4-cloro-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(4-Bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(4-Bromo-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(4-Bromo-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 30 Ácido 5-(4-Metil-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(4-Metil-tiofen-2-il)-1-(4-cloro-fenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 Ácido 5-(4-Metil-tiofen-2-il)-1-(4-metoxi-fenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-carboxílico.
15. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 35 16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende además alquilsulfato sódico u otro tensioactivo.
17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, que comprende 0,5-20% en peso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 0,05-0,5% en peso de alquilsulfato sódico u otro

tensioactivo, y 2,5-10% en peso de un agente disgregante.

18. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso como un medicamento.

5 19. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para preparar un fármaco para el tratamiento en mamíferos y en hombres de enfermedades en las que están implicados células del sistema inmunitario o trastornos inmunitarios, osteoporosis, isquemia renal, enfermedades relacionadas con trasplantes de órganos, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, poliartritis reumatoide, anemia autoinmune hemolítica, enfermedad de Behcet, síndrome de Sjögren, espondiloartritis indiferenciada, artritis reactiva, dermatomiositis, enfermedades oculares, enfermedades pulmonares, alergias y reacciones alérgicas, inflamación, dolor, esquizofrenia, depresión, vómitos, náuseas, vértigos, neuropatías, hemicrania, estrés, enfermedades de origen psicosomático, epilepsia, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, enfermedades cognitivas y pérdida de memoria, obesidad y bulimia, patologías del tracto gastrointestinal y de la vejiga urinaria, enfermedades cardiovasculares, patologías del aparato urinario y patologías neuroinflamatorias.

15 20. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para preparar fármacos para terapias preventivas del rechazo en el trasplante alogénico y el tratamiento y la profilaxis de la enfermedad del injerto contra el huésped.

21. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para preparar fármacos para el tratamiento de estados patológicos que derivan del abuso de sustancias adictivas.

20 22. Uso in vitro de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como agonista o antagonista, o agonista parcial, o antagonista parcial, o agonista opuesto, o antagonista opuesto, o agonista parcial opuesto de receptores CB1 y/o CB2.

23. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, como radiomarcadores para la identificación y el marcaje de los receptores CB1 o CB2 cannabinoidérgicos en mamíferos o en hombres.

25 24. Uso de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para obtener ligandos para el aislamiento, la purificación y la caracterización de los receptores CB1 o CB2 y en la identificación de los sitios activos.