

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 379**

51 Int. Cl.:
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05010832 .3**
96 Fecha de presentación: **19.05.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1602658**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.12.2005**

54 Título: **Derivados tricíclicos de pirazol, como antagonistas de los receptores cannabinoides**

30 Prioridad:
24.05.2004 IT MI20041033

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.04.2012

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/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 378 379 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 tricíclicos de pirazol como antagonistas de los receptores cannabinoides

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

Más específicamente, la presente invención se refiere a derivados tricíclicos de pirazol que tienen afinidad por los receptores CB1 y/o CB2 cannabinoidérgicos periféricos; dichos derivados, de hecho, no pueden atravesar la barrera hematoencefálica por sí mismos. Los compuestos de la presente invención son utilizables, por lo tanto, en las patologías en las que es necesaria una respuesta terapéutica que depende de la activación de dichos receptores periféricos, sin la aparición de efectos secundarios sustanciales en el sistema nervioso central. Los derivados de pirazol tricíclicos de la presente invención, por lo tanto, muestran selectivamente su actividad farmacológica en el sistema periférico, sin provocar sustancialmente ningún efecto secundario en el sistema nervioso central.

Los cannabinoides son compuestos que derivan de *Cannabis sativa*, conocida habitualmente como marihuana. Entre los, como mínimo, 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 han conducido, de hecho, al uso de la marihuana como agente terapéutico de origen natural en mamíferos y en el ser humano han estado relacionadas con los compuestos anteriormente mencionados. Dichas propiedades son las siguientes: el efecto analgésico, la actividad antiinflamatoria, la reducción de la tensión sanguínea e intraocular, la actividad antiemética. Los efectos negativos que están asociados al uso de la marihuana también se han correlacionado con los tetrahidrocannabinoles, con referencia particular a la distorsión psicológica de la percepción, a la pérdida de coordinación motora, a la euforia, al efecto sedante. La acción farmacológica de los cannabinoides parece estar correlacionada directamente con su afinidad hacia dos clases diferentes de receptores específicos que pertenecen a la familia de receptores "acoplados a proteína G": receptores CB1, localizados en el sistema nervioso central además de los tejidos periféricos, y receptores CB2, identificados en el cerebelo (Q.J. Lu et al.; *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 medida 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, el conducto deferente. Los receptores CB1 se han identificado además 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 al.; *Molecular Brain Research*; 1998, 58, 240-245; A. Porcella et al.; *European Journal of Neuroscience*; 2000, 12, 1123-1127). Los receptores CB2 se localizan principalmente, sin embargo, en las zonas marginales del bazo, en las amígdalas, además de varias células del sistema inmunitario, como macrófagos, monocitos, células de la médula ósea, del timo y del páncreas. Otras células del sistema inmunitario en las que los receptores CB2 están presentes de manera significativa son las células T4 y T8, los leucocitos polimorfonucleares, en particular las células llamadas citotóxicas naturales y linfocitos B.

Los compuestos capaces de interactuar, como agonistas o antagonistas, con los receptores CB2 se pueden usar, por tanto, en el tratamiento de enfermedades en las que están implicadas las células del sistema inmunitario o los 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 se pueden usar 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 se pueden usar en el tratamiento del dolor, en casos de ansiedad, en problemas del estado de ánimo, estados de delirio, afecciones psicóticas en general, además de la esquizofrenia, el tratamiento de la depresión y cuando se usan sustancias de abuso y/o dependencia (por ejemplo, alcoholismo y tabaquismo). También se pueden usar los mismos compuestos para contrarrestar vómitos, náuseas, vértigo, especialmente en el caso de pacientes sometidos a quimioterapia; en el tratamiento de neuropatías, hemicrania, estrés, enfermedades de origen psicosomático, epilepsia, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, y en caso de enfermedad cognitiva y pérdida de memoria.

Las aplicaciones adicionales de los compuestos que tienen afinidad hacia los receptores CB1 son el tratamiento de patologías relacionadas con el apetito (obesidad, bulimia), patologías del tracto gastrointestinal y de la vejiga, enfermedades cardiovasculares, problemas urinarios y de fertilidad, patologías neuroinflamatorias como, por ejemplo, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis viral. Por ejemplo, ciertos principios activos agonistas de CB1 se usan de manera satisfactoria en el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia, y en la estimulación del apetito en pacientes de SIDA. Los compuestos con actividad antagonista hacia los receptores CB1 se pueden usar, 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

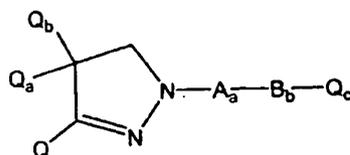
enfermedad del sistema nervioso central que implique la neurotransmisión de cannabinoides, en el tratamiento de problemas gastrointestinales y/o cardiovasculares.

5 Con respecto a las amplias aplicaciones farmacológicas de los cannabinoides, durante los últimos años se han iniciado varios estudios para hallar endocannabinoides y para la síntesis de nuevos compuestos capaces de interactuar de manera selectiva hacia las dos subclases de receptores CB1 y CB2 cannabinoidérgicos. Las investigaciones han conducido, por una parte, a la identificación de endocannabinoides de anandamida (araquidonil etanolamida) y 2-araquidonil glicerol, y por otra parte a la obtención de diferentes clases de compuestos de síntesis, agonistas o antagonistas hacia los receptores CB1 o CB2.

10 La clase de los compuestos que tienen actividad agonista hacia los receptores CB1 (actividad cannabimimética) comprende compuestos sintéticos que tienen una estructura básica que deriva directamente de la de Δ^9 -THC, como (-)-11-OH- Δ^8 -THC-dimetilheptilo (HU210) y nabilona, y compuestos estructuralmente diferentes de Δ^9 -THC, como aminoalquilindoles de la serie WIN 55.212-2 (M. Pacheco et al.; *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 cannabimimética muestran in vivo los siguientes efectos: hipoactividad, hipotermia, analgesia y catalepsia (B.R. Martin et al.; *Pharmacol. Biochem. Behav.*; 1991, 40, 471-478; P.B. Smith et al.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 1994, 270, 219-227).

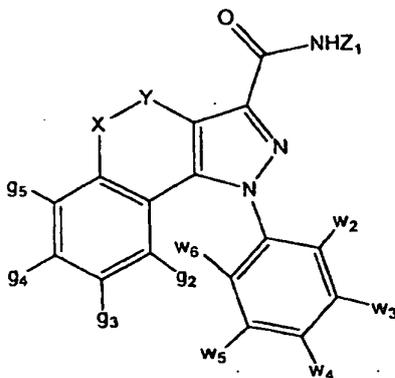
20 Otra clase de compuestos de síntesis que se ha demostrado que son especialmente similares y selectivos hacia los receptores cannabinoidérgicos es la de los derivados de ácido 3-pirazol carboxílico. El compuesto de referencia de esta clase de derivados se indica habitualmente con la abreviatura SR141716A: [*N*-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil pirazol-3-carboxiamida], descrito en el documento EP 656.354. 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 de inhibir la actividad cannabinoide, por lo tanto actividad antagonista, en muestras in vivo e in vitro (M. Rinaldi-Carmona et al.; *FEBS Lett.*; 1994, 350, 240-244). Basándose en las propiedades indicadas, además de varios estudios clínicos y preclínicos, el compuesto SR141716A, renombrado más tarde por Sanofi-Synthélabo Rimonabant®, está diseñado para ser usado principalmente como principio activo contra el apetito en el tratamiento de la obesidad, así como en el tratamiento del tabaquismo.

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



en la que: Q, Q_a, Q_b, Q_c, A_a, B_b tienen diferentes significados.

35 Se describen compuestos que tienen una afinidad elevada por los receptores cannabinoidérgicos y, en especial, una selectividad elevada por los receptores CB1 en los documentos EP 1.230.244 y WO01/32663. En particular, dichos compuestos son análogos tricíclicos de SR141716A que tienen la estructura general:

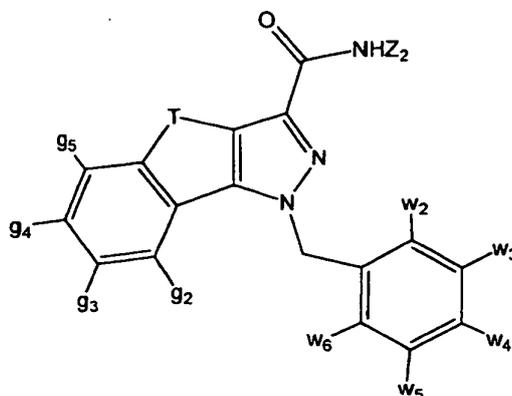


en la que Z₁, W₂, W₃, W₄, W₅, W₆, g₂, g₃, g₄, g₅ tienen diferentes significados; X-Y- representa un grupo seleccionado

de:

$-(CH_2)_r-CH_2-$, $-CH_2-S(O)_p-$, $-S(O)_p-CH_2-$, con r igual a 1 ó 2, p igual a cero, 1 ó 2. Se describen compuestos que tienen una afinidad elevada por los receptores cannabinoidérgicos y, sobre todo, una selectividad elevada por los receptores CB2, en el documento EP 1.230.222. En particular, los compuestos descritos en esta patente son análogos tricíclicos de SR141716A que tienen la estructura general:

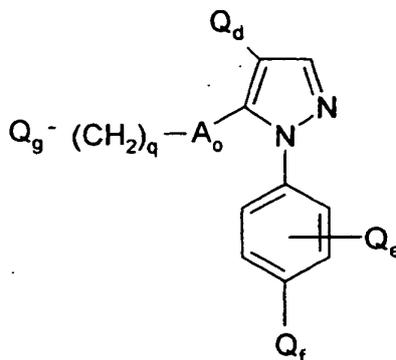
5



en la que: -T- representa un grupo $-(CH_2)_m-$, con m igual a 1 ó 2; Z_2 , w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 tienen diferentes significados.

Se describen otros compuestos que tienen una estructura de pirazol capaces de modular los receptores CB2 en la Patente de EE.UU. 6.100.259, y se representan mediante la fórmula general:

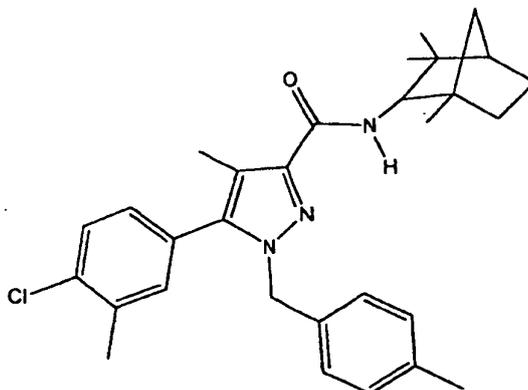
10



en la que q tiene un valor entre 1 y 6, mientras A_0 , Q_d , Q_e , Q_f , Q_g tienen diferentes significados.

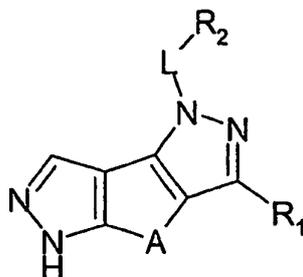
Un compuesto adicional que tiene una estructura de pirazol con afinidad y selectividad hacia los receptores CB2 es el compuesto conocido con la abreviatura SR144528 (M. Rinaldi-Carmona et al. *J. Pharmacol. Expt. Ther.* 1998 284 644-650), cuya estructura se presenta más adelante en la presente memoria:

15



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-naftoil-indol, llamado JWH-015 (M. Glass; *Progr. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*; 2001, 25, 743-765).

5 La solicitud de patente internacional WO 03/070236 se refiere a derivados de pirazol tricíclicos que son activos como inhibidores de quinasas. En particular, en ese documento se describe un compuesto de fórmula general IC, y el compuesto tiene la estructura general siguiente:

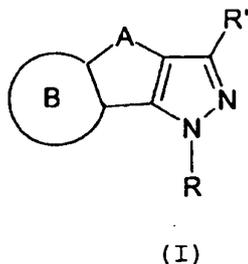


10 en la que A se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ y $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2-$; y R_1 , L y R_2 tienen diferentes significados. Finalmente, la publicación científica J.M. Mussinu et al. (2003) *Bioorg. Med. Chem.* 11, 251-263 describe derivados de SR141716A, siete de los cuales se demuestra que tienen afinidades de unión elevadas a CB2 *in vitro*.

15 Como se ha mencionado, las patentes y publicaciones anteriores describen compuestos que ejercen su actividad terapéutica activando los receptores CB1 y/o CB2, pero no proporcionan ninguna indicación en cuanto al hecho de que tales principios activos tengan la propiedad de no atravesar la barrera hematoencefálica, y por lo tanto solamente sean activos a nivel periférico.

Se sintió la necesidad de disponer de compuestos que tengan afinidad por los receptores CB1 y/o CB2 cannabinoidérgicos, capaces de actuar de manera selectiva a nivel periférico, sin efectos sustanciales sobre el sistema nervioso central.

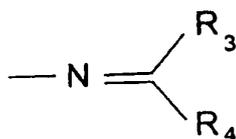
20 Un objetivo de la presente invención son los derivados de pirazol tricíclicos de fórmula (I) que tienen afinidad por los receptores CB1 y/o CB2 cannabinoidérgicos:



en la que:

- A es $-(\text{CH}_2)_t-$, en la que:
 - t es igual a 1, 2 ó 3;
- 25 - B es tiofeno sustituido opcionalmente con un número de sustituyentes que oscila de 1 a 4, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de: halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$ o fenilo;
- R es un grupo seleccionado de lo siguiente:
 - alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ lineal o ramificado, en el que el extremo de la cadena principal que no está unido al átomo de nitrógeno tiene una terminación $-\text{CH}_2\text{-W}$, y W es un halógeno,
 - 30 - arilo o arilalquilo, sin sustituir o que tiene de uno a cinco sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$;
 - R' es un sustituyente amídico de fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{-NH-T'}$, y T' es un grupo seleccionado de:

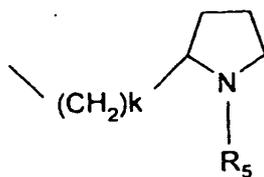
- alquilo C₁-C₈;
- haloalquilo C₁-C₇;
- arilo, arilalquilo o arilalqueno tal como se definen más adelante, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de S, N, o O, sin sustituir o que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes, y dichos sustituyentes son iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, o alcoxi C₁-C₇;
- un cicloalquilo C₃-C₁₅ sin sustituir o sustituido con una o más cadenas alquilo C₁-C₇, y dichas cadenas son de una a cuatro para los cicloalquilos C₅-C₁₅, y son de una a tres para el cicloalquilo C₄, y son de una a dos para el cicloalquilo C₃, y dichos grupos alquilo son iguales o diferentes entre sí;
- 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:



(IB)

- en la que R₅ representa un alquilo C₁-C₃ y k es un número entero entre 1 y 3; o
- un grupo NR₁R₂, en el que R₁ y R₂, iguales o diferentes, tienen los significados siguientes:
 - hidrógeno;
 - alquilo C₁-C₇;
 - arilo, arilalquilo o arilalqueno sin sustituir o que tiene opcionalmente en los anillos aromáticos de uno a cinco sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, o alcoxi C₁-C₇;
- o R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado o insaturado de 5 a 10 átomos de carbono, sin sustituir o que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de alquilo C₁-C₇, fenilo, bencilo, dicho fenilo o bencilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de: halógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, o alcoxi C₁-C₇ o hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cuando no se especifique de otra manera, en todo el texto:

- el término "alquilo" significa una cadena de hidrocarburo C₁-C₂₀ saturada lineal o ramificada cuando sea posible;
- el término "alqueno" significa una cadena de hidrocarburo C₂-C₂₀ mono- o poliinsaturada, preferiblemente mono-insaturada, lineal o ramificada cuando sea posible;

- 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 la que el anillo o los anillos no contienen insaturaciones;
- 5 - el término "heterociclo saturado" significa un cicloalquilo como se definió 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 se definió anteriormente, que tiene uno o más enlaces dobles, con la condición de que la estructura no resulte de tipo aromático, en el que al menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo seleccionado de S, O, N;
- 10 - el término "halógeno" indica indistintamente un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo, yodo;
- el término "haloalquilo" significa un alquilo según 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;
- 15 - 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 se definió 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 los radicales monocíclicos, no son más de 2;
- 20 - el término "arilalquilo" significa un alquilo como se definió anteriormente, preferiblemente C₁-C₇, unido a un arilo como se definió anteriormente, por ejemplo bencilo;
- el término "arilalqueno" significa un alqueno como se definió anteriormente, unido a un arilo como se definió anteriormente;
- 25 - por "compuesto que tiene afinidad hacia los receptores" se hace referencia a un compuesto que tiene actividad in vivo agonista, o antagonista, o agonista parcial, o antagonista parcial, o agonista opuesta, o antagonista opuesta, o agonista parcial opuesta hacia los receptores. El experto en este campo conoce bien el significado de tales términos.

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

- B es tiofeno, sustituido opcionalmente con un número de sustituyentes que oscila de 1 a 4, y dichos sustituyentes son iguales o diferentes entre sí, seleccionados de lo siguiente: halógeno o alquilo C₁-C₇;
- 30 - R tiene el significado siguiente:
 - un alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, en el que el extremo de la cadena principal que no está unido al átomo de nitrógeno tiene una terminación -CH₂-W, y W es un halógeno; o
 - un arilalquilo, sin sustituir o que contiene de uno a cinco sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno o alquilo C₁-C₇;
- 35 - R' es una amida de fórmula -C(O)-NH-T' en la que T' se define como en la reivindicación 1, excluyendo las fórmulas (IA) y (IB).

Los compuestos de fórmula (I) se prefieren aún más, en los que:

- B es tiofeno; dicho tiofeno está sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de lo siguiente: halógeno o alquilo C₁-C₃;
- 40 - R tiene el significado siguiente:
 - alquilo C₁-C₇ lineal o ramificado, en el que el extremo que no está unido al átomo de nitrógeno de la cadena principal tiene la terminación -CH₂-W, y W es un halógeno; o
 - arilalquilo, sin sustituir o que tiene de uno a cinco sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno o alquilo C₁-C₃;
- 45 - R' es una amida de fórmula -C(O)-NH-T', en la que T' es un grupo seleccionado de los grupos siguientes:
 - alquilo C₁-C₈;

- haloalquilo C₁-C₇;
 - arilo, arilalquilo o arilalquenilo, que contienen opcionalmente un heteroátomo, seleccionado de N, S, O, sin sustituir 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, alquiltio C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;
- 5
- un grupo NR₁R₂, en el que R₁ y R₂ se definen como en la reivindicación 1; o
 - un cicloalquilo C₃-C₁₅ sin sustituir o sustituido con una o más cadenas alquilo C₁-C₇, y dichas cadenas son de una a cuatro para los cicloalquilos C₅-C₁₅, y son de una a tres para el cicloalquilo C₄, y son de una a dos para el cicloalquilo C₃, y dichos grupos alquilo son iguales o diferentes entre sí.

Los ejemplos de dichos compuestos son los siguientes:

- 10 N-piperidinil-7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxamida;
N-homopiperidinil-7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxamida;
N-pirrolidinil-7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxamida;
N-piperidinil-7-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxamida;
N-homopiperidinil-7-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxamida;
- 15 N-pirrolidinil-7-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxamida;
N-piperidinil-7-metil-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxamida;
N-homopiperidinil-7-metil-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxamida;
N-pirrolidinil-7-metil-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxamida;
N-piperidinil-7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*g*]indazol-3-carboxamida;
- 20 N-piperidinil-6-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*g*]indazol-3-carboxamida;
N-piperidinil-6-bromo-7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*g*]indazol-3-carboxamida;
N-piperidinil-8-cloro-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrotieno[2'3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxamida;
N-piperidinil-8-bromo-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrotieno[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxamida;
N-piperidinil-8-cloro-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrotieno[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- 25 N-piperidinil-8-bromo-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrotieno[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxamida;
N-piperidinil-6-metil-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4-dihidrotieno[2',3':4,5]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxamida;
N-piperidinil-6-metil-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4-dihidrotieno[3',2':4,5]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxamida; y
N-mirtanil-7-cloro-1-(5'-cloropentil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*g*]indazol-3-carboxamida.

30 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, dependiendo de los sustituyentes, pueden contener 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 los isómeros de tipo *cis-trans*.

35 El solicitante ha descubierto de manera sorprendente e inesperada que los compuestos de fórmula (I) tienen afinidad por los receptores CB1 y/o CB2 cannabinoidérgicos y son capaces de actuar selectivamente a nivel periférico, sin efectos en el sistema nervioso central, lo que podría provocar efectos secundarios indeseados. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 3.6 (véanse los Ejemplos de la presente invención) ha resultado ser activo hacia los receptores CB1 y CB2, y por lo tanto se puede usar para el tratamiento de patologías del tracto gastrointestinal o en el caso de trastornos inmunitarios. Dicho compuesto no puede atravesar la barrera hematoencefálica, y por lo tanto ejerce de manera selectiva su actividad a nivel periférico, y su uso por lo tanto no implica efectos secundarios indeseados en el sistema nervioso central.

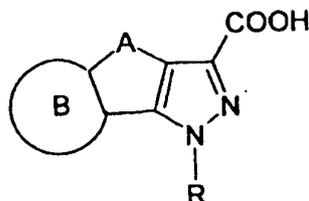
40

Los hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables definidos anteriormente de los compuestos de fórmula (I), que comprenden 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 muy conocido para el experto en este campo.

Un objetivo adicional de la presente invención es un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula general (I), en la que R' tiene el significado anteriormente mencionado, que comprende:

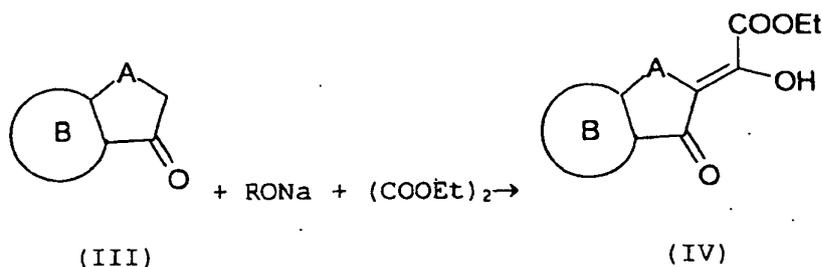
- 5 síntesis del ácido de la fórmula general (II) siguiente, u opcionalmente de uno de sus derivados reactivos, seleccionados de haluros de acilo, anhídridos, anhídridos mixtos, imidazolidas, aductos de éster-amida, ésteres de alquilo C₁-C₄ lineales o ramificados:



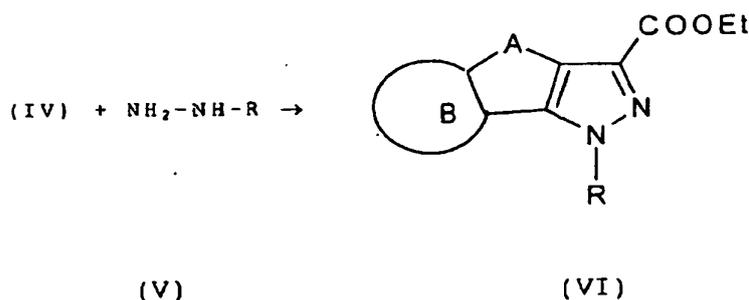
(II)

que comprende las siguientes etapas:

- 10 - obtención de α-hidroxi-γ-cetoésteres de fórmula (IV), en la que A, B se definen como en la reivindicación 1, partiendo de un compuesto de fórmula (III) mediante una reacción con alcóxido sódico (RONa) y oxalato de dietilo en un disolvente alcohólico C₁-C₃ a reflujo (condensación de Claisen):



- 15 - reacción de los compuestos de fórmula (IV) con una hidrazina de fórmula (V) en la que R se define como en la reivindicación 1, y dicho compuesto (V) está opcionalmente en forma de una sal de hidrocloreto en un disolvente alcohólico o en ácido acético a reflujo, para obtener el compuesto tricíclico de fórmula VI:



- 20 - hidrólisis básica con hidróxidos alcalinos en solución hidroalcohólica del compuesto de fórmula (VI) a reflujo para obtener el ácido de fórmula general (II);
 - opcionalmente, formación de un derivado reactivo del ácido de fórmula general (II), como se definió anteriormente;

Cuando en la fórmula general (I) R' es un sustituyente amídico de fórmula -C(O)-NH-T', en la que T' se define como en la reivindicación 1, los compuestos se preparan haciendo reaccionar en un disolvente inerte en las condiciones de reacción el ácido de fórmula (II) en forma de un derivado reactivo correspondiente como se definió anteriormente, a temperatura ambiente con un compuesto de fórmula general:

H₂N-T' (VII)

en la que T' se define como en la reivindicación 1.

Los compuestos de fórmula (III) y (VII) están disponibles comercialmente o se describen en las publicaciones relacionadas. Los ejemplos preferidos de ácidos de fórmula (II) comprenden:

- 5 ácido 7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxílico;
 ácido 7-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxílico;
 ácido 7-metil-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxílico;
 ácido 7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*g*]indazol-3-carboxílico;
 ácido 6-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*g*]indazol-3-carboxílico;
- 10 ácido 6-bromo-7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*g*]indazol-3-carboxílico;
 ácido 8-cloro-1-(2',4''-diclorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrotieno[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxílico;
 ácido 8-bromo-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrotieno[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxílico;
 ácido 8-cloro-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrotieno[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxílico;
 ácido 8-bromo-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrotieno[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxílico;
- 15 ácido 6-metil-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4-dihidrotieno[2',3':4,5]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxílico;
 ácido 6-metil-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4-dihidrotieno[3',2':4,5]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxílico.

Por sales farmacéuticamente aceptables se hace referencia a todas las sales obtenidas mediante el tratamiento de los compuestos de fórmula (I) con ácidos orgánicos o inorgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, se pueden mencionar los hidroclouros, sulfatos, fumaratos, oxalatos, citratos, hidrogenosulfatos, succinatos, paratoluenosulfonatos. Véase el volumen: "Remington, The Science and Practice of Pharmacy", vol. II, 1995, página 1457.

20

Un objetivo adicional de la presente invención está representado por las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula general (I), que comprenden los isómeros y sus mezclas, los hidratos o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables correspondientes. Opcionalmente, dichas composiciones contienen aditivos o excipientes capaces de permitir que los compuestos de fórmula (I) pasen la barrera hematoencefálica.

25

Por preparaciones de composiciones farmacéuticas se hace referencia a las preparaciones en las que los principios activos de fórmula (I) (que comprenden todos los diferentes isómeros y las mezclas correspondientes), o los hidratos o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables correspondientes, se mezclan con excipientes, vehículos, colorantes, conservantes, aromas y otros aditivos cuyo uso es conocido en el campo farmacéutico.

30

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, subcutánea, sublingual, intramuscular, intravenosa, tópica, transdérmica, rectal, oftálmica, intranasal. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden, por ejemplo, dispersiones, soluciones, emulsiones, microemulsiones, polvos, cápsulas, aerosoles, supositorios, comprimidos, jarabes, elixires, cremas, geles, pomadas, emplastos.

35

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden obtener de acuerdo con métodos conocidos de la técnica farmacéutica. Por ejemplo, dichas composiciones farmacéuticas se pueden obtener de acuerdo con los procedimientos indicados en la Patente de EE.UU. 6.028.084, incorporada aquí como referencia.

40

Las composiciones farmacéuticas también se pueden preparar mediante el uso de los métodos y los aditivos indicados en la solicitud de patente US2003/0003145. En estas formulaciones se puede usar alquilsulfato sódico u otro tensioactivo utilizado habitualmente en el campo farmacéutico.

45

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas, utilizables para la administración oral de los compuestos de fórmula (I) o de los hidratos o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables correspondientes, están formadas por: 0,5-20% en peso de un compuesto de fórmula (I), que comprende todos los diversos isómeros y las mezclas correspondientes, o de un hidrato o solvato o sal farmacéuticamente aceptable correspondiente; 0,05-0,5% en peso de 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.

45

Los compuestos de fórmula (I), que incluyen los diversos isómeros y mezclas relacionadas, y los hidratos o solvatos y sales farmacéuticamente aceptables correspondientes y sus composiciones farmacéuticas de la presente

invención tienen una afinidad elevada in vitro por 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 .

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

10 En particular, los compuestos de fórmula (I), que comprenden los diversos isómeros y mezclas respectivas, o los hidratos o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables correspondientes, o en forma de las composiciones farmacéuticas correspondientes, que tienen afinidad hacia los receptores CB2, se pueden usar, por lo tanto, en el tratamiento de enfermedades en las que están implicadas las 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.

15 Los compuestos de la presente invención, que comprenden los diversos isómeros y mezclas respectivas, y los hidratos o solvatos y sales farmacéuticamente aceptables correspondientes y las composiciones farmacéuticas respectivas, que tienen afinidad hacia los receptores CB2, también se pueden usar 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 hospedador), en el tratamiento de enfermedades como: lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, poliartritis reumatoide, anemia hemolítica autoinmune, enfermedad de Behcet, síndrome de Sjögren, espondiloartritis indiferenciada, artritis reactiva, dermatomiositis.

20 Además, los compuestos de fórmula (I), que comprenden los diversos isómeros y mezclas respectivas o los hidratos o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables correspondientes, o en forma de las composiciones farmacéuticas correspondientes, que tienen afinidad hacia los receptores CB1, se pueden usar 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), que comprenden los diversos isómeros y mezclas respectivas y los hidratos o solvatos y sales farmacéuticamente aceptables correspondientes y las composiciones farmacéuticas respectivas, que tienen afinidad hacia los receptores CB1, también se pueden usar como analgésicos en el tratamiento del dolor, en casos de ansiedad, 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), que comprenden los diversos isómeros y mezclas respectivas y los hidratos o solvatos y sales farmacéuticamente aceptables correspondientes y las composiciones farmacéuticas respectivas, que tienen afinidad hacia los receptores CB1, también se pueden usar para contrarrestar vómitos, náuseas, vértigos, especialmente en el caso de pacientes sometidos a quimioterapia; en el tratamiento de neuropatías, hemicrania, estrés, enfermedades que tienen un origen psicossomático, 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.

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

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

55 Entre los compuestos de fórmula (I) que comprenden los diversos isómeros y sus mezclas, y los hidratos o solvatos y sales farmacéuticamente aceptables correspondientes, y las composiciones farmacéuticas respectivas, aquellos en los que A está formado por $-(\text{CH}_2)_t-$ en la que $t=1$ se prefieren aún más para el tratamiento de patologías en las que

están implicados los receptores CB2, cuando la afinidad hacia los receptores CB2 es al menos cinco veces, preferiblemente al menos diez veces mayor que por los receptores CB1.

Entre los compuestos de fórmula (I) que comprenden los diversos isómeros y sus mezclas respectivas, y los hidratos o solvatos y sales farmacéuticamente aceptables correspondientes, y las composiciones farmacéuticas respectivas, aquellos en los que A = $-(CH_2)_t-$ en la que t = 2, 3, se prefieren aún más para el tratamiento de enfermedades en las que están implicados los receptores CB1, cuando la afinidad hacia los receptores CB1 es al menos cinco veces, preferiblemente al menos diez veces mayor que por los receptores CB2.

El uso de los compuestos de fórmula (I), que comprenden los diversos isómeros y sus mezclas respectivas, y los hidratos o solvatos y sales farmacéuticamente aceptables correspondientes, 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 se mencionó anteriormente, se puede llevar a cabo utilizando los métodos conocidos usados para dichos tratamientos. En particular, la administración de los compuestos se debe llevar a cabo en una cantidad suficientemente eficaz para el tratamiento específico. De manera análoga, las dosis, la vía 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.

El intervalo preferido de dosis diaria es 0,01-100 mg de compuesto de fórmula (I) de la invención por Kg de peso corporal de mamífero a tratar. En seres humanos, el intervalo preferido de dosis diaria es 0,1-1000 mg de compuesto por Kg de peso corporal, aún más preferiblemente de 1 a 200 mg.

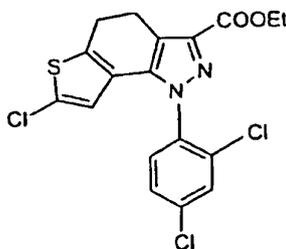
Un objetivo adicional de la presente invención es el uso de compuestos de fórmula (I), que comprenden los isómeros y las mezclas correspondientes, o de los hidratos o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables correspondientes, radiomarcados, y de las formulaciones farmacéuticas respectivas, para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

Los siguientes Ejemplos se proporcionan para entender mejor la presente invención.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1.1

Preparación del éster etílico del ácido 7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-tieno[2,3-g]indazol-3-carboxílico



30 1.1.0 Preparación del compuesto 2-cloro-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-4-ona

A una disolución de 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-4-ona (0,5 g, 3,28 mmoles) [Tanaka H. et al. *Eur. J. Med. Chem.* 1997 32 607-615] en ácido acético glacial (5 ml), se le añadió N-clorosuccinimida (0,53 g, 8,93 mmoles) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo con agitación durante 1 hora. Después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se trata con una disolución acuosa de NaHCO₃ del 10% y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra a presión reducida para obtener un aceite que se purifica mediante cromatografía rápida (éter de petróleo/acetato de etilo 9/1 en gel de sílice). Se recuperan 0,36 g (rendimiento del 60%) del compuesto en forma de un aceite amarillo. R_f = 0,67 (éter de petróleo/acetato de etilo 9/1 en gel de sílice); p.f.: 95 °C;

40 IR (película) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1700 (C=O); ¹H-RMN (CDCl₃) δ 2,10-2,23 (m 2H,); 2,49 (t, 2H, J = 6,0 Hz) 2,89 (t, 2H, J = 6,0 Hz); 7,13 (s, 1H);

Anál. calc. para C₁₂H₁₁ClO₄S: C, 51,48; H, 3,78; Cl, 18,99; S, 17,18. Hallado: C, 51,13; H, 3,44; Cl, 19,23; S, 17,23.

1.1a Preparación del compuesto 2-cloro-4-oxi-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzo[b]tiofen-5-carboxilato de etilo

Se añadió sodio metálico (0,22 g; 9,42 mmol) en trozos pequeños a etanol absoluto (5 ml), dejándolo a reflujo hasta

su solubilización completa. A la mezcla así obtenida se le añadió oxalato de dietilo (0,70 g; 0,65 ml; 4,7 mmol), y después gota a gota una disolución de 2-cloro-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-4-ona (0,88 g; 4,7 mmol) en etanol absoluto (4-5 ml). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se vierte en hielo y HCl 1 N. Se obtiene un precipitado amarillo, que se filtra a vacío, se lava en agua y se seca en una estufa. Se recuperan 1,31 g (rendimiento del 97%) del compuesto 1.1a (compuesto (IV) en el esquema de síntesis indicado anteriormente), que resulta ser analíticamente puro. R_f = 0,67 (éter de petróleo/acetato de etilo 8/2 en gel de sílice); p.f.: 95 °C;

IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 3440 (OH como mezcla de tautómeros), 1725 (COOEt), 1680 (C=O); ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,37-1,44 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 2,90-2,97 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 3,12-3,19 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 4,35-4,42 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 7,23 (s, 1H);

Anál. calc. para C₁₂H₁₁ClO₄S: C, 50,27; H, 3,87; Cl, 12,36; S, 11,18. Hallado: C, 49,99; H, 4,03; Cl, 12,48; S, 11,24.

1.1b Preparación del compuesto éster etílico de ácido 7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-tieno[2,3-g]indazol-3-carboxílico.

Se prepara una mezcla que consiste en el compuesto preparado en 1.1a (0,5 g; 175 mmol) e hidrocloreuro de 2,4-diclorofenilhidrazina (0,41 g; 1,93 mmol) en etanol (11,67 ml). La mezcla se hace reaccionar a la temperatura de reflujo durante 2 horas, y después se enfría a temperatura ambiente. Tras la extracción del disolvente, se obtiene un sólido rojizo. El sólido bruto se trató con éter de petróleo y se purificó mediante cromatografía rápida (éter de petróleo/acetato de etilo 9/1 en gel de sílice), por lo que se obtuvieron 0,5 g (rendimiento del 67%) del éster 1.1b en forma de un sólido de color claro. R_f = 0,3 (éter de petróleo/acetato de etilo 9/1 en gel de sílice); p.f.: 144 °C;

IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 3440 (OH como mezcla de tautómeros), 1725 (COOEt), 1603 (C=O); ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,38-1,45 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 2,90-3,0 (t, 2H, J = 10,0 Hz); 3,22-3,32 (t, 2H, J = 10,0 Hz); 4,4-4,5 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 5,99 (s, 1H); 7,44-7,46 (d, 2H); 7,60 (s, 1H);

Anál. calc. para C₁₈H₁₃Cl₃N₂O₂S: C, 50,54; H, 3,06; Cl, 24,87; N, 6,55; S, 7,50. Hallado: C, 50,58; H, 2,88; Cl, 25,06; N, 6,78; S, 7,13.

25 EJEMPLO 1.2

Preparación del éster etílico de ácido 7-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-tieno[2,3-g]indazol-3-carboxílico

Se sigue el mismo procedimiento descrito en 1.1b, pero haciendo reaccionar con 2,4-diclorofenilhidrazina el compuesto éster de 2-bromo-7-oxi-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzo[b]tiofen-6-carboxilato de etilo, obtenido partiendo de 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzo[b]tiofen-4-ona según el procedimiento descrito en Pinna G.A. et al. *Eur. J. Med. Chem.* 1994 29 447-454. El sólido bruto obtenido se purificó mediante cromatografía rápida (éter de petróleo/acetato de etilo 9/1), obteniendo el compuesto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento del 73%). R_f = 0,4 (éter de petróleo/acetato de etilo 9/1); p.f.: 95-97 °C;

IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1726 (COOEt), 1610 (C=O); ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,38-1,46 (t, 3H, J = 8,0 Hz); 2,98-3,06 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 3,20-3,28 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 4,4-4,6 (q, 2H, J = 8,0 Hz); 6,12 (s, 1H); 7,45-7,46 (d, 2H); 7,61 (s, 1H);

35 Anál. calc. para C₁₈H₁₃BrCl₂N₂O₂S: C, 45,79; H, 2,78; Br, 16,92; Cl, 15,02; N, 5,93; S, 6,79. Hallado: C, 45,67; H, 2,92; Br, 17,03; Cl, 14,89; N, 6,03; S, 6,82.

EJEMPLO 1.3

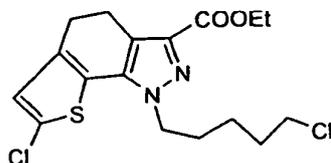
Preparación del éster etílico del ácido 1-(5'-cloropentil)-4,5-dihidro-1H-tieno[3,2-g]indazol-3-carboxílico

Una disolución de 7-oxi-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzo[b]tiofen-6-carboxilato de etilo (0,88 g, 3,52 mmol), obtenido partiendo de 4,5,6,7-tetrahidro-1-benzo[b]tiofen-7-ona como se describió en Pinna G.A. et al. *J. Chem. Res.*, 1993, 1273-1281, y de hidrocloreuro de 5-cloropentilhidrazina (0,67 g, 3,87 mmol) en 24 ml de EtOH se sometió a reflujo durante 24 horas. El sólido bruto obtenido, después de eliminar el disolvente, se purificó mediante cromatografía rápida (éter de petróleo/acetato de etilo 8/2), obteniendo el derivado de éster tricíclico correspondiente en forma de un sólido blanco (rendimiento del 64%). R_f = 0,194 (éter de petróleo/acetato de etilo 8/2); p.f.: 62-64 °C;

45 IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1715 (COOEt); ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,42 (t, 3H, J = 7,8 Hz); 1,50-1,65 (m, 2H); 1,76-2,08 (m, 4H); 2,93 (t, 2H, J = 7,4 Hz); 3,10 (t, 2H, J = 7,4 Hz); 3,53 (t, 2H, J = 6,6 Hz); 4,33-4,47 (m, 4H); 7,01 (d, 1H, J = 4,6 Hz); 7,27 (d, 1H, J = 3,6 Hz);

Anál. calc. para C₁₇H₂₁ClN₂O₂S: C, 57,86; H, 6,00; Cl, 10,05; N, 7,94; S, 9,09. Hallado: C, 57,67; H, 5,92; Cl, 9,89; N, 7,93; S, 9,02.

EJEMPLO 1.4

Síntesis del éster etílico del ácido 7-cloro-1-(5'-cloropentil)-4,5-dihidro-1H-tienof[3,2-g]indazol-3-carboxílico

Una disolución del compuesto obtenido en 1.3 (0,71 g, 2,01 mmol) y de N-clorosuccinimida (0,32 g, 2,42 mmol) en 6,31 ml de AcOH se somete a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade cuidadosamente una disolución acuosa de NaHCO₃ del 10%. La fase orgánica se extrae con CH₂Cl₂, se deshidrata sobre Na₂SO₄ y se concentra mediante la evaporación del disolvente. Se obtiene un producto oleoso que se trata con éter de petróleo. Se filtra, y el sólido se seca al aire. El compuesto esperado aparece en forma de un sólido de color crema (rendimiento del 70,5%). R_f = 0,375 (éter de petróleo/acetato de etilo 8/2); p.f.: 58-60 °C;

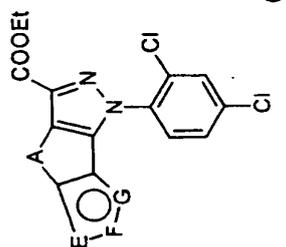
IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1722 (COOEt); ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,41 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 1,48-1,65 (m, 2H); 1,72-2,08 (m, 4H); 2,84 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 3,08 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 3,53 (t, 2H, J = 6,6 Hz); 4,28 (t, 2H, J = 7,8 Hz); 4,41 (q, 2H, J = 7,2 Hz); 6,85 (s, 1H);

Anál. calc. para C₁₇H₂₀Cl₂N₂O₂S: C, 52,72; H, 5,20; Cl, 18,30; N, 7,23; S, 8,27. Hallado: C, 52,63; H, 5,15; Cl, 18,22; N, 7,19; S, 8,25.

Los ejemplos de otros compuestos de fórmula (VI), obtenidos según los procedimientos generales de los Ejemplos 1.1-1.4, preparados partiendo de compuestos conocidos en la técnica anterior, se presentan en la Tabla 1. En la Tabla, para cada compuesto sintetizado se indica: el rendimiento de la reacción en porcentaje (rendimiento en %), el punto de fusión en grados centígrados (p.f. °C), la fórmula empírica, la longitud de onda de la banda de IR correspondiente al grupo -COOEt (λ), los picos significativos del análisis de ¹H-RMN en CDCl₃ (¹H-RMN δ ppm).

En las Tablas, E, G y F indican el átomo del anillo y el grupo formado por el átomo unido al sustituyente correspondiente.

TABLA 1



Ej.	E	F	G	A	Rend. en %	p.f.: °C	Fórmula Empírica	IR ($\lambda = \text{cm}^{-1}$)	$^1\text{H-RMN } \delta$ ppm
1.5	S	C-CH ₃	CH	CH ₂ -CH ₂	72	150-151	C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	1713 (COOEt)	1,41 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 2,31 (s, CH ₃); 3,01 (t, 2H, J = 9,0 Hz); 3,21 (t, 2H, J = 9,0 Hz); 4,42 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 5,83 (s, 1H); 7,44 (d, 2H); 7,50 (s, 1H);
1.6	C-Br	CH	S	CH ₂ -CH ₂	93	177-179	C ₁₈ H ₁₇ BrCl ₂ N ₂ O ₂ S	1732 (COOEt)	1,43 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 2,96 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 3,22 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 4,45 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 7,07 (s, 1H); 7,46-7,47 (m, 2H); 7,60 (s, 1H);
1.7	CH	C-Cl	S	CH ₂ -CH ₂	59	171	C ₁₈ H ₁₃ Cl ₃ N ₂ O ₂ S	1715 (COOEt)	1,43 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 2,95 (t, 2H, J = 10,0 Hz); 3,28 (t, 2H, J = 10,0 Hz); 4,45 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 5,99 (s, 1H); 7,44-7,46 (d, 2H); 7,80 (s, 1H);

Cont. TABLA 1-A

Ej.	E	F	G	A	rend. en %	p.f.: °C	Fórmula Empírica	IR ($\lambda = \text{cm}^{-1}$)	$^1\text{H-RMN } \delta$ ppm
1.8	S	C-Cl	CH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	89	169	C ₁₉ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ O ₂ S	1709 (COOEt),	1,41 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 1,88-2,00 (m, 4H); 2,74 (t, 2H, J = 5,6 Hz); 4,37 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 6,50 (s, 1H); 7,15-7,31 (m, 3H);
1.9	S	C-Br	CH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	78	160-162	C ₁₉ H ₁₅ BrCl ₂ N ₂ O ₂ S	1724 (COOEt),	1,42 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 1,86-2,00 (m, 4H); 2,75 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 4,36 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 6,70 (s, 1H); 7,13-7,28 (m, 3H);
1.10	CH	C-Cl	S	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	71	158	C ₁₉ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ O ₂ S	1715 (COOEt),	1,42 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 1,88-2,06 (m, 4H); 2,73-2,78 (m, 2H); 4,35 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 6,83 (s, 1H); 7,18-7,33 (m, 3H);
1.11	CH	C-Br	S	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	82	166	C ₁₉ H ₁₅ BrCl ₂ N ₂ O ₂ S	1726 (COOEt),	1,38 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 1,86-2,08 (m, 4H); 2,75-2,82 (m, 2H); 4,38 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 7,00 (s, 1H); 7,23-7,37 (m, 3H);

Cont. TABLA 1-B

Ej.	E	F	G	A	rend. en %	p.f.: °C	Fórmula Empírica	IR ($\lambda = \text{cm}^{-1}$)	$^1\text{H-RMN } \delta$ ppm
1.12	S	CH	CH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	48	157-159	C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	1713 (COOEt)	1,42 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 2,10-2,20 (m, 2H); 3,02 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 3,18-3,30 (m, 2H); 4,44 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 6,17 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 6,84 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 7,40 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 7,44 (s, 1H); 7,51 (d, 1H, J = 1,8 Hz);
1.13	S	C-CH ₃	CH	CH ₂	78	142	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	1712 (COOEt)	1,42 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 2,31 (s, CF ₃); 3,71 (s, 2H); 4,44 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 5,83 (s, 1H); 7,42-7,44 (m, 2H); 7,50 (s, 1H);
1.14	CH	C-CH ₃	S	CH ₂	69	152	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	1722 (COOEt)	1,39 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 2,27 (s, CF ₃); 3,81 (s, 2H); 4,44 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 5,70 (s, 1H); 7,40-7,44 (d, 2H); 7,49 (s, 1H)

EJEMPLO 2.1Preparación del ácido 7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-tienof[2,3-g]indazol-3-carboxílico

5 A una disolución formada por el éster obtenido en 1.1 (0,49 g; 1,14 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió KOH (0,130 g; 2,28 mmol) solubilizado en metanol (4,2 ml). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación a la temperatura de reflujo durante 8 horas. Al final se vertió en agua y hielo y se acidificó con HCl 1 N. El precipitado se filtró a vacío, se lavó con H₂O y se secó en una estufa, obteniendo 0,40 g (rendimiento del 89%) del ácido correspondiente en forma de un sólido blanco analíticamente puro. R_f=0,41 (cloroformo/metanol 9/1); p.f.: 247 °C;

IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 3410 (OH), 1678 (C=O); ¹H-RMN (CDCl₃) δ 2,97-3,04 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 3,21-3,28 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 6,0 (s, 1H); 7,34 (s, 1H, OH se intercambia por D₂O); 7,46-7,47 (d, 2H); 7,61 (s, 1H);

10 Anál. calc. para C₁₆H₉Cl₃N₂O₂S: C, 48,08; H, 2,27; Cl, 26,61; N, 7,01; S, 8,02. Hallado: C, 48,44; H, 1,99; Cl, 26,28; N, 6,86; S, 7,98.

EJEMPLO 2.2Preparación del ácido 7-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-tienof[2,3-g]indazol-3-carboxílico

15 Se siguió el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 2.1 para convertir el éster etílico obtenido en el Ejemplo 1.2 en el ácido correspondiente. El rendimiento es del 98%; R_f: 0,37 (cloroformo/metanol 9/1); p.f.: 235-237 °C;

IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 3408 (OH), 1682 (C=O); ¹H-RMN (CDCl₃) δ 2,98-3,03 (t, 2H, J = 5,0 Hz); 3,22-3,27 (t, 2H, J = 5,0 Hz); 6,13 (s, 1H); 7,47 (s, 2H); 7,63 (s, 1H);

Anál. calc. para C₁₆H₉BrCl₂N₂O₂S: C, 43,27; H, 2,04; Br, 17,99; Cl, 15,96; N, 6,31; S, 7,22. Hallado: C, 43,33; H, 1,98; Br, 18,15; Cl, 16,22; N, 6,56; S, 6,98.

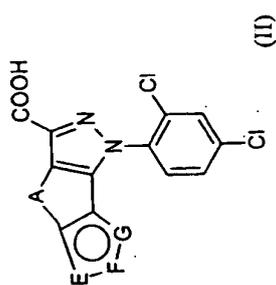
EJEMPLO 2.3Preparación del ácido 7-cloro-1-(5'-cloropentil)-4,5-dihidro-1H-tienof[3,2-g]indazol-3-carboxílico

Se utiliza el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 2.1 para convertir el éster preparado en el Ejemplo 1.4 en el ácido correspondiente. El rendimiento es del 94%. R_f = 0,35 (cloroformo/metanol 95/5); p.f.: 205-208 °C;

25 IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1688 (COOH); ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,48-1,65 (m, 2H); 1,75-2,10 (m, 4H); 2,84 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 3,08 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 3,54 (t, 2H, J = 6,6 Hz); 4,28 (t, 2H, J = 8,2 Hz); 4,41 (q, 2H, J = 7,2 Hz); 6,87 (s, 1H); Anál. calc. para C₁₅H₁₆Cl₂N₂O₂S: C, 50,15; H, 4,49; Cl, 19,73; N, 7,79; S, 8,92. Hallado: C, 50,08; H, 4,43; Cl, 19,70; N, 7,72; S, 8,90.

30 Los ejemplos de otros compuestos de fórmula (II), obtenidos mediante el uso de los procedimientos anteriormente descritos, se presentan en la Tabla 2. El ácido 2.4 de la Tabla 2 se obtuvo a partir del éster del Ejemplo 1.5 de la Tabla 1; el ácido 2.5 se obtuvo a partir del éster del Ejemplo 1.6, y así sucesivamente.

TABLA 2



Ej.	E	F	G	A	Rend. en %	p.f.: °C	Fórmula Empírica	IR ($\lambda = \text{cm}^{-1}$)	$^1\text{H-RMN } \delta$ ppm
2.4	S	C-CH ₃	CH	CH ₂ -CH ₂	90	258	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	3409 (OH), 1697 (C=O);	2,32 (s, CH ₃); 3,01-3,05 (m, 2H); 3,16-3,20 (m, 2H); 3,78 (s ancho, 1H, OH se interc. por D ₂ O); 5,83 (s, 1H); 7,50 (s, 2H); 7,65 (s, 1H)
2.5	C-Br	CH	S	CH ₂ -CH ₂	89	239-242	C ₁₆ H ₉ BrCl ₂ N ₂ O ₂ S	3413 (OH), 1694 (C=O);	2,97 (t, 3H, J = 8,0 Hz); 3,24 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 5,86 (s ancho, 1H, OH se interc. por D ₂ O); 7,09 (s, 1H); 7,44- 7,46 (m, 2H); 7,62 (s, 1H);
2.6	CH	C-Cl	S	CH ₂ -CH ₂	89	252-254	C ₁₆ H ₉ Cl ₃ N ₂ O ₂ S	3410 (OH), 1690 (C=O);	2,95 (t, 3H, J = 8,0 Hz); 3,26 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 5,90 (s ancho, 1H, OH se interc. por D ₂ O); 6,90 (s, 1H); 7,44- 7,46 (m, 2H); 7,63 (s, 1H);
2.7	S	C-Br	CH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	79	247	C ₁₆ H ₉ BrCl ₂ N ₂ O ₂ S	3419 (OH), 1720 (C=O);	1,86-2,00 (m, 4H); 2,71-2,76 (m, 2H); 3,44 (s ancho, 1H, OH se interc. por D ₂ O); 6,70 (s, 1H); 7,13-7,28 (m, 3H);
2.8	S	C-Cl	CH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	69	255	C ₁₆ H ₉ Cl ₃ N ₂ O ₂ S	3419 (OH), 1716 (C=O);	1,88-2,06 (m, 4H); 2,74-2,80 (m, 2H); 3,51 (s ancho, 1H, OH se interc. por D ₂ O); 6,55 (s, 1H); 7,15-7,31 (m, 3H);

Cont. TABLA 2 - A

Ej.	E	F	G	A	Rend. en %	p.f.: °C	Fórmula Empírica	IR ($\lambda = \text{cm}^{-1}$)	$^1\text{H-RMN } \delta \text{ ppm}$
2.9	CH	C-Br	S	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	71	261	C ₁₆ H ₉ BrCl ₂ N ₂ O ₂ S	3470 (OH), 1692 (C=O);	1,88-2,04 (m, 4H); 2,68-2,77 (m, 2H); 3,41 (s ancho, 1H, OH se interc. por D ₂ O); 6,92 (s, 1H); 7,14-7,32 (m, 3H);
2.10	CH	C-Cl	S	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	90	254-257	C ₁₆ H ₉ Cl ₃ N ₂ O ₂ S	3377 (OH), 1682 (C=O);	1,88-2,06 (m, 4H); 2,74-2,80 (t, 2H); 3,51 (s ancho, 1H, OH se interc. por D ₂ O); 6,85 (s, 1H); 7,21-7,35 (m, 3H);
2.11	S	CH	CH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	92	218-220	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	1687 (C=O);	2,05-2,20 (m, 2H); 3,02 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,20-3,30 (m, 2H); 6,18 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 6,85 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 7,37-7,51 (m, 3H); 12,70 (s ancho, 1H, OH se interc. por D ₂ O);
2.12	S	C-CH ₃	CH	CH ₂	89	63	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	3470 (OH), 1692 (C=O);	2,41 (s, CH ₃); 3,81 (s, 2H); 3,78 (s ancho, 1H, OH se interc. por D ₂ O); 6,40 (s, 1H); 7,35 (s, 2H); 7,58 (s, 1H)
2.13	CH	C-CH ₃	S	CH ₂	92	248	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	3377 (OH), 1682 (C=O);	2,8 (s, CH ₃); 3,79 (s, 2H); 3,95 (s ancho, 1H, OH se interc. por D ₂ O); 6,51 (s, 1H); 7,42 (s, 2H); 7,62 (s, 1H)

EJEMPLO 3.1Preparación de N-piperidinil-7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-tieno[2,3-g]indazol-3-carboxamida

3.1a Preparación del cloruro del ácido 7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-tieno[2,3-g]indazol-3-carboxílico

5 A una disolución formada por el ácido obtenido en el Ejemplo 2.1 (0,34 g; 0,85 mmol) en tolueno (7 ml), se le añadió SOCl₂ (0,303 g; 0,2 ml; 2,55 mmol). La mezcla se mantuvo con agitación a la temperatura de reflujo durante 2 horas y 30 min. Al final se eliminó el disolvente, y el residuo sólido obtenido se trató dos veces con tolueno nuevo, llevándolo cada vez hasta sequedad. Se recuperaron 0,36 g (rendimiento del 100%) de compuesto.

3.1b Preparación de N-piperidinil-7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-tieno[2,3-g]indazol-3-carboxamida

10 Una disolución en CH₂Cl₂ (3-4 ml) del compuesto previo (0,36 g; 0,88 mmol) se añadió a una disolución de 1-aminopiperidina (0,14 ml; 0,13 g; 1,33 mmol) y TEA (0,19 ml; 1,33 mmol) en CH₂Cl₂ (3-4 ml) enfriada en un baño de hielo. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después se diluyó con H₂O salinizada, se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O salinizada. Las fases orgánicas se mezclaron, se deshidrataron con sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío. Después de eliminar el disolvente, el residuo obtenido se trató con éter de petróleo y se purificó mediante cromatografía rápida (éter de petróleo/acetato de etilo 6/4), por lo que se obtuvieron 0,13 g (rendimiento del 32%) del compuesto en forma de un sólido blanco. R_f = 0,4 (éter de petróleo/acetato de etilo 6/4); p.f.: 150 °C;

15 IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 3200 (NH), 1650 (C=O); ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,42-1,44 (m, 2H); 1,72-1,77 (m, 4H); 2,82-2,87 (t, 4H); 2,95-3,03 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 3,26-3,34 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 5,98 (s, 1H); 7,45 (s, 2H); 7,58 (s ancho, 1H, NH se intercambia por D₂O); 7,64 (s, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 19,97 (CH₂); 23,29 (CH₂); 24,10 (CH₂); 25,36 (2 x CH₂); 57,11 (2 x CH₂); 116,99 (C); 119,631 (CH); 124,93 (C); 128,05 (C); 128,28 (CH); 130,35 (CH); 130,54 (CH); 133,42 (C); 135,78 (C); 136,81 (C); 138,02 (C); 138,61 (C); 142,72 (C); 159,60 (CO); Anál. calc. para C₂₁H₁₉Cl₃N₄OS: C, 52,35; H, 3,97; Cl, 22,07; N, 11,63; S, 6,66. Hallado: C, 52,12; H, 4,12; Cl, 21,99; N, 11,45; S, 6,58.

EJEMPLO 3.2Preparación de N-piperidinil-7-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-tieno[2,3-g]indazol-3-carboxamida

25 Se usó mismo procedimiento descrito en las preparaciones a) y b) del Ejemplo 3.1 para hacer reaccionar el ácido 7-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-tieno[2,3-g]indazol-3-carboxílico preparado en el Ejemplo 2.2 con 1-aminopiperidina. La purificación mediante cromatografía rápida (éter de petróleo/acetato de etilo 6/4) ha proporcionado el compuesto N-piperidinil-7-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-tieno[2,3-g]indazol-3-carboxamida en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 42%. R_f = 0,33 (éter de petróleo/acetato de etilo 6/4); p.f.: 145 °C;

30 IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 3202 (NH), 1605 (C=O); ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,42-1,43 (m, 2H) 1,72-1,74 (m, 4H); 2,82-2,87 (m, 4H); 2,95-3,03 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 3,25-3,33 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 6,11 (s, 1H); 7,45 (s, 2H); 7,60 (s ancho, 1H, NH se intercambia por D₂O); 7,63 (s, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 19,99 (CH₂); 23,26 (CH₂); 24,25 (CH₂); 25,33 (2 x CH₂); 57,05 (2 x CH₂); 110,12 (C); 116,96 (C); 123,17 (C); 126,08 (C); 128,28 (CH); 130,31 (CH); 130,52 (CH); 133,36 (C); 135,74 (C); 136,78 (C); 138,51 (C); 140,95 (C); 142,62 (C); 159,52 (CO); Anál. calc. para C₂₁H₁₉BrCl₂N₄OS: C, 47,93; H, 3,64; Br, 15,18; Cl, 13,10; N, 10,65; S, 6,09. Hallado: C, 48,15; H, 3,36; Br, 14,99; Cl, 13,12; N, 10,82; S, 5,98.

EJEMPLO 3.3Preparación de N-pentil-7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-tieno[3,2-g]indazol-3-carboxamida

40 3.3a Preparación de un derivado reactivo (aducto) del ácido -7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-tieno[3,2-g]indazol-3-carboxílico

45 A una suspensión del ácido preparado en el Ejemplo 2.1 (0,5 g, 1,25 mmol) en 6 ml de CH₂Cl₂, se le añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,20 g, 1,47 mmol) y EDC (hidrocloruro de (1-(3-diamino propil)-3-etilcarbodiimida) (0,28 g, 1,47 mmol). Cuando la disolución se hizo homogénea, transcurridos 10 min, la disolución se usó como tal para la etapa posterior sin aislar la amida que se había formado.

3.3b Preparación de N-pentil-7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-tieno[3,2-g]indazol-3-carboxamida

50 A la disolución homogénea obtenida en 3.3a se le añadió una disolución adicional obtenida disolviendo 1-pentilamina (0,16 g, 1,87 mmol) en 4,2 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se mantiene con agitación durante 7 horas. Al final se eliminó el disolvente. El residuo que se aisló y se purificó mediante cromatografía rápida (éter de petróleo/acetato de etilo 9/1), por lo que se obtuvo el compuesto N-pentil-7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-tieno[3,2-g]indazol-3-carboxamida en forma de un aceite amarillo (rendimiento del 26%). R_f = 0,10 (éter de petróleo/acetato de etilo 9/1); IR (nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 3333 (NH), 1680 (C=O); ¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,68-0,85 (m, 3H); 1,13-1,35 (m, 4H); 1,40-1,58 (m,

2H); 2,77 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 3,09-3,29 (m, 4H); 6,64 (s, 1H); 6,79 (t, 1H, NH se intercambia por D₂O); 7,28-7,40 (m, 2H); 7,51 (s, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 13,94 (CH₃); 19,65 (CH₂); 22,32 (CH₂); 24,93 (CH₂); 29,07 (CH₂); 29,32 (CH₂); 38,98 (CH₂); 116,49 (C); 121,30 (C); 126,77 (CH); 128,30 (CH); 129,75 (C); 130,64 (2 x CH); 133,98 (C); 134,64 (C); 137,25 (C); 138,52 (C); 138,61 (C); 143,58 (C); 162,16 (CO); Anál. calc. para C₂₁H₂₀Cl₃N₃OS: C, 53,80; H, 4,30; Cl, 22,69; N, 8,96; S, 6,84. Hallado: C, 53,85; H, 4,33; Cl, 22,74; N, 8,99; S, 6,89.

EJEMPLO 3.4

Preparación de N-mirtanil-7-cloro-1-(5'-cloropentil)-4,5-dihidro-1H-tieno[3,2-g]indazol-3-carboxamida

Se usa el mismo procedimiento ilustrado en el Ejemplo 3.3 haciendo reaccionar el ácido obtenido en el Ejemplo 2.3 (0,2 g, 0,56 mmol) con una disolución de mirtanilamina (0,14 ml, 0,84 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂, haciendo reaccionar con agitación durante 30 min a temperatura ambiente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía rápida (éter de petróleo/acetato de etilo 85/15), aislando el compuesto N-mirtanil-7-cloro-1-(5'-cloropentil)-4,5-dihidro-1H-tieno[2,3-g]indazol-3-carboxamida en forma de un aceite amarillo (rendimiento del 56%). R_f = 0,275 (éter de petróleo/acetato de etilo 85/15); IR (nujol) (λ = cm⁻¹) 3320 (NH), 1670 (C=O); ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,08 (s, 3H); 1,21 (s, 3H); 1,50-1,65 (m, 4H); 1,78-2,05 (m, 9H); 2,30-2,42 (m, 2H); 2,81 (t, 2H, J = 8,4 Hz); 3,14 (t, 2H, J = 8,4 Hz); 3,28-3,48 (m, 2H); 3,55 (t, 2H, J = 7,4 Hz); 4,19 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 6,84 (s, 1H); 6,90 (s ancho, 1H, NH se intercambia por D₂O); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 19,66 (CH₂); 19,80 (CH₂); 23,19 (CH₃); 23,82 (CH₂); 25,06 (CH₂); 25,97 (CH₂); 27,94 (CH₃); 29,42 (CH₂); 31,85 (CH₂); 33,23 (CH₂); 41,29 (CH); 41,46 (CH); 43,82 (CH); 44,45 (CH₂); 44,54 (CH₂); 50,65 (CH₂); 116,86 (C); 121,80 (C); 127,18 (CH); 128,57 (C); 136,03 (C); 138,10 (C); 141,14 (C); 162,56 (CO); Anál. calc. para C₂₅H₃₃Cl₂N₃OS: C, 60,72; H, 6,73; Cl, 14,34; N, 8,50; S, 6,48. Hallado: C, 60,77; H, 6,71; Cl, 14,31; N, 8,48; S, 6,43.

Los ejemplos de otros compuestos de fórmula (I), obtenidos según los procedimientos generales de los Ejemplos 3.1-3.4 preparados partiendo de los compuestos 2.1-2.13 y de compuestos similares de fórmula (II), se describen en la Tabla 3.

Por ejemplo, el ácido sintetizado en el Ejemplo 2.4 de la Tabla 2 se usó para obtener la amida según el Ejemplo 3.10 de la Tabla 3. El ácido preparado en el Ejemplo 2.5 se usó para obtener la amida del Ejemplo 3.13; el ácido del Ejemplo 2.6 para la amida del Ejemplo 3.12; el ácido del Ejemplo 2.7 para la amida del Ejemplo 3.16; el ácido del Ejemplo 2.8 para la amida del Ejemplo 3.15; el ácido del Ejemplo 2.9 para la amida del Ejemplo 3.18; el ácido del Ejemplo 2.10 para la amida del Ejemplo 3.17; el ácido del Ejemplo 2.11 para la amida del Ejemplo 3.19; el ácido del Ejemplo 2.12 para la amida del Ejemplo 3.20; el ácido del Ejemplo 2.13 para la amida del Ejemplo 3.21;

30

Cont. TABLA 3 - A

Ej.	E	F	G	A	T'	Rend. en %	p.f.: °C	Fórmula Empírica	IR ($\lambda = \text{cm}^{-1}$)	$^1\text{H-RMN } \delta \text{ ppm}$
3.8	S	C-Br	CH	CH ₂ CH ₂		48	176	C ₂₂ H ₂₁ BrCl ₂ N ₄ OS	3223 (NH), 1666 (C=O);	1,58-1,78 (m, 8H); 2,99 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 3,11-3,16 (m, 4H); 3,29 (dt, 2H, J = 8,0 Hz); 6,11 (s, 1H); 7,44-7,46 (m, 2H); 7,64 (s, 1H); 8,01 (s ancho, 1H, NH se interc. por D ₂ O);
3.9	S	C-CH ₃	CH	CH ₂ CH ₂		43	216	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ OS	3301 (NH), 1687 (C=O);	1,42-1,44 (m, 2H); 1,69-1,77 (m, 4H); 2,32 (s, CH ₃); 2,85 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 2,99 (t, 2H, J = 7,4 Hz); 3,28 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 5,80 (s, 1H); 7,45 (s, 2H, 1 NH se interc. por D ₂ O); 7,61 (d, 2H, J = 9,4 Hz);
3.10	S	C-CH ₃	CH	CH ₂ CH ₂		32	235	C ₂₁ H ₁₉ Cl ₄ N ₂ OS	3202 (NH), 1652 (C=O);	1,87-1,91 (m, 4H); 2,32 (s, 3H); 3,00 (t, 6H); 3,29 (t, 2H, J = 7,8 Hz); 5,80 (s, 1H); 7,44-7,45 (m, 2H); 7,56 (s ancho, 1H, NH se interc. por D ₂ O); 7,63 (s, 1H);
3.11	S	C-CH ₃	CH	CH ₂ CH ₂		38	229	C ₂₃ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ OS	3224 (NH), 1664 (C=O);	1,60-1,80 (m, 4H); 2,32 (s, CH ₃); 2,99 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 3,14 (t, 4H, J = 4,8 Hz); 3,28 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 5,80 (s, 1H); 7,43-7,44 (m, 2H); 7,63 (s, 1H); 8,02 (s ancho, 1H, NH se interc. por D ₂ O);

Cont. TABLA 3 - B

Ej.	E	F	G	A	T'	renda en %	p.f.: °C	Fórmula Empírica	IR ($\lambda = \text{cm}^{-1}$)	¹ H-RMN δ ppm
3.12	CH	C-Cl	S	CH ₂ -CH ₂		42	232-233	C ₂₂ H ₂₁ Cl ₃ N ₄ OS	3201 (NH), 1633 (C=O);	1,44-1,46 (m, 2H); 1,71-1,78 (m, 4H); 2,82-2,87 (m, 4H); 2,94-2,96 (m, 2H); 3,22-3,33 (m, 2H); 6,90 (s, 1H); 7,41- 7,54 (m, 2H); 7,56 (s ancho, 1H, NH se interc. por D ₂ O); 7,60 (s, 1H);
3.13	C-Br	CH	S	CH ₂ -CH ₂		37	192	C ₂₁ H ₁₉ BrCl ₂ N ₄ OS	3318 (NH), 1667 (C=O);	1,41-1,48 (m, 2H); 1,74-1,77 (m, 4H); 2,81-2,99 (m, 4H); 3,26-3,37 (m, 2H); 7,05 (s, 1H); 7,40-7,49 (m, 2H); 7,58 (s ancho, 1H, NH se interc. por D ₂ O); 7,63 (s, 1H);
3.14	C-Br	C-Cl	S	CH ₂ -CH ₂		42	235	C ₂₁ H ₁₈ BrCl ₃ N ₄ OS	3318 (NH), 1667 (C=O);	1,42-1,45 (m, 2H); 1,72-1,77 (m, 4H); 2,82-2,88 (m, 4H); 2,94-2,96 (m, 2H); 3,24-3,35 (m, 2H); 7,41-7,51 (m, 2H); 7,56 (s ancho, 1H, NH se interc. por D ₂ O); 7,65 (s, 1H);
3.15	S	C-Cl	CH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂		48	222-224	C ₂₂ H ₂₁ Cl ₃ N ₄ OS	3383 (NH), 1971 (C=O);	1,43-1,47 (m, 2H); 1,73-1,76 (m, 6H); 2,80-2,91 (m, 4H); 2,94-2,96 (m, 2H); 3,21-3,32 (m, 2H); 6,70 (s, 1H); 7,40- 7,52 (m, 2H); 7,57 (s ancho, 1H, NH se interc. por D ₂ O); 7,65 (s, 1H);

Cont. TABLA 3 - C

Ej.	E	F	G	A	T'	Rend. en %	p.f.: °C	Fórmula Empírica	IR ($\lambda = \text{cm}^{-1}$)	$^1\text{H-RMN } \delta \text{ ppm}$
3.16	S	C-Br	CH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂		62	212	C ₂₂ H ₂₁ BrCl ₂ N ₄ OS	3377 (NH), 1682 (C=O);	1,42-1,47 (m, 2H); 1,71-1,74 (m, 6H); 2,81-2,91 (m, 4H); 2,95-3,00 (m, 2H); 3,21-3,32 (m, 2H); 6,81 (s, 1H); 7,42- 7,56 (m, 2H); 7,58 (s ancho, 1H, NH se interc. por D ₂ O); 7,61 (s, 1H);
3.17	CH	C-Cl	S	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂		49	226	C ₂₂ H ₂₁ Cl ₃ N ₄ OS	3371 (NH), 1680 (C=O);	1,39-1,44 (m, 2H); 1,70-1,74 (m, 6H); 2,78-2,87 (m, 4H); 2,90-2,93 (m, 2H); 3,20-3,29 (m, 2H); 6,84 (s, 1H); 7,40- 7,51 (m, 2H); 7,58 (s ancho, 1H, NH se interc. por D ₂ O); 7,66 (s, 1H);
3.18	CH	C-Br	S	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂		55	215	C ₂₂ H ₂₁ BrCl ₂ N ₄ OS	3393 (NH), 1682 (C=O);	1,41-1,45 (m, 2H); 1,71-1,75 (m, 6H); 2,80-2,91 (m, 4H); 2,95-2,98 (m, 2H); 3,21-3,30 (m, 2H); 6,78 (s, 1H); 7,44- 7,51 (m, 2H); 7,60 (s ancho, 1H, NH se interc. por D ₂ O); 7,68 (s, 1H);

Cont. TABLA 3 - D

Ej.	E	F	G	A	T'	Rend. en %	p.f.: °C	Fórmula Empírica	IR ($\lambda = \text{cm}^{-1}$)	$^1\text{H-RMN } \delta$ ppm
3.19	S	CH	CH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂		36	179-181	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ OS	3163 (NH), 1650 (C=O);	1,37-1,50 (m, 2H); 1,65-1,70 (m, 4H); 2,05-2,20 (m, 2H); 2,78-2,92 (m, 4H); 2,95-3,08 (m, 2H); 3,23-3,38 (m, 2H); 6,13 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 6,83 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 7,35-7,45 (m, 2H); 7,54 (s, 1H); 7,64 (s ancho, 1H, NH se interc. por D ₂ O);
3.20	S	C-CH ₃	CH	CH ₂		48	222-224	C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ OS	3369 (NH), 1673 (C=O);	1,44-1,47 (m, 2H); 1,69-1,75 (m, 4H); 2,32 (s, CH ₃); 2,85-2,94 (m, 4H); 3,80 (s, 2H); 6,68 (s, 1H); 7,42-7,55 (m, 2H); 7,59 (s ancho, 1H, NH se interc. por D ₂ O); 7,67 (s, 1H);
3.21	CH	C-CH ₃	S	CH ₂		44	213-215	C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ OS	3402 (NH), 1684 (C=O);	1,41-1,44 (m, 2H); 1,65-1,70 (m, 4H); 2,28 (s, CH ₃); 2,81-2,89 (m, 4H); 3,78 (s, 2H); 6,65 (s, 1H); 7,44-7,52 (m, 2H); 7,57 (s ancho, 1H, NH se interc. por D ₂ O); 7,62 (s, 1H);

EJEMPLO 4Afinidad hacia los receptores CB1 y CB2 cannabinoidérgicos

La afinidad de los compuestos sintetizados hacia los receptores CB1 y CB2 cannabinoidérgicos se determinó in vitro a través de estudios de unión a receptores con marcaje radiactivo utilizando el método siguiente.

5 La técnica de unión a receptores permite, de hecho, establecer si y con qué afinidad y especificidad se une un compuesto determinado a un receptor particular. Para determinar la posible afinidad de un compuesto determinado hacia un receptor particular, es necesario hacer competir (en una preparación particular del tejido en el que están presentes esos receptores determinados) el compuesto a ensayar con otro compuesto cuya afinidad se conoce y cuya molécula se ha hecho radiactiva. La capacidad del compuesto a ensayar de desplazar el compuesto radiactivo proporciona 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 también calcular con gran precisión la cantidad de compuesto unido al receptor. Mediante este método es posible, por tanto, identificar rápidamente la afinidad de un compuesto nuevo hacia un receptor específico, y así poder hacer predicciones sobre su actividad farmacológica. Mediante la repetición del mismo esquema experimental, es posible determinar la afinidad del compuesto hacia otros tipos de receptores, y así establecer el grado de especificidad.

La técnica de unión a receptores, además de usarse para el cribado de moléculas nuevas que tienen una actividad farmacológica, puede proporcionar información útil sobre posibles cambios a nivel del receptor relacionados, por ejemplo, con una exposición prolongada a fármacos y/o patologías particulares. De hecho, en estas situaciones, se pueden observar cambios en la cantidad de los receptores presentes o cambios estructurales que alteran la afinidad de los agonistas o antagonistas, con repercusiones sobre la función normal de los propios receptores.

La experimentación se llevó a cabo de acuerdo con las pautas de la Comunidad Europea para la experimentación con animales (EEC N° 86/609), empleando animales de laboratorio (ratas) alojados en grupos de veinte por jaula, en condiciones de enjaulado estándar (temperatura 22±2 °C, humedad relativa del 60%, iluminación artificial con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas). El alimento y el agua estuvieron disponibles a voluntad.

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

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

30 El tejido se homogeneizó en 15 volúmenes (peso/volumen) de tampón TME (Tris 50 mM, EDTA 1 mM y MgCl₂ 3 mM, pH 7,4) mediante un Ultra-Turrax, y se centrifugó durante 10 minutos a 1086 x g en una centrífuga refrigerada a 4 °C. El sobrenadante resultante se centrifugó a 45.000 x g durante 30 min a 4 °C mediante el uso de un rotor Beckman SW41, y el sedimento 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 TME que contenía 5 mg/ml de albúmina de suero bovino (BSA). La unión inespecífica 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, R.U.) para reducir la unión inespecífica.

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 TME (a 4 °C) que contenía 5 mg/ml de BSA y filtración a vacío a través de filtros Whatman GFC pretratados con un 0,5% de polietilamina (PEI) y mediante el uso de un aparato de filtración (Brandell, Gaithersburg, MD, EE.UU.). Los filtros se lavaron 3 veces con 5 ml de tampón Tris HCl (pH 7,4, 4 °C) que contenía 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.).

50 La determinación de proteínas se llevó a cabo mediante el método de Bradford con el uso del protocolo y los reactivos 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 expresó en términos de K_i .

La Tabla 4 muestra los valores de K_i obtenidos con los compuestos de la presente invención, examinados en el ensayo in vitro. La afinidad de los compuestos objeto de la presente invención se compara con la relacionada con los compuestos de referencia SR144528 y SR141716A (Rimonobant®).

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

EJEMPLO 5

Ensayos de hipotermia in vivo

Según se mencionó, los compuestos que tienen actividad cannabimimética muestran in vivo los siguientes efectos: hipoactividad, hipotermia, analgesia y catalepsia (B.R. Martin et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*; 1991, 40, 471-478; P.B. Smith et al.; *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 atravesar la barrera hematoencefálica, y el sitio principal de dichos receptores que regulan la temperatura se localiza en el núcleo frontal preóptico del hipotálamo (S.M. Rawls et al.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 2002, 303, 395-402). Tras los tratamientos con compuestos agonistas de CB1 capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, la actividad cannabimimética se observa mediante el registro de la reducción de la temperatura corporal. En el caso de los compuestos antagonistas de CB1 capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, el tratamiento con dichos compuestos no implica ninguna variación de la temperatura corporal, sin embargo, implica una actividad antagonista hacia los agonistas de CB1 de referencia como WIN 55.212-2, por lo que contrarrestan la hipotermia inducida por estos últimos.

Para determinar la capacidad de los compuestos de fórmula general (I) de atravesar la barrera hematoencefálica, se llevaron a cabo ensayos dirigidos a la determinación de la hipotermia inducida como resultado de tratamientos llevados a cabo con dichos compuestos. Los ensayos se llevaron a cabo en el animal experimental (rata) según las indicaciones de trabajo de M. Rinaldi-Carmona et al. 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 en ratas aclimatadas durante una hora. La temperatura rectal se determinó antes y después (de 30 a 120 minutos) de la administración i.p. del compuesto a ensayar.

Cuando no se observaba una reducción de la temperatura tras la administración del compuesto a ensayar, se determinaba el paso de la barrera hematoencefálica determinando la posible actividad antagonista del mismo hacia un compuesto agonista de CB1 de referencia como WIN 55.212-2. Para este fin, se llevaron a cabo medidas de la temperatura rectal tras la administración i.p. del compuesto a ensayar 30 minutos antes de la administración de WIN 55.212-2. Los compuestos capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y de antagonizar la actividad agonista para CB1 de WIN 55.212-2 son capaces, de hecho, de contrarrestar la reducción de temperatura inducida por el agonista de referencia.

Cada prueba se repitió en diez animales; los resultados presentados son la media de los resultados obtenidos con los diez animales.

Los Ejemplos presentados más adelante en la presente memoria demuestran que los compuestos (I) de la invención (Ejemplos del 5.1 al 5.2), que tienen afinidad hacia los receptores CB1 como se ha demostrado en los ensayos in vitro de los Ejemplos 4, son incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica, y dichos compuestos, de hecho, son incapaces de inducir hipotermia o de contrarrestar la reducción de la temperatura inducida por el compuesto agonista de CB1 WIN 55.212-2.

El comportamiento de los compuestos de fórmula general (I) es completamente diferente del comportamiento del compuesto de referencia SR 141716A, que, al contrario, es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, y antagonizar la hipotermia inducida por WIN 55.212-2 (Ejemplo comparativo 5.5).

EJEMPLO 5.1

El ensayo se llevó a cabo con el compuesto del Ejemplo 3.2. Se usaron muestras acuosas en las que el compuesto del Ejemplo 3.2 se dispersó 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) de 0,1; 0,5; 1,0; 3,0; 30,0.

En ninguno de los casos examinados hubo una reducción de la temperatura corporal en las ratas tratadas con respecto a la administración de solución fisiológica (38 °C). Además, en el caso de la determinación de la actividad antagonista hacia WIN 55.212-2 (3 mg de compuesto/kg de peso corporal), no se observó ninguna variación de la temperatura corporal con respecto al tratamiento solamente con el WIN 55.212-2.

Las temperaturas detectadas durante el experimento, desde el tiempo cero (administración i.p.) hasta 120 min se

presentan en la Tabla 5.

EJEMPLO 5.2

Se repitió el Ejemplo 5.1, pero con el compuesto del Ejemplo 3.5 en lugar del compuesto del Ejemplo 3.2.

5 Como en el caso del compuesto del Ejemplo 3.2, tampoco el compuesto del Ejemplo 3.5 pudo atravesar la barrera hematoencefálica, y dicho compuesto fue incapaz de inducir hipotermia o de contrarrestar la reducción de la temperatura inducida por el compuesto agonista de CB1 WIN 55.212-2.

Con ninguna de las dosis empleadas se observó de hecho una reducción de la temperatura corporal en las ratas tratadas. Además, en el caso de la determinación de la actividad antagonista hacia WIN 55.212-2, no se observaron variaciones de la temperatura corporal con respecto al tratamiento solamente con WIN 55.212-2.

10 **EJEMPLO 5.3**

El Ejemplo 5.1 se repitió, pero mediante el uso del compuesto del Ejemplo 3.6 en vez del compuesto del Ejemplo 3.2; como en el caso del compuesto del Ejemplo 5.1, tampoco el compuesto del Ejemplo 3.6 pudo atravesar la barrera hematoencefálica, y dicho compuesto fue incapaz de inducir hipotermia o de oponerse a la reducción de la temperatura inducida por el compuesto agonista de CB1 WIN 55.212-2.

15 No se observó, de hecho, una reducción de la temperatura corporal en las ratas tratadas con ninguna de las dosis empleadas.

Además, en el caso de la determinación de la actividad antagonista hacia WIN 55.212-2, no se observaron variaciones de la temperatura corporal con respecto al tratamiento solamente con WIN 55.212-2.

EJEMPLO 5.4

20 Se repitió el Ejemplo 5.1, pero con el compuesto del Ejemplo 3.9 en lugar del compuesto del Ejemplo 3.2.

Como en el caso del compuesto del Ejemplo 5.1, tampoco el compuesto del Ejemplo 3.9 pudo atravesar la barrera hematoencefálica, y dicho compuesto fue incapaz de inducir hipotermia o de oponerse a la reducción de la temperatura inducida por el compuesto agonista de CB1 WIN 55.212-2.

25 No se observó, de hecho, una reducción de la temperatura corporal en las ratas tratadas con ninguna de las dosis empleadas.

Además, en el caso de la determinación de la actividad antagonista hacia WIN 55.212-2, no se observaron variaciones de la temperatura corporal con respecto al tratamiento solamente con WIN 55.212-2.

EJEMPLO 5.5 (comparativo)

30 Se repitió el Ejemplo 5.1, pero mediante el uso del compuesto antagonista de CB1 de referencia SR 141716A en vez del compuesto del Ejemplo 3.2.

El antagonista de CB1 SR141716A, como tal, no supuso ninguna variación de la temperatura corporal en las ratas tratadas, sin embargo fue capaz de antagonizar el efecto de WIN 55.212-2, tal como se muestra en la Tabla 6.

35 Los resultados de la Tabla demuestran que, a diferencia de los compuestos de fórmula (I) objeto de la presente invención, el compuesto de referencia SR 141716A es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, ya que es capaz de oponerse a la hipotermia inducida por el agonista de CB1 WIN 55.212-2.

EJEMPLO 6

Ensayos de motilidad intestinal

40 Para determinar la actividad in vivo de los compuestos (I) objeto de la presente invención, se llevaron a cabo ensayos funcionales dirigidos a determinar el efecto de dichos compuestos sobre la motilidad intestinal en ratas. De hecho, se demostró la implicación de los receptores CB1 cannabinoidérgicos en la regulación de la motilidad intestinal en rata (R.G. Pertwee et al; *Br. J. Pharmacol.*; 1996, 118, 2199-2205). En particular, los agonistas de los receptores CB1 reducen la motilidad gastrointestinal; los compuestos antagonistas de los mismos receptores tienen en cambio un efecto procinético sobre el tránsito gastrointestinal (G. Colombo et al.; *Eur. J. Pharmacol.*; 1998, 344, 67-69; M.A. Casu et al.; *Eur. J. Pharmacol.*; 2003, 459, 97-105).

45 La determinación del estreñimiento o del efecto procinético de los compuestos se llevó a cabo mediante el método de la Prueba del Tránsito del Intestino Delgado basándose en el procedimiento definido y ratificado por Y. Nagakura et al.; *Eur. J. Pharmacol.*; 1996, 311, 67-72. El método, que permite medir la motilidad del estómago y del primer

tracto del intestino (intestino delgado), requiere:

- la administración del compuesto a ensayar mediante una vía i.p.;
- la administración de rojo carmín (marcador que no es absorbible directamente desde el estómago) por vía intragástrica a través de una sonda metálica, tras 20 minutos desde la administración del compuesto a ensayar;
- 5 - el sacrificio de la rata mediante dislocación cervical tras un tiempo prefijado (30 minutos) partiendo del momento de la administración;
- el explanto intestinal desde el píloro hasta la válvula ileocecal;
- la determinación de la parte intestinal atravesada por el marcador;
- 10 - el procesamiento de datos para determinar el porcentaje de la parte atravesada con respecto a la longitud total del intestino delgado.

Con respecto al control (solución fisiológica o vehículo en el que los compuestos a ensayar se solubilizaron o se dispersaron), la administración de los compuestos agonistas de CB1 implica una reducción del porcentaje de tránsito intestinal; se observa un efecto opuesto en el caso de los compuestos antagonistas. Estos últimos son capaces, por lo tanto, de anular el efecto de estreñimiento de los compuestos agonistas de CB1.

- 15 Cada prueba se repitió en diez animales; los resultados presentados en los Ejemplos son la media de los resultados obtenidos con diez animales.

Los Ejemplos presentados más adelante en la presente memoria demuestran que los compuestos (I) de la invención son activos en el tracto gastrointestinal. En particular, los compuestos de fórmula (I) de los Ejemplos 6.1 y 6.2 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, lo que supone un efecto procinético sobre el tracto gastrointestinal. El efecto observado es comparable al del compuesto de referencia SR 141716A (Ejemplo comparativo 6.3). A diferencia del compuesto de referencia, que, como se demostró anteriormente mediante los ensayos de hipotermia, es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención (Ejemplos 6.1 y 6.2) tienen afinidad hacia los receptores CB1 cannabinoidérgicos, son capaces de influir en la motilidad intestinal, pero son incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica (véanse los Ejemplos 5.1 y 5.2). Tales compuestos, por lo tanto, son principios activos potenciales nuevos para el uso en el tratamiento de las patologías del tracto gastrointestinal, sin que éstos puedan provocar ningún efecto secundario en el sistema nervioso central. Los resultados obtenidos con estos Ejemplos permiten una extrapolación general hacia todas las patologías del sistema periférico en las que está implicada la modulación de los receptores CB1 o CB2 cannabinoidérgicos.

30 **EJEMPLO 6.1**

El ensayo se llevó a cabo con el compuesto del Ejemplo 3.5; se usaron en particular muestras acuosas en las que el compuesto 3.5 se dispersó en agua con tres gotas de Tween 80. De acuerdo con el procedimiento anterior, con tratamientos iguales a 5 mg de compuesto/kg de peso corporal, el marcador ha recorrido, por término medio, una porción intestinal igual al 67% con respecto a la longitud total del intestino, mientras tras la administración de una solución fisiológica que contiene la misma cantidad de Tween 80, el marcador ha recorrido, por término medio, una porción intestinal igual al 50%.

El efecto procinético del compuesto del Ejemplo 3.5 se determinó también con respecto a la acción de estreñimiento del compuesto agonista de CB1 WIN 55.212-2. El tratamiento de las ratas con muestras acuosas de WIN 55.212-2 con concentraciones iguales a 0,5 mg de compuesto/kg de peso corporal ha supuesto una cobertura del tránsito intestinal del marcador igual al 25% del total del intestino con respecto a la longitud total. En el caso de un tratamiento similar con WIN 55.212-2 precedido por la administración de una muestra acuosa del compuesto del Ejemplo 3.5 con una concentración igual a 1,5 mg de compuesto/kg de peso corporal, el marcador ha recorrido en cambio, por término medio, el 50% con respecto a la longitud total del intestino.

40 **EJEMPLO 6.2**

45 Se repitió el Ejemplo 6.1, pero mediante el uso del compuesto de fórmula (I) del Ejemplo 3.6 en lugar del compuesto del Ejemplo 3.5. Además, en este Ejemplo las dosis del tratamiento se cambiaron en función de los valores de K_i determinados en el Ejemplo 4. Con tratamientos iguales a 1 y 5 mg de compuesto/kg de peso corporal, respectivamente, el marcador ha recorrido, por término medio, una porción intestinal igual al 65% y al 75%, respectivamente, con respecto a la longitud total del intestino, mientras tras la administración de una solución fisiológica que contiene la misma cantidad de Tween 80, el marcador ha recorrido, por término medio, una porción intestinal igual al 50%.

Además, en este caso, el efecto procinético del compuesto del Ejemplo 3.6 se determinó con respecto a la acción de

estreñimiento del compuesto agonista de CB1 WIN 55.212-2. El tratamiento de las ratas con muestras acuosas de WIN 55.212-2 con concentraciones iguales a 0,5 mg de compuesto/kg de peso corporal ha supuesto una cobertura del tránsito intestinal del marcador igual al 25% del total del intestino con respecto a la longitud total. En el caso de un tratamiento similar con WIN 55.212-2 precedido por la administración de una muestra acuosa del compuesto del Ejemplo 3.6 con una concentración igual a 0,3 mg de compuesto/kg de peso corporal, el marcador ha recorrido en cambio, por término medio, el 50% con respecto a la longitud total del intestino.

EJEMPLO 6.3 (comparativo)

Se repitió el Ejemplo 6.1, pero mediante el uso del compuesto de referencia SR 141716A en lugar del compuesto del Ejemplo 3.5; además, las dosis del tratamiento se cambiaron en función de los valores de Ki determinados en el Ejemplo 4. Con tratamientos iguales a 2,5 mg de compuesto/kg de peso corporal, el marcador ha recorrido, por término medio, una porción intestinal igual al 75% con respecto a la longitud intestinal total, mientras tras la administración de una solución fisiológica que contiene la misma cantidad de Tween 80, el marcador ha recorrido, por término medio, una porción intestinal igual al 50%.

El tratamiento de las ratas con muestras acuosas de WIN 55.212-2 con concentraciones iguales a 0,5 mg de compuesto/kg de peso corporal ha supuesto una cobertura del tránsito intestinal del marcador igual al 25% del total del intestino con respecto a la longitud total. En el caso de un tratamiento similar con WIN 55.212-2 precedido por la administración de una muestra acuosa del compuesto de referencia SR 141716A con una concentración igual a 0,1 mg de compuesto/kg de peso corporal, el marcador ha recorrido en cambio, por término medio, el 50% con respecto a la longitud total del intestino.

TABLA 4

Actividad in vitro de los compuestos de la invención en los receptores CB1 y CB2		
Compuesto (Ej.)	CB1 (cerebro) Ki (nM)	CB2 (bazo) Ki (nM)
3.1	44,3±0,5	67,4±6
3.2	4,47±0,14	36,75±5
3.5	137±12	243±14
3.6	9,83±0,72	20,81±1,4
3.7	126±5	195±27
3.8	9,6±1,7	60,01±1
3.9	7,88±0,5	55,15±6
3.11	57±6	57,1±5
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 tras la administración en ratas (10 animales) de los compuestos indicados en la Tabla. WIN 55.212-2 es un compuesto agonista de CB1 que atraviesa la barrera hematoencefálica y reduce la temperatura corporal. La temperatura corporal de los animales tras la administración de una solución fisiológica es, por término medio, de 38 °C.	
Tiempo desde la	Temperatura corporal (°C)

administración (minutos)	WIN 55.212-2 (3 mg/kg)	Compuesto del Ej. 3.2 (0,1-30 mg/kg)	WIN 55.212-2 (3 mg/kg) + compuesto del Ej. 3.2 (0,1-30 mg/kg)
0	37,9	38,0	38,0
15	35,6	37,9	38,0
30	33,8	38,0	34,0
60	34,5	38,2	34,5
90	35,8	38,1	35,8
120	36,8	37,9	36,8

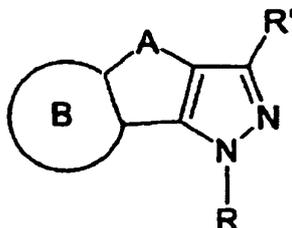
TABLA 6

Ejemplo Farmacológico 5.5 (comparativo): tendencia de la temperatura corporal tras la administración en ratas (10 animales) de los compuestos indicados en la Tabla. WIN 55.212-2 es un compuesto agonista de CB1 que atraviesa la barrera hematoencefálica y reduce la temperatura corporal; SR141716A es un compuesto antagonista de CB1 que atraviesa la barrera hematoencefálica y que no provoca una variación de la temperatura corporal en las ratas tratadas. La temperatura corporal de los animales tras la administración de una solución fisiológica es, por término medio, de 38 °C.

Tiempo desde la administración (minutos)	Temperatura corporal (°C)		
	WIN 55.212-2 (3 mg/kg)	WIN 55.212-2 (3 mg/kg) + SR141716A (0,1 mg/kg)	WIN 55.212-2 (3 mg/kg) + SR141716A (0,5 mg/kg)
0	37,9	----	----
15	35,6	----	----
30	33,8	35,3	37,0
60	34,5	36,9	37,8
90	35,8	37,5	37,9
120	36,8	----	----

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de pirazol tricíclico de fórmula (I) que tiene afinidad por los receptores CB1 y/o CB2 cannabinoidérgicos:



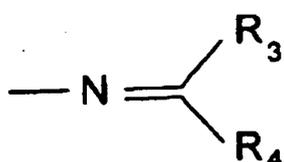
(I)

5 en la que:

- A es $-(CH_2)_t$, en la que t es igual a 1, 2 ó 3;
- B es tiofeno, sustituido opcionalmente con un número de sustituyentes de 1 a 4, y dichos sustituyentes son iguales o diferentes entre sí, y se seleccionan de lo siguiente: halógeno, alquilo C₁-C₇, o fenilo;
- R es un grupo seleccionado de lo siguiente:

- 10
- alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, en el que el extremo de la cadena principal que no está unido al átomo de nitrógeno tiene una terminación CH₂-W, y W es un halógeno,
 - arilo o arilalquilo, sin sustituir o que tiene de uno a cinco sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno o alquilo C₁-C₇;
 - R' es un sustituyente amídico de fórmula -C(O)-NH-T', y T' se selecciona de:

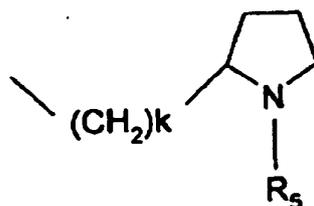
- 15
- alquilo C₁-C₈;
 - haloalquilo C₁-C₇;
 - arilo, arilalquilo o arilalqueno, que contienen opcionalmente un heteroátomo seleccionado de S, N, o O, sin sustituir o que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, y dichos sustituyentes se seleccionan de halógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇,
- 20
- alquiltio C₁-C₇, o alcoxi C₁-C₇;
 - un cicloalquilo C₃-C₁₅ sin sustituir o sustituido con una o más cadenas alquilo C₁-C₇, y dichas cadenas son de una a cuatro para los cicloalquilos C₅-C₁₅, y son de una a tres para el cicloalquilo C₄, y son de una a dos para el cicloalquilo C₃, y dichos grupos alquilo son iguales o diferentes entre sí;
 - un grupo que tiene la fórmula:



(IA)

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

o

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

- 5
- hidrógeno;
 - alquilo C_1-C_7 ;
 - arilo, arilalquilo o arilalqueno sin sustituir o que tiene opcionalmente en los anillos aromáticos de uno a cinco sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_7 , haloalquilo C_1-C_7 , haloalcoxi C_1-C_7 , alquiltio C_1-C_7 , o alcoxi C_1-C_7 ; o

10 R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado o insaturado de 5 a 10 átomos de carbono, sin sustituir o que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de alquilo C_1-C_7 , fenilo, bencilo, dicho fenilo o bencilo sustituido opcionalmente 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 , alquiltio C_1-C_7 , o alcoxi C_1-C_7 ; o

15 hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I):

20 - B es tiofeno sustituido opcionalmente dependiendo del número de átomos del anillo con un número de sustituyentes de 1 a 4, y dichos sustituyentes son iguales o diferentes entre sí, y seleccionados de lo siguiente: halógeno o alquilo C_1-C_7 ;

- R tiene el significado siguiente:

- 25
- un alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, en el que el extremo que no está unido al átomo de nitrógeno de la cadena principal tiene una terminación CH_2-W , y W es un halógeno; o
 - un arilalquilo, sin sustituir o que tiene de uno a cinco sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, y dichos sustituyentes se seleccionan de halógeno o alquilo C_1-C_7 ;

- R' es una amida de fórmula $-C(O)-NH-T'$, en la que T' se define como en la reivindicación 1, excluyendo las fórmulas (IA) y (IB).

3. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

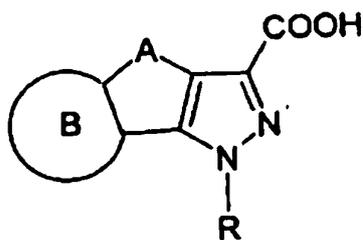
30 - B es tiofeno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, dichos sustituyentes iguales o diferentes entre sí, seleccionados de lo siguiente: halógeno o alquilo C_1-C_3 ;

- R tiene el significado siguiente:

- 35
- alquilo C_1-C_7 lineal o ramificado, en el que el extremo que no está unido al átomo de nitrógeno de la cadena principal tiene la terminación CH_2-W , y W es un halógeno; o
 - arilalquilo, sin sustituir o que tiene de uno a cinco sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3 ;

- R' es una amida de fórmula $-C(O)-NH-T'$, en la que T' es un grupo seleccionado de lo siguiente:

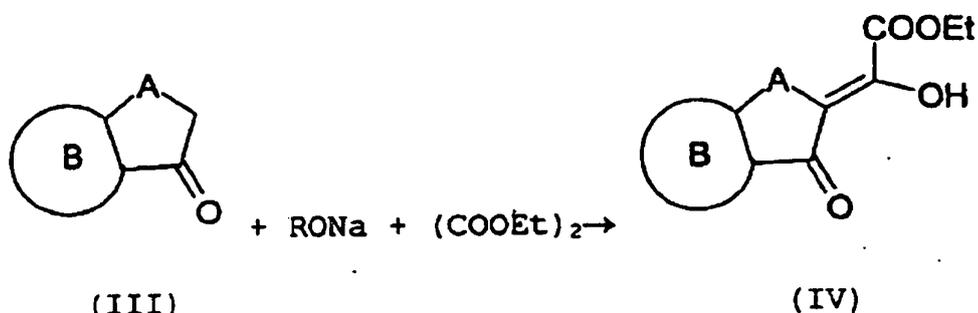
- alquilo C₁-C₈;
 - haloalquilo C₁-C₇;
 - arilo, arilalquilo o arilalqueno, que contiene opcionalmente un heteroátomo, sin sustituir o que tiene de uno a cinco sustituyentes, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;
 - un grupo NR₁R₂, en el que R₁ y R₂ se definen como en la reivindicación 1; o
 - un cicloalquilo C₃-C₁₅ sin sustituir o sustituido con una o más cadenas alquilo C₁-C₇, y dichas cadenas son de una a cuatro para los cicloalquilos C₅-C₁₅, y son de una a tres para el cicloalquilo C₄, y son de una a dos para el cicloalquilo C₃, y dichos grupos alquilo son iguales o diferentes entre sí.
- 10 4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionado de lo siguiente:
- N-piperidinil-7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxamida;
- N-homopiperidinil-7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxamida;
- N-pirrolidinil-7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxamida;
- N-piperidinil-7-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxamida;
- 15 N-homopiperidinil-7-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxamida;
- N-pirrolidinil-7-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxamida;
- N-piperidinil-7-metil-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxamida;
- N-homopiperidinil-7-metil-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxamida;
- N-pirrolidinil-7-metil-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxamida;
- 20 N-piperidinil-7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*g*]indazol-3-carboxamida;
- N-piperidinil-6-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*g*]indazol-3-carboxamida;
- N-piperidinil-6-bromo-7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*g*]indazol-3-carboxamida;
- N-piperidinil-8-cloro-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrotieno[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- N-piperidinil-8-bromo-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrotieno[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- 25 N-piperidinil-8-cloro-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrotieno[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- N-piperidinil-8-bromo-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrotieno[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- N-piperidinil-6-metil-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4-dihidrotieno[2',3':4,5]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxamida;
- N-piperidinil-6-metil-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4-dihidrotieno[3',2':4,5]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxamida; y
- N-mirtanil-7-cloro-1-(5'-cloropentil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*g*]indazol-3-carboxamida.
- 30 5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende centros quirales en la estructura.
6. Un procedimiento para obtener los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende la síntesis de un ácido de fórmula (II), u opcionalmente de uno de sus derivados reactivos seleccionados de haluros de acilo, anhídridos, anhídridos mixtos, imidazoles, aductos de éster-amida, o ésteres de alquilo C₁-C₄ lineales o ramificados:



(II)

que comprende las siguientes etapas:

- obtención de α -hidroxi- γ -cetoésteres de fórmula (IV), en la que A, B se definen como en la reivindicación 1, partiendo de un compuesto de fórmula (III), mediante una reacción con alcóxido sódico y oxalato de dietilo

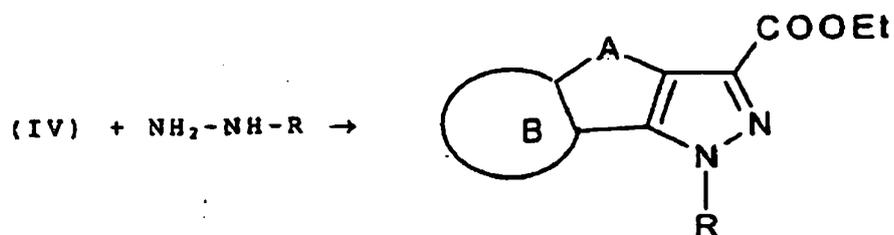


(III)

(IV)

5

- reacción de los compuestos de fórmula (IV) con una hidrazina de fórmula (V), en la que R se define como en la reivindicación 1, y dicho compuesto (V) está opcionalmente en forma del hidrocóloro correspondiente, para obtener el compuesto tricíclico de fórmula VI:



(V)

(VI)

- 10 - hidrólisis básica con hidróxidos alcalinos en solución hidroalcohólica del compuesto de fórmula (VI) para obtener el ácido de fórmula general (II);
- opcionalmente, formación de un derivado reactivo del ácido de fórmula (II) como se definió anteriormente.

- 7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que, cuando en la fórmula (I) R' es un sustituyente amídico de fórmula -C(O)-NH-T', y T' se define como en la reivindicación 1, se parte de un derivado reactivo del ácido de fórmula (II) que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general:



en la que T' se define como en la reivindicación 1.

- 8. El compuesto de fórmula (II), o los derivados reactivos correspondientes seleccionados de haluros de acilo, anhídridos, anhídridos mixtos, imidazoles, aductos de éster-amida, o ésteres de alquilo C₁-C₄ lineales o ramificados,
- 20 en el que A, B y R se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

9. Los compuestos según la reivindicación 8, seleccionados de lo siguiente:
- ácido 7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxílico;
- ácido 7-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxílico;
- ácido 7-metil-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[2,3-*g*]indazol-3-carboxílico;
- 5 ácido 7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*g*]indazol-3-carboxílico;
- ácido 6-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*g*]indazol-3-carboxílico;
- ácido 6-bromo-7-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*g*]indazol-3-carboxílico;
- ácido 8-cloro-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrotieno[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxílico;
- ácido 8-bromo-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrotieno[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxílico;
- 10 ácido 8-cloro-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrotieno[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxílico;
- ácido 8-bromo-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4,5,6-tetrahidrotieno[3',2':6,7]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxílico;
- ácido 6-metil-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4-dihidrotieno[2',3':4,5]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxílico; o
- ácido 6-metil-1-(2'',4''-diclorofenil)-1,4-dihidrotieno[3',2':4,5]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-3-carboxílico.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 15 11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10, que comprende además aditivos o excipientes capaces de permitir que los compuestos de fórmula (I) atraviesen la barrera hematoencefálica.
12. La composición farmacéutica según la reivindicación 10 ó 11, que comprende además alquilsulfato sódico u otro tensioactivo.
- 20 13. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 que comprende un 0,5-20% en peso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 0,05-0,5% en peso de alquilsulfato sódico o de otro tensioactivo, 2,5-10% en peso de un agente disgregante.
- 25 14. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que están implicadas las células del sistema inmunitario o trastornos inmunitarios, o en el tratamiento de osteoporosis, isquemia renal y estados inflamatorios; para el tratamiento de enfermedades asociadas a trasplantes de órganos, para la terapia preventiva del rechazo en el trasplante alogénico, en el tratamiento y la profilaxis de GVHD (enfermedad del injerto contra el hospedador), para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, poliartritis reumatoide, anemia hemolítica autoinmune, enfermedad de Behcet, síndrome de Sjögren, espondiloartritis indiferenciada, dermatomiositis, enfermedades oculares, enfermedades pulmonares, alergias y reacciones alérgicas, inflamaciones, dolor,
- 30 esquizofrenia, para el tratamiento de la depresión, cuando se usan sustancias de abuso y/o adictivas, para el tratamiento de vómitos, náuseas, vértigo, 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, para el tratamiento de problemas de apetito, patologías del tracto gastrointestinal y de la vejiga, de enfermedades cardiovasculares, en
- 35 caso de patologías del sistema urinario, para patologías neuroinflamatorias.
15. El uso según la reivindicación 14, en el que $A = -(CH_2)_t$, en el que $t = 2, 3$.
16. El uso según la reivindicación 14, en el que $A = -(CH_2)_t$, en el que $t = 1$.
17. El uso *in vitro* de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como un radiomarcador para la identificación y el marcaje de los receptores CB1 o CB2 cannabinoidérgicos.