

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 808**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07869220 .9**
96 Fecha de presentación: **13.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2094705**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54 Título: **Heterociclos azabicíclicos como moduladores de los receptores de cannabinoides**

30 Prioridad:
14.12.2006 US 869933 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.07.2012

73 Titular/es:
**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:
**EWING, William R.;
ZHU, Yeheng y
SULSKY, Richard B.**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 384 808 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

Heterociclos azabíclicos como moduladores de los receptores de cannabinoides

La presente solicitud reivindica prioridad respecto de la solicitud provisional estadounidense n.º 60/869.933 presentada el 14 de diciembre de 2006.

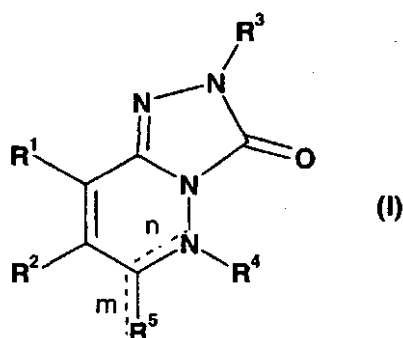
- 5 Los compuestos de la presente invención demuestran una combinación inesperada de una alta actividad agonista inversa hacia CB-1 y una semivida canina corta o tienen una mayor solubilidad acuosa de $> 1 \mu\text{g/ml}$ alcanzada mediante la combinación de Ar_1 , Ar_2 y R_1 apropiados. Los compuestos de la presente invención tienen preferentemente valores de K_i en CB-1 de 0,5nM-20nM con valores de semivida canina de $< 50 \text{ h}$ o tienen una mayor solubilidad acuosa de $> 1 \mu\text{g/ml}$.

10 **Antecedentes**

El delta-9-tetrahidrocannabinol o Delta-9 THC, el principal componente activo de *Cannabis sativa* (marihuana), forma parte de una gran familia de compuestos lipófilos (i.e., cannabinoides) que median efectos fisiológicos y psicotrópicos entre los que se incluyen la regulación del apetito, la inmunosupresión, la analgesia, la inflamación, la emesis, la anti-nocicepción, la sedación y la presión intraocular. Otros miembros de la familia de los cannabinoides incluyen los ligandos endógenos (derivados de ácido araquidónico), anandamida, 2-araquidonil-glicerol y 2-araquidonil-glicerol-éter. Los cannabinoides funcionan mediante la unión selectiva con y la activación de los receptores de cannabinoides acoplados a la proteína G. Se han clonado dos tipos de receptores de cannabinoides, que incluyen CB-1 (L. A. Matsuda, *et al.*, *Nature*, 346, 561-564 (1990)) y CB-2 (S. Munro, *et al.*, *Nature*, 365, 61-65 (1993)). El receptor CB-1 se expresa a un nivel elevado en los sistemas nerviosos central y periférico (M. Glass, *et al.*, "Neuroscience", 77, 299-318 (1997)), mientras que el receptor CB-2 se expresa a un nivel elevado en el tejido inmune, particularmente, en el bazo y las amígdalas. El receptor CB-2 también se expresa en otras células del sistema inmune tales como las células linfoides (S. Gallegue, *et al.*, *Eur J Biochem*, 232, 54-61 (1995)). La activación de agonistas de los receptores de cannabinoides provoca la inhibición de la acumulación de AMPc, la estimulación de la actividad MAP quinasa y el cierre de los canales del calcio.

25 Existen pruebas contundentes de que los cannabinoides regulan el apetito. La estimulación de la actividad de CB-1 mediante anandamida o Delta-9 THC produce un aumento de la ingesta de alimentos y un aumento del peso en múltiples especies, incluyendo los seres humanos (Williams y Kirkham, *Psychopharm.*, 143, 315-317 (1999)). Se produce la desactivación genética de CB-1 en ratones hipofágicos y delgados en comparación con los ratones de la misma camada de tipo natural (DiMarzo, *et al.*, *Nature*, 410, 822-825 (2001)). Los estudios publicados con antagonistas de moléculas pequeñas de CB-1 han demostrado una disminución de la ingesta de alimentos y del peso corporal en ratas (Trillou, *et al.*, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, R345-R353, (2003)). La administración crónica del antagonista de CB-1 AM-251 durante dos semanas produjo una reducción sustancial del peso corporal y una disminución de la masa de tejido adiposo (Hildebrandt, *et al.*, *Eur. J. Pharm*, 462,125-132 (2003)). Existen múltiples estudios que han analizado el efecto anoréxico del antagonista de CB-1 de Sanofi, SR-141716 (Rowland, *et al.*, *Psychopharm.*, 159, 111-116 (2001); Colombo, *et al.*, *Life Sci.*, 63, 113-117 (1998)). Hay al menos dos antagonistas de CB-1 en ensayos clínicos para la regulación del apetito, el SR-141716 de Sanofi y el SLV-319 de Solvay. Los datos publicados de la fase IIb revelan que el SR-141716 redujo en función de la dosis el peso corporal en sujetos humanos durante un periodo de ensayo de 16 semanas. También se ha observado que los antagonistas de CB-1 potencian el abandono del hábito de fumar. En la reunión informativa de Sanofi-Synthelabo celebrada en septiembre de 2002, se presentaron los datos clínicos de la fase II sobre el abandono del hábito de fumar. Estos datos mostraron que el 30,2 % de los pacientes tratados con la dosis más elevada de SR-141716 se abstuvieron de fumar cigarrillos en comparación con el 14,8 % de los tratados con placebo.

El documento WO 2005/063762 revela heterociclos azabíclicos que funcionan como moduladores de los receptores de cannabinoides de fórmula (I):



45

en la que R^5 puede ser O, siendo m un enlace doble y siendo n un enlace simple, i.e. [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3,6-dionas.

Definiciones

5 Las siguientes definiciones se aplican a los términos y a las expresiones usadas a lo largo de la presente memoria a no ser que, en casos específicos, se establezca lo contrario.

10 Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" indica cadenas de hidrocarburo ramificadas o no ramificadas que contienen de 1 a 20 carbonos, preferentemente, de 1 a 12 carbonos, y más preferentemente, de 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo y similares. Además, los grupos alquilo, según lo
15 definido en la presente memoria, pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de carbono disponible con uno o más grupos funcionales unidos comúnmente a dichas cadenas, tales como, pero sin limitación, hidroxilo, halo, haloalquilo, mercapto o tio, ciano, alquiltio, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo, carbalcoílo, carboxamido, carbonilo, alqueniilo, alquinilo, nitro, amino, alcoxilo, ariloxilo, arilalquilo, heteroariloxilo, amido, $-OPO_3H$, $-OSO_3H$ y similares, formando grupos alquilo, tales como trifluorometilo, 3-hidroxihexilo, 2-carboxipropilo, 2-fluoroetilo, carboximetilo, cianobutilo y similares.

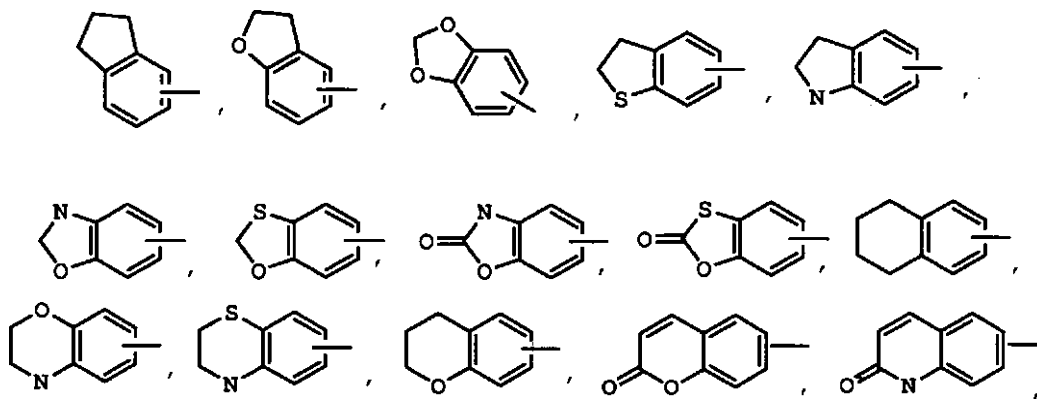
20 A no ser que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo", como se emplea en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos de hidrocarburos cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen uno o más enlaces dobles) que contienen de 1 a 3 anillos, agregados o fusionados, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 carbonos formando los anillos, preferentemente, de 3 a 10 carbonos, formando el anillo y pudiendo estar fusionados a 1 ó 2 anillos aromáticos según lo descrito para arilo, que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y dodecilo, ciclohexenilo,

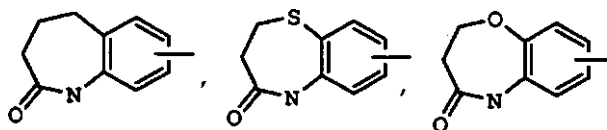


25 Además, cualquier cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido a través de cualquier átomo de carbono disponible con uno o más grupos seleccionados entre hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, alcoxilo, haloalquilo, hidroxilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo, heteroariloxilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio y/o cualquier sustituyente alquilo.

30 El término "cicloalquilalquilo", como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos alquilo según lo definido anteriormente que tienen un sustituyente de cicloalquilo, en los que dichos grupos "cicloalquilo" y/o "alquilo" pueden estar opcionalmente sustituidos según lo definido anteriormente.

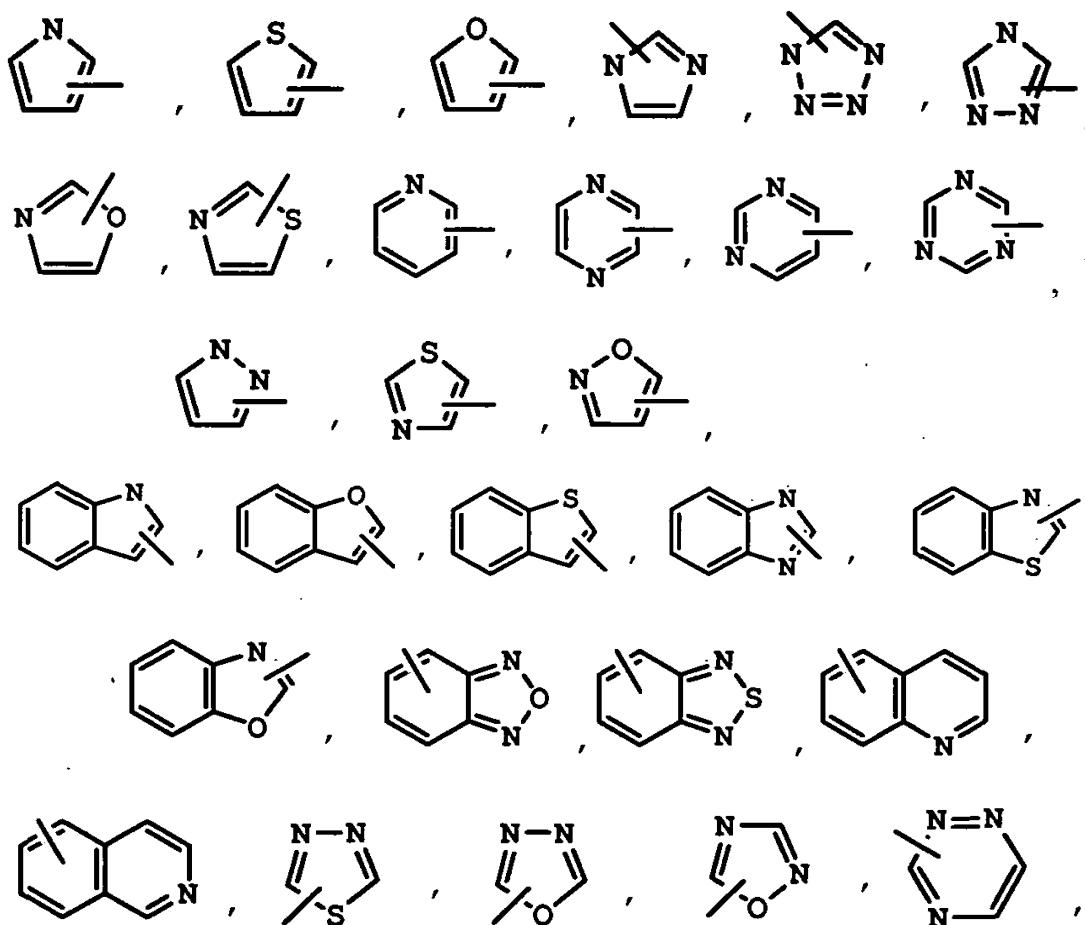
35 A no ser que se indique lo contrario, el término "arilo", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la parte del anillo (tales como fenilo o naftilo incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y pueden incluir opcionalmente uno a tres anillos más fusionados a un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico, por ejemplo





Además, "arilo", según lo definido en la presente memoria, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales, tales como halo, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxilo, ariloxialquilo, arilalcoxilo, alcocarbonilo, arilcarbonilo, arilalqueno, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfino, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilheteroarilo, heteroariloxilo, hidroxilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido en el que el amino incluye 1 ó 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo o cualquiera del resto de compuestos arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilamino or arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo expuestos en la presente memoria.

A no ser que se indique lo contrario, el término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que incluye 2, 3 ó 4 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Dichos anillos se pueden fusionar a un arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, e incluyen posibles *N*-óxidos como los descritos en Katritzky, A. R. y Rees, C. W., eds. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds" 1984, Pergamon Press, Nueva York, NY; y Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., eds. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature" 1982-1995, 1996, Elsevier Science, Inc., Tarrytown, NY; y las referencias realizadas en dichos documentos. Además, "heteroarilo", según lo definido en la presente memoria, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes incluidos anteriormente en la definición de "alquilo sustituido" y "arilo sustituido". Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes:



25

y similares.

El término "heteroarilalquilo", como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos alquilo según lo definido anteriormente que tienen un sustituyente heteroarilo, en los que dichos grupos "heteroarilo" y/o "alquilo" pueden estar opcionalmente sustituidos según lo definido anteriormente.

5 El término "heterociclo", "heterociclilo" o "anillo heterocíclico", como se usa en la presente memoria, representa un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros estable sustituido o no sustituido que puede estar saturado o insaturado y que consiste en átomos de carbono con uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte de la creación de una estructura estable.

10 Ejemplos de dichos grupos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, piperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isooxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tetrahidropirano, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, oxadiazolilo y otros heterociclos descritos en Katritzky, A. R. y Rees, C. W., eds. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds" 1984, Pergamon Press, Nueva York, NY; y Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., eds. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature", 1982-1995, 1996, Elsevier Science, Inc., Tarrytown, NY; y las referencias realizadas en dichos documentos.

20 El término "heterocicloalquilo", como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos alquilo según lo definido anteriormente que tienen un sustituyente heterociclilo, en los que dichos grupos heterociclilo y/o alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos según lo definido anteriormente.

Los términos "arilalquilo" usados solos o como parte de otro grupo se refieren a grupos alquilo según lo descrito anteriormente que tienen un sustituyente arilo. Ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, fenetilo, bencidrilo y naftilmetilo, y similares.

25 Los términos "heteroarilalquilo" usados solos o como parte de otro grupo se refieren a grupos alquilo según lo descrito anteriormente que tienen un sustituyente arilo. Ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, pero sin limitación, 2-piridinilmetilo, pirimidinilmetilo, 4-metil-2-piridinilmetilo y 2-piridiletilo, y similares.

30 El término "alcoxilo", ariloxilo, "heteroariloxilo", "arilalquilo" o "heteroarilalquilo", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, incluye un grupo alquilo o arilo como se define anteriormente ligado a través de un átomo de oxígeno.

El término "halógeno" o "halo", como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo, prefiriéndose el bromo, cloro o flúor.

El término "ciano", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo -CN.

El término "metileno", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo -CH₂-.

35 Los compuestos de Fórmula I y, más particularmente, de Fórmula la pueden estar presentes en forma de sales que también pertenecen al ámbito de la presente invención. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, fisiológicamente aceptables no tóxicas). Si los compuestos de Fórmula I tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. Éstas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales como, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un ácido hidrohálico, con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, ácido acético, que están o no sustituidos, por ejemplo, con halógeno como ácido cloroacético, tal como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tereftálico, tal como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos (por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, o lisina o arginina) o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como alquilo (C₁-C₄) o ácidos arilsulfónicos que están o no sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo, ácido metilsulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico. También se pueden formar las correspondientes sales de adición de ácido que tengan adicionalmente, si se desea, un centro básico presente. Los compuestos de Fórmula I y, más particularmente, de Fórmula la que tienen al menos un grupo ácido (por ejemplo, COOH) también pueden formar sales con bases. Las sales adecuadas con bases son, por ejemplo, sales de metales, tales como sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales sodio, potasio o magnesio, o sales con amoniaco o una amina orgánica, tales como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o tri-alquilamina inferior, por ejemplo, etil-, *terc*-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- o dimetil-propilamina, o una mono-, di- o trihidroxi-alquilamina inferior, por ejemplo, mono-, di- o trietanolamina. Además se pueden formar las correspondientes sales internas. También se incluyen sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos, pero que se pueden emplear, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos libres de Fórmula I y, más particularmente, de Fórmula la, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Sales preferidas de los compuestos de Fórmula Ia que contienen un grupo básico incluyen monoclóhidrato, hidrogenosulfonato, metanosulfonato, fosfato, nitrato o acetato.

Sales preferidas de los compuestos de Fórmula Ia que contienen un grupo ácido incluyen sales sodio, potasio y magnesio, y aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

5 El término "modulador" se refiere a un compuesto químico con la capacidad bien de aumentar (p. ej., actividad "agonista") o aumentar parcialmente (p. ej., actividad "agonista parcial") o de inhibir (p. ej., actividad "antagonista" o actividad "agonista inversa") una propiedad funcional de una actividad o un proceso biológico (p. ej., actividad enzimática o unión a receptores); dicho aumento o inhibición puede depender de que ocurra un hecho específico, tal como de la activación de una ruta de transducción de señales y/o se puede manifestar solo en ciertos tipos de células.

10 La expresión "metabolito bioactivo", como se emplea en la presente memoria, se refiere a cualquier grupo funcional contenido en un compuesto de Fórmula I y, más particularmente, de Fórmula Ia, con una valencia abierta para una posterior sustitución, en el que dicha sustitución puede generar, tras una biotransformación, un compuesto de Fórmula I, y más particularmente, de Fórmula Ia. Ejemplos de dichos grupos funcionales de metabolitos bioactivos incluyen, pero sin limitación, -OH, -NH o grupos funcionales en los que el hidrógeno se puede reemplazar por un grupo funcional tal como, por ejemplo, -PO₃H₂, que tras la biotransformación, genera un grupo funcional -OH o -NH de un compuesto de Fórmula I.

La expresión "ésteres de profármaco", como se emplea en la presente memoria, incluye ésteres y carbonatos formados mediante la reacción de uno o más hidroxilos de compuestos de fórmula I y, más particularmente, de Fórmula Ia, con agentes de acilación sustituidos con alquilo, alcoxilo o arilo que emplean procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, generando acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos y similares. Los ésteres de profármacos también pueden incluir, pero sin limitación, grupos tales como ésteres de fosfatos, ésteres de fosfonatos, ésteres de fosfonamidatos, ésteres de sulfatos, ésteres de sulfonatos y ésteres de sulfonamidatos, en los que el éster puede estar sustituido además con grupos que confieran una ventaja farmacéutica, tal como, pero sin limitación, una solubilidad acuosa favorable o una exposición *in vivo* al componente bioactivo de Fórmula I y, más particularmente, de Fórmula Ia.

El término "profármaco", como se emplea en la presente memoria, incluye la funcionalización de compuestos bioactivos que contienen amina o hidroxilo de Fórmula I y, más particularmente, de Fórmula Ia, formando derivados de alquilo, acilo, sulfonilo, fosforilo o sustituidos. Dichos derivados se forman haciendo reaccionar los compuestos de Fórmula I y, más particularmente, de Fórmula Ia, con reactivos de alquilación, acilación, sulfonilación o fosforilación, empleando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. La alquilación de las aminas de Fórmula I y, más particularmente, de Fórmula Ia, puede producir, pero sin limitación, derivados que incluyen unidades espaciadoras con respecto a otros restos de profármacos, tales como grupos alquinoximetilo, aciloximetilo, fosforiloximetilo o sulfoniloximetilo sustituidos. La alquilación de las aminas de Fórmula I y, más particularmente, de Fórmula Ia, puede producir la generación de sales de amina cuaternaria que actúan *in vivo* produciendo el agente bioactivo (i.e., el compuesto de Fórmula I, particularmente, de Fórmula Ia).

Los profármacos preferidos consisten en un compuesto de Fórmula Ia en el que se fosforila el hidroxilo colgante, generando un derivado de fosfato. Dicho profármaco también puede incluir un grupo espaciador entre el compuesto de Fórmula Ia y el grupo fosfato, tal como un grupo metileno. Los procedimientos para generar dicho profármaco a partir de un compuesto de Fórmula I y, más particularmente, de Fórmula Ia son conocidos por los expertos en la técnica y se enumeran en las siguientes referencias.

Los profármacos preferidos también consisten en un compuesto de Fórmula Ia en el que se alquila una amina colgante, tal como un grupo piridina, con un grupo tal como metilo, formando una sal de iones de amonio cuaternario. Los procedimientos para generar dicho profármaco a partir de un compuesto de Fórmula Ia son conocidos por los expertos en la técnica y se enumeran en las siguientes referencias.

45 Cualquier compuesto que se pueda convertir *in vivo* proporcionando un compuesto de Fórmula Ia es un profármaco para los compuestos según la reivindicación 1 de la invención.

Hay diversas formas de profármacos que son conocidas en la técnica. En las siguientes referencias, se presenta una descripción exhaustiva de los profármacos y los derivados de profármaco:

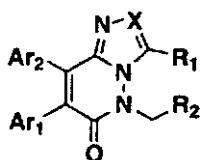
- 50 a) "The Practice of Medicinal Chemistry", Camille G. Wermuth et al., Capítulo. 31 (Academic Press, 1996);
 b) "Design of Prodrugs", editado por H. Bundgaard (Elsevier, 1985);
 c) "A Textbook of Drug Design and Development", P. Krogsgaard-Larson y H. Bundgaard, eds. Capítulo 5, pp. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991);
 d) "Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism", B. Testa y J. M. Mayer (Verlag Helvetica Chimica Acta AG, Zurich, Suiza; Wiley-VCH, Weinheim, República Federal de Alemania, 2003);
 55 e) Etmayer, P.; Amidon, G. L.; Clement, B.; Testa, B. "Lessons Learned from Marketed and Investigational Prodrugs" *J. Med. Chem.* 2004, 47(10), 2393-2404; y
 f) Davidsen, S. K. *et al.* "N-(Acyloxyalkyl)pyridinium Salts as Soluble Prodrugs of a Potent Platelet Activating Factor Antagonist" *J. Med. Chem.* 1994, 37 (26), 4423-4429.

Dichas referencias se incorporan en la presente memoria por referencia.

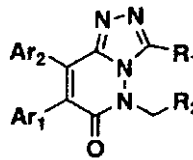
Una administración de un agente terapéutico de la invención incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente de la invención. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad de un agente terapéutico para tratar o prevenir una afección tratable mediante la administración de una composición de la invención. Esa cantidad es la cantidad suficiente para presentar un efecto terapéutico o preventivo o paliativo detectable. El efecto puede incluir, por ejemplo, el tratamiento o la prevención de las afecciones enumeradas en la presente memoria. La cantidad eficaz exacta para un sujeto dependerá del tamaño y de la salud del sujeto, de la naturaleza y del grado de la afección que se vaya a tratar, de las recomendaciones del médico que la trate, y de la composición terapéutica o de la combinación de composiciones terapéuticas seleccionada para su administración.

Descripción detallada

La presente solicitud describe compuestos según la Fórmula I, particular y preferentemente, según la Fórmula Ia, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto según la Fórmula I, particular y preferentemente, según la Fórmula Ia, y opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales, y los procedimientos de tratamiento que usan los compuestos según la Fórmula I, particular y preferentemente, según la Fórmula Ia, tanto solos como en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los compuestos tienen la siguiente Fórmula general I y, particularmente, la Fórmula Ia:



I



Ia

sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros (particularmente, sales farmacéuticamente aceptables) en las que:

Ar₁ es arilo (particularmente, fenilo), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno (particularmente, cloro y fluoro), haloalquilo (particularmente trifluorometilo), ciano, alquilo (particularmente, metilo y etilo), alcoxilo (particularmente, metoxilo) y haloalcoxilo (particularmente, trifluorometoxilo y difluorometoxilo);

Ar₂ es arilo (particularmente, fenilo), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno (particularmente, cloro y fluoro), haloalquilo (particularmente, trifluorometilo), ciano, alquilo (particularmente, metilo y etilo), alcoxilo (particularmente, metoxilo) y haloalcoxilo (particularmente, trifluorometoxilo y difluorometoxilo);

X es N, dando compuestos de la Fórmula Ia que se muestra anteriormente;

R₁ es alquilo (particularmente, metilo, etilo e isopropilo), en el que el grupo alquilo está sustituido bien con un grupo -OR₄ o con un grupo -NR₅R₆;

R₂ es selección del grupo que consiste en arilo (particularmente, fenilo) y heteroarilo (particularmente, 2-piridilo y 3-piridilo), en el que el arilo y heteroarilo puede estar cada uno sustituido opcionalmente con uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno (particularmente, fluoro y cloro), alquilo (particularmente, metilo, etilo, propilo e isopropilo), haloalquilo (particularmente, trifluorometilo y difluorometilo), ciano, cicloalquilo (particularmente, ciclopropilo y ciclobutilo) y alcoxilo (particularmente metoxilo y etoxilo);

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (particularmente, metilo y etilo), haloalquilo (particularmente, trifluorometilo y difluorometilo) y fosfatos (particularmente -PO₃Na₂ y -PO₃HNa);

R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (particularmente, metilo y etilo), en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos (particularmente, fluoro); o

R₅ y R₆ se pueden tomar junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo que forma anillos de 4, 5, 6 ó 7 miembros.

En una primera realización particular, se proporcionan compuestos de la presente invención en los que:

R₁ es un grupo metilo, etil o isopropilo que está sustituido con un grupo -OR₄ o -NR₅R₆;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo y fosfato;

R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo e isopropilo; o

R₅ y R₆ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que tiene 1 nitrógeno y el resto de los miembros del anillo son carbono.

En una segunda realización, se proporcionan compuestos de la presente invención en los que:

R₂ se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo (particularmente, 2-piridinilo y 3-piridinilo) que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, trifluorometilo, ciano e hidroximetilo; en particular, el heteroarilo es un grupo piridinilo.

5 En una tercera realización, se proporcionan compuestos de la presente invención en los que:

Ar₁ se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con metilo, trifluorometilo, cloro, fluoro o ciano (siendo ejemplos particulares de Ar₁ fenilo y ejemplos particulares de Ar₁, cuando está sustituido, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo y 4-fluorofenilo);

10 Ar₂ se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con metilo, metoxilo, trifluorometilo, cloro, fluoro o ciano (siendo ejemplos particulares de Ar₂ fenilo y ejemplos particulares de Ar₂, cuando está sustituido, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo y 4-metoxifenilo);

R₁ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂OR₄, -CH(CH₃)OR₄, -C(CH₃)₂OR₄, -CH₂CH₂OR₄, -CH₂NR₅R₆, -CH(CH₃)NR₅R₆ y -C(CH₃)₂NR₅R₆;

15 R₂ se selecciona del grupo que consiste en arilo (particularmente, fenilo) y heteroarilo (particularmente, 2-piridilo y 3-piridilo), en el que el arilo y heteroarilo pueden estar cada uno sustituido opcionalmente con uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno (particularmente, fluoro y cloro), alquilo (particularmente, metilo, etilo, propilo e isopropilo), haloalquilo (particularmente, trifluorometilo y difluorometilo), ciano, cicloalquilo (particularmente, ciclopropilo y ciclobutilo) y alcoxilo (particularmente, metoxilo y etoxilo);

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo y -P(O)(OH)₂;

20 R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En una cuarta realización, R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) fenilo sustituido con ciano (dando, por ejemplo, 4-cianofenilo);

25 (b) piridilo sustituido con 1-2 miembros seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo y trifluorometilo (dando, por ejemplo, un piridilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en 4-trifluorometil-2-piridilo, 4-trifluorometil-3-piridilo, 2-metil-4-trifluorometil-3-piridilo, 2-etil-4-trifluorometil-3-piridilo y 2-isopropil-4-trifluorometil-3-piridilo).

En una quinta realización, se proporcionan compuestos de la presente invención en los que R₄ es -P(O)(OH)(ONa) o -P(O)(ONa)₂.

30 En otras realizaciones más, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la presente invención solos o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o al menos un agente terapéutico adicional, por ejemplo, un agente anti-obesidad; un inhibidor del apetito; un agente antidiabético; un agente anti-hiperlipidémico; un agente hipolipidémico; un agente hipocolesterolémico; un agente modulador de lípidos; un agente reductor del colesterol; un agente reductor de lípidos; un agente para aumentar el HDL, un agente anti-hipertensivo; un agente usado para tratar un trastorno del sueño; un agente usado para tratar el abuso de sustancias y/o un trastorno adictivo; un ansiolítico; un anti-depresivo; un agente anti-psicótico; un agente potenciador de la cognición; un agente usado para tratar un trastorno cognitivo; un agente usado para tratar la enfermedad de Alzheimer; un agente usado para tratar la enfermedad de Parkinson; un agente antiinflamatorio; un agente usado para tratar la neurodegeneración; un agente usado para tratar la aterosclerosis; un agente usado para tratar una afección respiratoria; un agente usado para tratar un trastorno intestinal; un glucósido cardiaco; y un agente antitumoral.

40 También se revelan procedimientos para tratar, prevenir o retardar la progresión de la obesidad en un paciente (incluyendo un ser humano varón o mujer) mediante la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o retardar la obesidad de un compuesto y/o una composición farmacéutica de la presente invención.

45 También se revelan procedimientos para abandonar el hábito de fumar en un paciente (incluyendo un ser humano, ya sea varón o mujer) mediante la administración a un paciente que necesita una cantidad para abandonar el hábito de fumar de un compuesto y/o una composición farmacéutica de la presente invención.

50 En una realización, los compuestos de la presente invención proporcionan una clase de nuevos compuestos heterocíclicos azabíclicos que tienen una combinación inesperadamente deseable de actividad agonista inversa de CB-1 eficaz y una solubilidad acuosa o una semivida canina en comparación con los moduladores de la actividad agonista inversa de CB-1 conocidos.

55 Por ejemplo, las triazolopiridazinas descritas en la solicitud estadounidense n.º 11/454.324, presentada el 16 de junio de 2006 y publicada el 21 de diciembre de 2006 (WO2006/138682 publicado el 28 de diciembre de 2006) y asignada a Bristol-Myers Squibb Company, tienen valores de K_i en CB-1 de 2nM-1000nM, pero con valores de semivida canina larga de > 100 h según el/los análisis descritos, *infra* y una solubilidad de <1 µg/ml. Por el contrario, los compuestos de la presente invención demuestran una combinación inesperada de una alta actividad agonista inversa hacia CB-1 y una semivida canina corta o tienen una mayor solubilidad acuosa. Los compuestos de la presente invención tienen valores de K_i en CB-1 de 0,5nM-20nM y valores de semivida canina de < 50 h o tienen una mayor solubilidad acuosa de > 1 µg/ml.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, bien mezclados o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono, incluyendo uno cualquiera de los sustituyentes R. Por consiguiente, los compuestos de Fórmula I pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas, o en mezclas de las mismas.

5 Los procedimientos de preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereoisómeros como materiales iniciales. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, se pueden separar mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante técnicas cromatográficas, CLAR quiral o cristalización fraccionada.

10 Se entenderá que es posible combinar cualquier realización ejemplar dada con una o más realizaciones ejemplares adicionales.

Los compuestos de Fórmula I de la invención se pueden preparar como se muestra en los siguientes esquemas de reacción y en la descripción de los mismos, así como en los procedimientos relevantes de la bibliografía publicada que se encuentra a disposición de los expertos en la técnica. Los reactivos y los procedimientos ejemplares de estas reacciones aparecen en lo sucesivo y en los Ejemplos de trabajo.

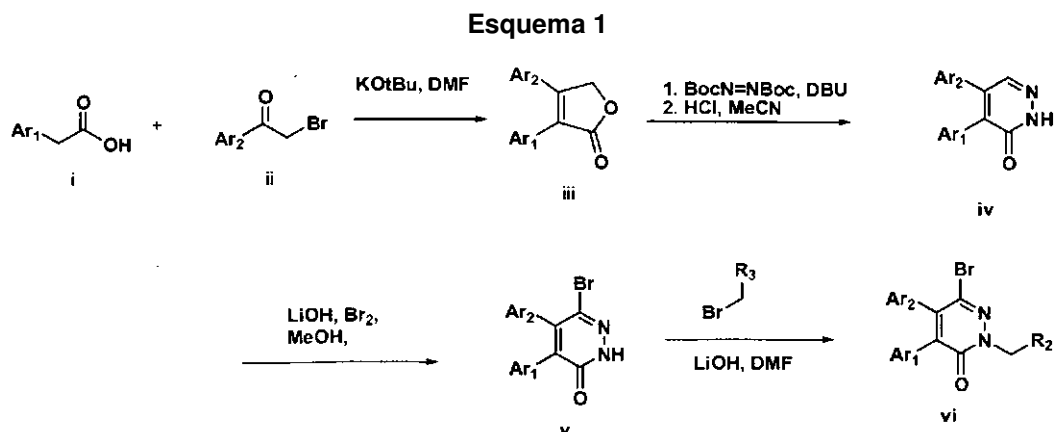
15 En los esquemas, en los ejemplos y en cualquier parte de la presente memoria, se emplean las siguientes abreviaturas:

Ac = acetilo
 AcOH = ácido acético
 Boc = *tert*-butoxicarbonilo
 20 DCM = diclorometano
 DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina
 DMF = *N,N*-dimetilformamida
 EDAC = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 EtOAc = acetato de etilo
 25 Et₃N = trietilamina
 Et₂O = dietiléter
 HEX = hexanos
 HOBt = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
 CLAR = cromatografía en fase líquida de alta resolución
 30 LAH = hidruro de litio y aluminio
 EM-CL = espectroscopia de masa mediante cromatografía en fase líquida
 MeOH = metanol
 EM o Espec. de masas = espectrometría de masas
 NaOH = hidróxido de sodio
 35 GP = grupo protector
 T.A. = temperatura ambiente
 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano
 min = minuto/s
 40 h = hora/s
 l = litro/s
 ml = mililitro/s
 µl = microlitro/s
 g = gramo/s
 45 mg = miligramo/s
 mol = mol/es
 mmol = milimol/es
 nM = nanomolar

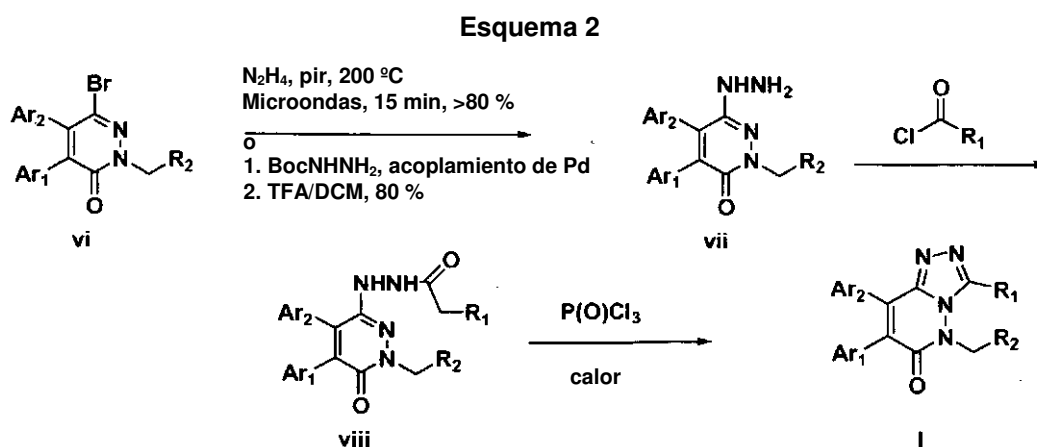
50 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante los procedimientos ilustrados en los siguientes esquemas.

Procedimientos de preparación

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante procedimientos tales como los ilustrados en el siguiente Esquema 1 y 2, según lo descrito más adelante en la preparación de los compuestos de los ejemplos. Cualquier experto habitual en la técnica puede seleccionar fácilmente los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción. Los materiales iniciales se encuentran comercialmente disponibles o se pueden preparar fácilmente por parte de cualquier experto habitual en la técnica usando procedimientos conocidos. Para todos los esquemas y compuestos descritos a continuación R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, Ar₁ y Ar₂ son como se describen para un compuesto de Fórmula Ia.



Los compuestos de fórmula i y de fórmula ii se encuentran comercialmente disponibles y se pueden preparar fácilmente mediante procedimientos publicados. Los compuestos de fórmula i se condensan con compuestos de fórmula ii usando condiciones básicas, tales como el uso de un alquilóxido de potasio o de sodio (por ejemplo, *t*-butóxido de potasio), en un disolvente inerte (tal como DMF), dando los compuestos de fórmula iii. Los compuestos de fórmula iii se hacen reaccionar con bis-Boc-hidrazina en condiciones básicas usando una base tal como DBU. El producto resultante se trata con un ácido (tal como HCl), dando los compuestos de fórmula iv. Los compuestos de fórmula v se preparan a partir de los compuestos de fórmula iv haciendo reaccionar los compuestos de fórmula iv con una fuente de bromo electrófilo (tal como Br₂) en condiciones básicas. Los compuestos de fórmula vi se preparan a partir de compuestos de fórmula v mediante el tratamiento de los compuestos de fórmula v con una base (tal como LiOH o K₂CO₃) y un agente de alquilación o bencilación (tal como alquil-bromuro o aril-alquil-bromuro) o un heteroaril-alquil-bromuro. Luego se hacen reaccionar los compuestos de Fórmula vi como se describe en los Ejemplos 2 y 3.



El Esquema 2 describe la preparación de los compuestos de Fórmula Ia. Los compuestos de fórmula vii se preparan a partir de los compuestos de fórmula vi tratando los compuestos de fórmula vi con hidrazina en piridina a una temperatura elevada (por ejemplo, en el intervalo de 100 a 250 °C), opcionalmente, en condiciones proporcionadas por microondas; o mediante el uso de la reacción de Suzuki (ampliamente conocida por los químicos) con Boc-hidrazina seguida de la eliminación del grupo Boc en condiciones ácidas, tales como TFA. Los compuestos de fórmula viii se preparan a partir de los compuestos de fórmula vii haciendo reaccionar los compuestos de fórmula vii con un acil-cloruro en presencia de una base de amina terciaria, tal como trietilamina. Entonces se ciclan los compuestos de fórmula viii usando P(O)Cl₃, dando los compuestos de Fórmula Ia.

Se puede emplear una síntesis paralela en la preparación de los compuestos, por ejemplo, en la que los compuestos intermedios poseen un centro de reacción activado, tal como, pero sin limitación, (a) un cloruro de heteroarilo reactivo en la química del acoplamiento de Suzuki o (b) un ácido carboxílico para la química del acoplamiento de amidas o (c) un haluro reactivo en la química de la alquilación o (d) un cloruro activado para la química del desplazamiento, por ejemplo, mediante un alcohol.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo ilustrativo como alcance parcial de la invención, incluyendo las realizaciones preferidas, pero no pretenden limitar el alcance de la invención. A no ser que se indique lo contrario, se

han preparado, aislado y caracterizado usando los procedimientos revelados en la presente memoria. Las abreviaturas usadas en la presente memoria se definen anteriormente. Los procedimientos de CLAR analítica/EM y los procedimientos de RMN usados son como se describen en la presente memoria.

Procedimientos de CLAR analítica empleados en la caracterización de los ejemplos

- 5 La CLAR/EM analítica se realizó en sistemas de cromatografía en fase líquida LC10AS de Shimadzu y espectrómetros de masas ZMD de Waters usando los siguientes procedimientos:

Procedimiento A. Gradiente lineal de disolvente B del 0 al 100 % durante 4 minutos, manteniendo durante 1 minuto al 100 %.

Visualización UV a 220 nm

10 Columna: YMC S5 ODS COMBISCREEN C18, 46 x 50 mm

Caudal: 4 ml/min

Disolvente A: ácido fosfórico al 0,2 %; agua al 90 %; metanol al 10 %

Disolvente B: ácido fosfórico al 0,2 %; metanol al 90 %; agua al 10 %

Procedimiento B. Gradiente lineal de disolvente B del 0 al 100 % durante 4 minutos, manteniendo durante 1 minuto en B al 100 %;

Visualización UV a 220 nm

15 Columna: PHENOMENEX LUNA C18, 4,6 x 50 mm

Caudal: 4 ml/min

Disolvente A: ácido trifluoroacético al 0,1 %; agua al 90 %; metanol al 10 %

20 Disolvente B: ácido trifluoroacético al 0,1 %; metanol al 90 %; agua al 10 %

Procedimiento C. Gradiente lineal de disolvente B del 40 % al 95 % durante 15 minutos

Visualización UV a 220 nm

Columna: Fenil-hexilo PHENOMENEX LUNA 4,6 x 150 mm

Caudal: 1,2 ml/min

25 Disolvente A: acetato de amonio al 0,1 %; agua al 100 %

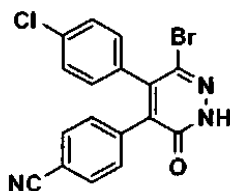
Disolvente B: acetato de amonio al 0,1 %; acetonitrilo al 100 %

RMN empleada en la caracterización de los ejemplos

Los espectros de RMN de ^1H se obtuvieron con espectrómetros de transformación de fourier de Bruker o JOEL funcionando a las siguientes frecuencias: RMN de ^1H : 400 MHz (Bruker), 400 MHz (JOEL) o 500 MHz (JOEL); RMN de ^{13}C : 100 MHz (Bruker), 100 MHz (JOEL) o 125 MHz (JOEL). Los datos espectrales se publican como desplazamiento químico (multiplicidad, número de hidrógenos, constantes de acoplamiento en Hz) y se presentan en ppm (unidades δ) en relación bien con un patrón interno (tetrametilsilano = 0 ppm) para los espectros de RMN de ^1H o en referencia con el máximo del disolvente residual (2,49 ppm para $\text{CD}_2\text{HSOCD}_3$; 3,30 ppm para CD_2HOD ; 7,24 ppm para CHCl_3 ; 39,7 ppm para CD_3SOCD_3 ; 49,0 ppm para CD_3OD ; 77,0 ppm para CDCl_3). Todos los espectros de RMN de ^{13}C fueron espectros desacoplados de protón.

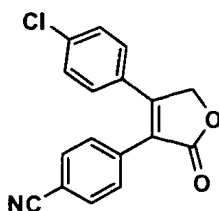
Ejemplo 1

Preparación de 4-(6-bromo-5-(4-clorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzonitrilo



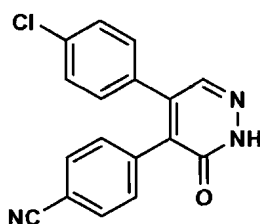
Ejemplo 1A. 4-(4-(4-clorofenil)-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)benzonitrilo

40



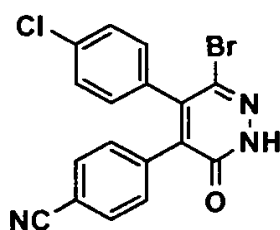
5 A una solución enfriada y agitada (-15 °C a -10 °C) de ácido 2-(4-cianofenil)acético (35 g, 217,18 mmol) en DMF (250 ml), se añadió *t*-butóxido de potasio (95 %, 25,66 g, 217,22 mmol) bajo argón en pequeñas porciones manteniendo la temperatura por debajo de -10 °C. Una vez completada la adición, se añadió una solución de
 10 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona (50,71 g, 217,18 mmol) en DMF (75 ml) lentamente durante 30 min. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h manteniendo la temperatura entre -10 °C y 0 °C. Se añadió Et₃N (12,0 ml, 86,1 mmol) a 0 °C y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente durante 1,5 h. Luego se añadió EtOH (70 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y se añadió agua (300 ml) lentamente. Se recogió el precipitado verde claro formado mediante filtración, se lavó con agua en profundidad seguida de hexanos. Se secó el sólido así obtenido en un horno de vacío durante una noche a 50 °C, obteniéndose 4-(4-(4-clorofenil)-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)benzonitrilo (58,2 g, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido verde claro.

Ejemplo 1B. 4-(5-(4-clorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzonitrilo



15 A una solución agitada de 4-(4-(4-clorofenil)-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)benzonitrilo (58,2 g, 196,81 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml), se añadió DBU (1,55 ml, 10,36 mmol) a temperatura ambiente bajo argón tras lo que se añadió lentamente una solución de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (98 %, 46,24 g, 196,8 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) durante 20 min. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 min. Transcurrido este tiempo, se añadió CH₃CN (200 ml) a la mezcla de reacción, tras lo que se añadió una solución 4,0M de HCl en dioxano (200 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 2,5 h y se formó un precipitado espeso mientras proseguía la
 20 reacción. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se diluyó con CH₃CN (200 ml). Se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con CH₃CN (2 x 100 ml) y se secó al aire, obteniéndose un sólido color tostado que se usó directamente en la siguiente etapa. Se añadió NaOAc (64,6 g, 787,5 mmol) al sólido color tostado en MeOH (440 ml) a temperatura ambiente bajo argón. Se agitó la mezcla de reacción a 65 °C durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo una presión reducida para eliminar la mayor parte del MeOH. Se añadió agua (440 ml) y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 10 min. Se filtró el sólido, se lavó en profundidad con agua y después con hexanos y se secó en un horno de vacío a 50 °C durante una noche, proporcionando 4-(5-(4-clorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzonitrilo (44,9 g, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido amarillo claro.

Ejemplo 1C. Preparación de 4-(6-bromo-5-(4-clorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzonitrilo

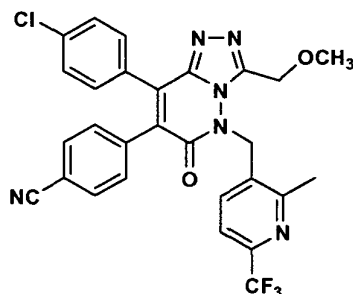


30 A una solución agitada de 4-(5-(4-clorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzonitrilo (10 g, 32,5 mmol) y LiOH·H₂O (1,37g, 32,65 mmol) en MeOH (200 ml) a 70 °C, se añadió bromo (2,6 g, 16,26 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 3 min. Transcurrido este tiempo, se añadieron bromo (5,2 g, 32,5 mmol) y LiOH·H₂O (2,74 g, 65,3 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 3 min más. Transcurrido este tiempo, se añadió otra porción de bromo (2,6 g, 16,26 mmol) y LiOH·H₂O (1,37 g, 32,65 mmol), y se agitó la mezcla de reacción durante 3 min a 70 °C. Se añadió una última porción de bromo (2,6 g, 16,26 mmol) y LiOH·H₂O (1,37 g, 32,65 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante otros 3 min. La CLAR (procedimiento A) indicó la desaparición del material inicial.

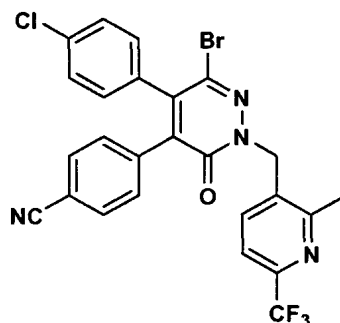
35 Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo una presión reducida, dando un sólido amarillo claro. Se diluyó este sólido con agua (100 ml) y se ajustó el pH hasta 7 con NaOH 1,0N ac. Se extrajo el producto con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con NaCl saturado, se secó (MSO₄), se filtró y se concentró el filtrado, obteniéndose 4-(6-bromo-5-(4-clorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzonitrilo en forma de un sólido amarillo pálido (12,1 g, 96 %).

Ejemplo 2

Preparación de 4-(8-(4-clorofenil)-3-(metoximetil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzonitrilo



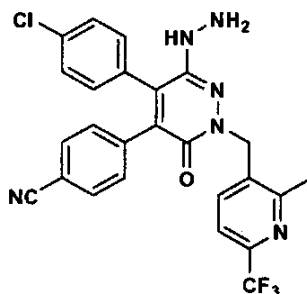
5 **Ejemplo 2A. 4-(6-bromo-5-(4-clorofenil)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il) benzonitrilo**



10 A 4-(5-(4-clorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzonitrilo (7,2 mmol) en 20 ml DMF, se añadió LiOH monohidratado (0,612 g, 14,40 mmol) y 3-(clorometil)-2-metil-6-(trifluorometil)piridina (1,65 g, 7,91 mmol) a temperatura ambiente bajo Ar. Se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C y se agitó durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml) a la mezcla de reacción y se agitó la solución resultante durante 10 minutos. Se separaron las capas y se lavó la fase orgánica con NaCl saturado (100 ml). Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo usando un sistema automático de cromatografía en columna ISCO (120 g de gel de sílice, EtOAc al 20 %-80 %/Hex), dando el producto en forma de un sólido de color blanco roto (3,27 g, rendimiento del 81 %).

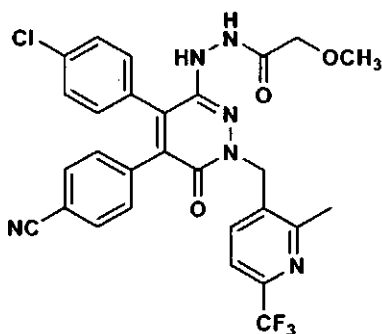
15 Tiempo de retención de la CLAR = 3,91 min (Procedimiento A); EM-CL (M+H) = 561,0.

Ejemplo 2B. 4-(5-(4-clorofenil)-6-hidrazinil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzonitrilo



20 A un matraz para microondas, se añadió 4-(6-bromo-5-(4-clorofenil)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzonitrilo (105 mg, 0,187 mmol), piridina (10 ml) e hidrazina anhidra (60 mg, 1,87 mmol). Se sometió la reacción a microondas a 200 °C durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente, dando 4-(5-(4-clorofenil)-6-hidrazinil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzonitrilo en forma de un sólido amarillo. El material se usó en la siguiente etapa sin mayor purificación.

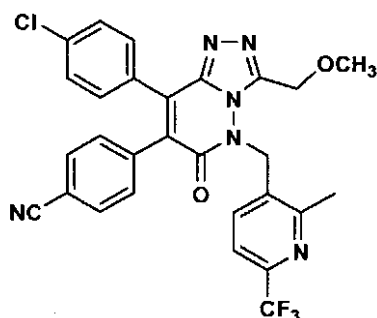
25 **Ejemplo 2C. N-(4-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-metoxiacetohidrazida**



5 A una solución de 4-(5-(4-clorofenil)-6-hidrazinil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzocnitrilo (1.200 mg, 2,344 mmol) en THF (15 ml), se añadió Et₃N (471 mg, 4,668 mmol) seguido de cloruro de 2-metoxiacetilo (254 mg, 2,344 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 20 min. Transcurrido este tiempo, se diluyó la reacción con EtOAc (100 ml) y se lavó la solución resultante con agua (2 x 50 ml) y NaCl saturado (50 ml). Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo usando un sistema automático de cromatografía ISCO (120 g gel de sílice, EtOAc al 20-60 %/CH₂Cl₂), dando el producto de *N'*-(4-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-metoxi-acetohidrazida en forma de 780 mg de un sólido amarillo claro (rendimiento del 57 %).

10 Tiempo de retención de la CLAR = 2,858 min (Procedimiento A); EM-CL (M+H) = 583,0.

Ejemplo 2D. 4-(8-(4-clorofenil)-3-(metoximetil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzocnitrilo



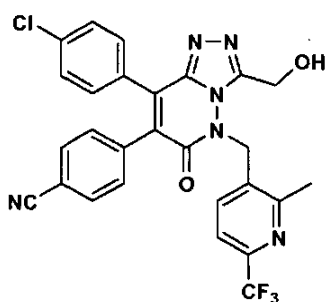
15 Se disolvió *N'*-(4-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-metoxiacetohidrazida (780 mg, 1,338 mmol) en tolueno (25 ml) y se calentó a 12 °C durante 15 min. Transcurrido este tiempo, se añadió POCl₃ (5 ml) y se agitó la reacción a 120 °C durante 2 h más. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo una presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml), agua (20 ml) y NaCl saturado (20 ml). Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo usando un sistema automático ISCO (80 g de gel de sílice, EtOAc al 20 %-80 %/Hex), dando el producto de 4-(8-(4-clorofenil)-3-(metoximetil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzocnitrilo (550 mg) en forma de un sólido de color blanco roto (rendimiento del 73 %).

20 Tiempo de retención de la CLAR: 3,085 min (Procedimiento A); EM-CL (M+H) = 565,0;

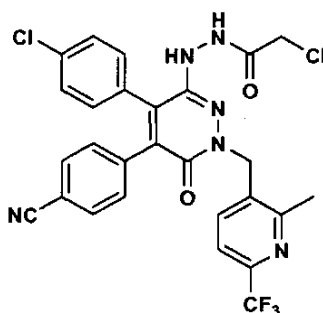
25 RMN de ¹H (CD₃CN, 500 Hz): 7,67 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,75), 7,35-7,37 (6H, m), 5,81 (2H, s), 4,40 (2H, s), 3,24 (3H, s), 2,65 (3H, s); RMN de ¹³C (CD₃CN, 500 Hz): 160,24; 157,25; 146,50(m); 146,00; 144,71; 139,15; 137,77; 135,93; 134,84; 134,25; 132,92; 132,64; 131,38; 129,26; 122,90(m); 119,25; 112,66; 65,06; 58,28; 50,01; 22,19.

Ejemplo 3

30 **Preparación de 4-(8-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzocnitrilo**



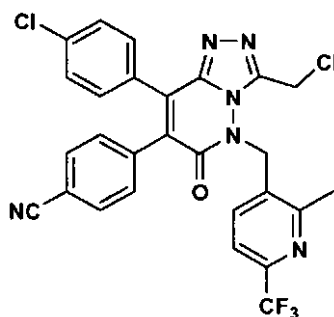
Ejemplo 3A. 2-cloro-N-(4-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acetohidrazida



- 5 A una solución de 4-(5-(4-clorofenil)-6-hidrazinil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzocitrilo (500 mg, 0,977 mmol) en THF (7 ml), Et₃N (197 mg, 1,953 mmol), se añadió cloruro de cloroacetilo (110 mg, 0,977 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 ml) y se lavó la solución resultante con agua (2 x 20 ml) y NaCl saturado (20 ml). Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo usando un sistema automático de cromatografía en columna ISCO (12 g de gel de sílice, EtOAc al 20-40 %/CH₂Cl₂), dando el producto de
- 10 2-cloro-N-(4-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acetohidrazida en forma de un sólido amarillo claro (410 mg, rendimiento del 72 %).

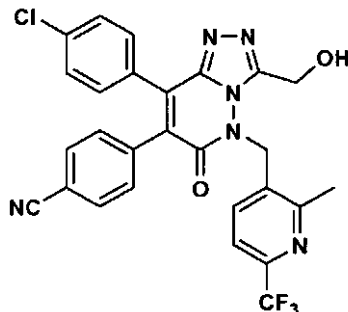
Tiempo de retención de la CLAR = 2,920 min (Procedimiento A); EM-CL (M+H) = 587,0.

- 15 **Ejemplo 3B. 4-(3-(clorometil)-8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzocitrilo**



- A un matraz de fondo redondo, se añadió 2-cloro-N-(4-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acetohidrazida (400 mg, 0,681 mmol) y tolueno (10 ml). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 5 min. Transcurrido este
- 20 tiempo, se añadió POCl₃ (1,5 ml) y se agitó la reacción a 120 °C durante 6 h más. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta la sequedad bajo una presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml), agua (20 ml) y NaCl saturado (20 ml). Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo usando un sistema automático de cromatografía ISCO (12 g de gel de sílice, EtOAc al 20 %-40 %/Hex), dando el producto de
- 25 4-(3-(clorometil)-8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzocitrilo (210 mg) en forma de un sólido color blanco roto (rendimiento del 54 %).

Tiempo de retención de la CLAR = 3,148 min (Procedimiento A); EM-CL (M+1) = 569,0.

Ejemplo 3C. 4-(8-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzocnitrilo

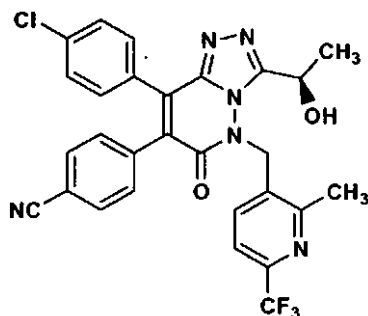
5 A un matraz de fondo redondo, se añadió 4-(3-(clorometil)-8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzocnitrilo (30 mg, 0,053 mmol), yoduro de sodio (40 mg, 0,264 mmol) y acetona (2 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 8 h. Transcurrido este tiempo, se añadió agua (0,3 ml) seguida de una gota de NaOH 1N. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 14 h más. Luego, se diluyó la solución con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (2 x 15 ml) y NaCl saturado (15 ml). Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el material en bruto usando un sistema automático de cromatografía ISCO (4g de gel de sílice, EtOAc al 20 %-50 %/CH₂Cl₂), dando el producto de 4-(8-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzocnitrilo en forma de un sólido blanco (15 mg, rendimiento del 51 %).

Tiempo de retención de la CLAR = 2,990 min (Procedimiento A); EM-CL (M+1) = 551,0;

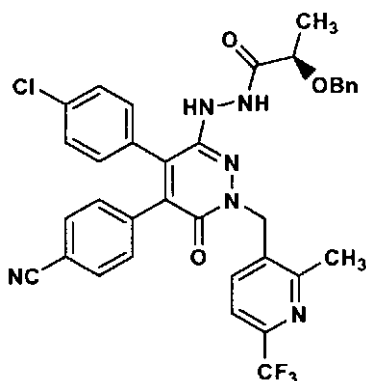
15 RMN de ¹H (CDCl₃, 500 Hz): 7,61 (2H, d, J = 8,25 Hz), 7,52 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,30-7,37 (7H, m), 6,05 (2H, s), 4,60 (2H, s), 2,78 (3H, s); RMN de ¹³C (CDCl₃, 50M Hz): 161,00; 158,90; 156,25; 146,20; 144,10; 137,10; 136,80; 132,80; 131,96; 131,74; 129,90; 129,09; 118,00 (m); 113,00; 100,00; 55,10; 49,10; 22,10.

Ejemplo 4

20 **Preparación de (R)-4-(8-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxietil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzocnitrilo**



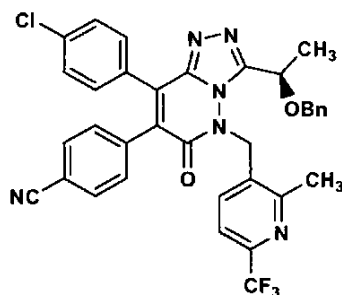
Ejemplo 4A. (R)-2-(benciloxi)-N'-(4-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propanohidrazida



A un matraz de fondo redondo, se añadió 4-(5-(4-clorofenil)-6-hidrazinil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzonnitrilo (70 mg, 0,1367 mmol), preparado según lo descrito en el Ejemplo 2B, ácido (*R*)-2-(benciloxi)propanoico (25 mg, 0,1367 mmol), EDAC (30 mg, 0,150 mmol), HOBT (20,3 mg, 0,150 mmol), THF (5 ml) y diisopropiletilamina (19,4 mg, 0,150 mmol). Se agitó la reacción a T.A. durante 5 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (40 ml). Se extrajo la solución orgánica resultante con agua (2 x 20 ml) y NaCl saturado (20 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (4 g de gel de sílice), eluyendo con EtOAc al 20 %-80 %/Hex, dando el producto de (*R*)-2-(benciloxi)-*N'*-(4-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propanohidrazida en forma de un sólido color beis (70 mg, rendimiento del 76 %).

Tiempo de retención de la CLAR = 3,381 min (Procedimiento A); EM (M+1) = 673,2.

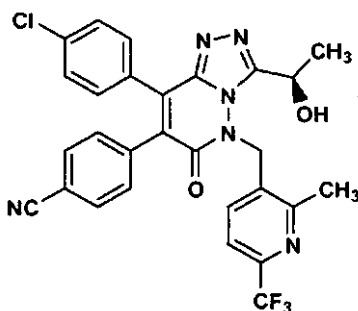
Ejemplo 4B. (*R*)-4-(3-(1-(benciloxi)etil)-8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-7-il)benzonnitrilo



A un matraz de fondo redondo, se añadió (*R*)-2-(benciloxi)-*N'*-(4-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propanohidrazida (70 mg, 0,140 mmol), tolueno (3 ml). Se calentó la reacción hasta 120 °C. Luego se añadió POCl₃ (0,3 ml) y se agitó la reacción a 120 °C durante 3 h más. Después se enfrió la reacción hasta la T.A. y se concentró la solución. Se diluyó el residuo resultante con EtOAc (30 ml). Después se extrajo la solución orgánica con NaHCO₃ saturado (20 ml), agua (20 ml) y NaCl saturado (20 ml). Se secó la solución orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (4 g de gel de sílice, EtOAc al 20 %-50 %/Hex), dando el producto de (*R*)-4-(3-(1-(benciloxi)etil)-8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-7-il)benzonnitrilo en forma de un sólido blanco (40 mg, rendimiento del 44 %).

Tiempo de retención de la CLAR = 3,508 min (Procedimiento A); EM (M+1) = 655,1.

Ejemplo 4C. (*R*)-4-(8(4-clorofenil)-3-(1-hidroxietil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-*b*]piridazin-7-il)benzonnitrilo



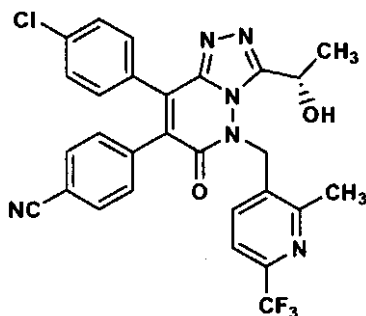
5 A un matraz de fondo redondo, se añadió (R)-4-(3-(1-(benziloxy)etil)-8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazin-7-il)benzocianuro (40 mg, 0,061 mmol), CH₃CN (2 ml) y TMSI (244 mg, 1,22 mmol). Se agitó la reacción a 60 °C bajo argón durante 20 h. Transcurrido este tiempo, se enfrió la solución hasta la T.A. y se diluyó con EtOAc (50 ml). Se extrajo la solución orgánica resultante con agua (20 ml), NaHSO₃ al 10 % (20 ml) y NaCl saturado (20 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante
10 cromatografía en columna de gel de sílice (8 g de gel de sílice), eluyendo con un gradiente de EtOAc del 20 % al 80 %/Hex, dando el producto de (R)-4-(8-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxi)etil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzocianuro en forma de un sólido blanco (15 mg, rendimiento del 44 %).

Tiempo de retención de la CLAR = 3,053 min (Procedimiento A); EM (M+1) = 565,1;

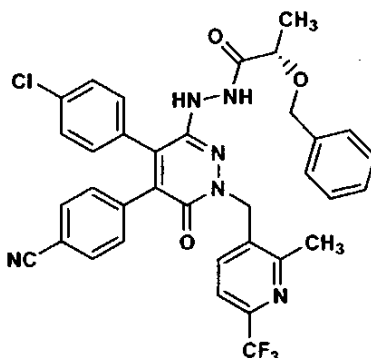
RMN de ¹H (CDCl₃, 500 Hz): 7,60 (d, 2H, J = 8,25 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,25 Hz), 7,32-7,38 (m, 7H), 5,95-6,15 (2H, ABAB), 4,5 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,34 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 1,84 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

15 Ejemplo 5

Preparación de (S)-4-(8-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxi)etil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzocianuro



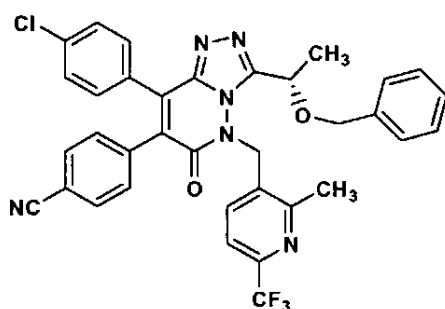
20 **Ejemplo 5A. (S)-2-(benziloxy)-N'-(4-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propanohidrazida**



A un matraz de fondo redondo, se añadió 4-(5-(4-clorofenil)-6-hidrazinil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzocnitrilo (70 mg, 0,1367 mmol), preparado según lo descrito en el Ejemplo 2B, ácido (S)-2-(benciloxi)propanoico (25 mg, 0,1367 mmol), EDAC (30 mg, 0,15 mmol), HOBT (20,3 mg, 0,150 mmol), THF (5 ml) y diisopropiletilamina (19,4 mg, 0,15 mmol). Se agitó la reacción a T.A. durante 5 h. Transcurrido este tiempo, se diluyó la reacción con EtOAc (40 ml). Se extrajo la solución resultante con agua (2 x 20 ml) y NaCl saturado (20 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (4 g de gel de sílice), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 %-60 %/Hex, dando el producto de (S)-2-(benciloxi)-N'-(4-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propanohidrazida en forma de un sólido beis (70 mg, rendimiento del 76 %).

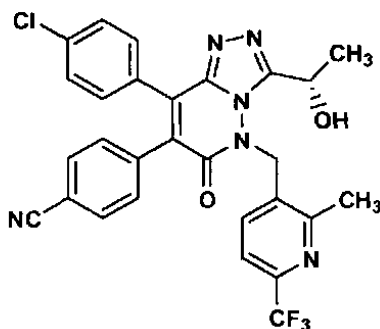
Tiempo de retención de la CLAR = 3,381 min (Procedimiento A); EM (M+1) = 673,0.

Ejemplo 5B. (S)-4-(3-(1-(benciloxi)etil)-8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzocnitrilo



A un matraz de fondo redondo, se añadió (S)-2-(benciloxi)-N'-(4-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propanohidrazida (70 mg, 0,140 mmol) y tolueno (3 ml). Se calentó la reacción hasta 120 °C. Luego se añadió POCl₃ (0,3 ml) y se agitó la reacción a 120 °C durante 3 h más. Transcurrido este tiempo, se enfrió la solución hasta la T.A. y se concentró. Se diluyó el residuo con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ (sat., 20 ml), agua (20 ml) y NaCl saturado (20 ml). Se secó la solución orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (4 g de gel de sílice), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 20 %-50 %/Hex, dando el producto de (S)-4-(3-(1-(benciloxi)etil)-8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzocnitrilo en forma de un sólido blanco (40 mg, rendimiento del 44 %). Tiempo de retención de la CLAR = 3,513 min (Procedimiento A); EM (M+1) = 655,0.

Ejemplo 5C. (R)-4-(8-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxi)etil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzocnitrilo



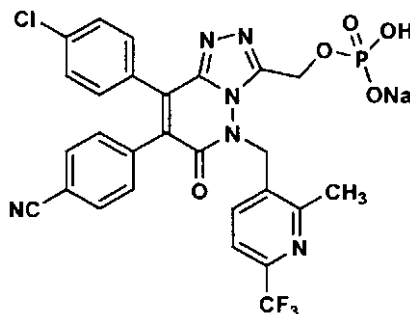
A un matraz de fondo redondo, se añadió (S)-4-(3-(1-(benciloxi)etil)-8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzocnitrilo (30 mg, 0,0458 mmol), CH₃CN (2 ml) y TMSI (244 mg, 1,22 mmol). Se agitó la reacción a 60 °C bajo argón durante 4 días. Transcurrido este tiempo, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 ml). Se lavó la solución orgánica resultante con agua (20 ml), NaHSO₃ al 10 % (20 ml) y NaCl saturado (20 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (8 g de gel de sílice), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-80 %/Hex, dando el producto de (R)-4-(8-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxi)etil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzocnitrilo en forma de un sólido blanco (8 mg, rendimiento del 31 %).

Tiempo de retención de la CLAR = 3,020 min (Procedimiento A); EM (M+1) = 565,0.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 Hz): 7,60 (d, 2H, J = 8,25 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,25 Hz), 7,32-7,38 (m, 7H), 5,96-6,15 (ABc, 2H), 4,53 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,31 (d, 1H, J = 9,35 Hz), 1,84 (d, 3H, J = 6,05 Hz).

Ejemplo 6

5 Preparación de (8-(4-clorofenil)-7-(4-cianofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil-hidrógenofosfato de sodio

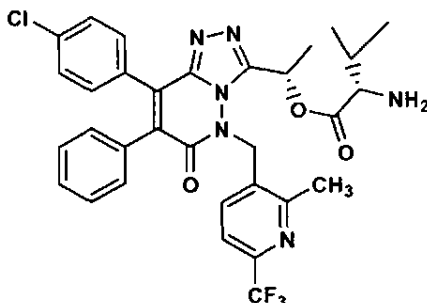


A un matraz de fondo redondo, se añadió 4-(8-(4-clorofenil)-3-(hidroximetil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzocianuro (25 mg, 0,0454 mmol), dietilfosforamida de di-*terc*-butilo (34 mg, 0,136 mmol), 1,2,4-triazol (9,5 mg, 0,136 mmol) y 1,2-dicloroetano (3 ml). Se agitó la reacción a 60 °C durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se enfrió la reacción hasta la T.A. Luego se añadió H_2O_2 (7N, 0,5 ml) y se agitó la reacción a T.A. durante 60 min. Se añadió Na_2SO_3 (10 %, 1 ml) y se agitó la reacción a T.A. durante 30 min más. Transcurrido este tiempo, se concentró la mezcla de reacción. Se diluyó el residuo con EtOAc (50 ml) y se lavó la solución resultante con agua (25 ml) y NaCl saturado (25 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el compuesto intermedio en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (4g de gel de sílice), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-50 %/Hex, dando (8-(4-clorofenil)-7-(4-cianofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil-fosfato de di-*terc*-butilo en forma de un aceite transparente. A este compuesto intermedio, se añadió CH_2Cl_2 (2 ml) y TFA (0,5 ml). Se agitó la reacción a T.A. durante 10 min. Tras este tiempo, se concentró la solución. Se purificó el producto en bruto mediante CLAR preparativa, eluyendo con agua/MeOH, dando el producto (28 mg). Después se disolvió el producto en agua (1 ml) y se añadió NaOH (1N; 0,0445 mmol). Se concentró la solución resultante sobre un liofilizador, dando el compuesto del título, (8-(4-clorofenil)-7-(4-cianofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil-hidrógenofosfato de sodio, en forma de un sólido blanco (29 mg, 94 %).

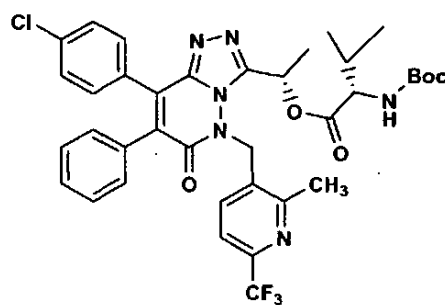
25 Tiempo de retención de la CLAR = 3,573 min (Procedimiento A); EM (M+1) = 631,1 (en forma de ácido libre). RMN de ^1H (CD_3OD , 500 Hz): 7,83 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,25 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 8,25 Hz), 7,39 (s, 4H), 5,87 (s, 2H), 5,03 (d, 2H), 2,76 (s, 3H).

Ejemplo 7

Preparación de (S)-((S)-1-(8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-7-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)-2-amino-3-metilbutanoato

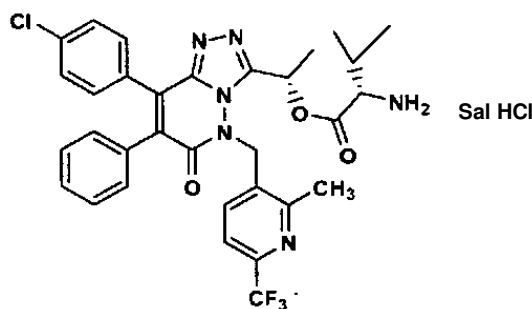


30 Ejemplo 7A. (S)-((S)-1-(8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-7-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato



A un matraz de fondo redondo, se añadió (S)-8-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxiethyl)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-7-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6(5H)-ona (35 mg, 0,0648 mmol), Boc-L-Valina (15,5 mg, 0,0713 mmol), CH₂Cl₂ (3 ml), DMAP (cat, 3 mg) y DIC (12,3 mg, 0,0973 mmol). Se agitó la reacción a T.A. durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se concentró la solución. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (8 g de gel de sílice), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-50 %/Hex, dando el producto de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de (S)-((S)-1-(8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-7-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil) 2-amino-3-metilbutanoato, en forma de un sólido blanco (39 mg, rendimiento del 81 %). Tiempo de retención de la CLAR = 3,853 min (Procedimiento A); EM (M+1) = 739,1.

Ejemplo 7B. (S)-((S)-1-(8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-7-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil) 2-amino-3-metilbutanoato



A un matraz de fondo redondo, se añadió 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de (S)-((S)-1-(8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-7-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil) (39 mg, 0,529 mmol) y HCl 4N (2 ml). Se agitó la reacción a T.A. durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se concentró la solución bajo una presión reducida. Se añadieron CH₂Cl₂ (2 ml) y hexanos (2 ml) al residuo. Se decantó el disolvente. Se secó al vacío el sólido restante, dando el producto de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-((S)-1-(8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-7-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil) en forma de una sal HCl (30 mg, rendimiento del 85 %).

Tiempo de retención de la CLAR = 2,821 min (Procedimiento A); EM (M+1) = 639,1.

RMN de ¹H (CD₃OD, 500 Hz): 8,00 (d, 1H, J = 8,25 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,34 (m, 4H), 7,29 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 5,71-5,81 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,60 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,95-1,1 (m, 8H).

Ejemplos 8-9

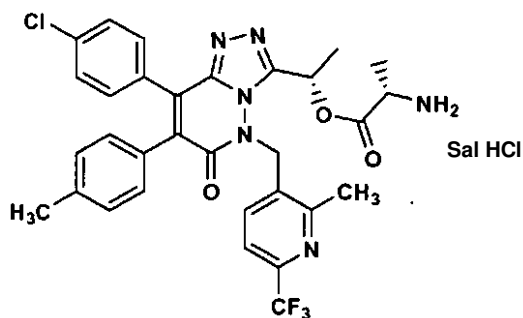
Los siguientes profármacos se prepararon según los procedimientos anteriormente descritos para el Ejemplo 7.

Ejemplo n.º

Tiempo de retención de la CLAR (min) (Procedimiento A).

EM (M+1)

RMN de ¹H (CD₃OD, 500 Hz)

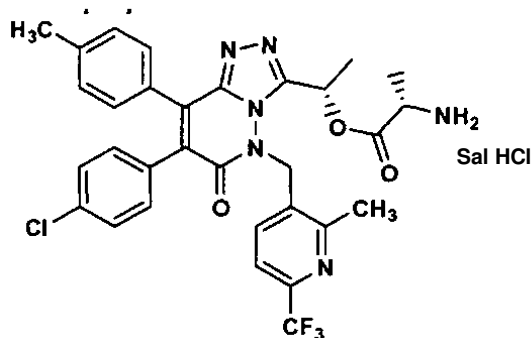


2,906

625,1

7,96 (d, 1H, J = 8,25 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 8,25), 7,35 (s, 4H), 7,10 (s, 4H), 5,75 (m, 3H), 4,13 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,60 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,50 (d, 3H, J = 7,15 Hz)

Ejemplo 8: 2-aminopropanoato de (S)-((S)-1-(8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-7-p-tolil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etilo)



2,921

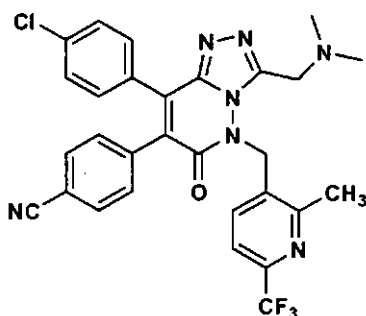
625,1

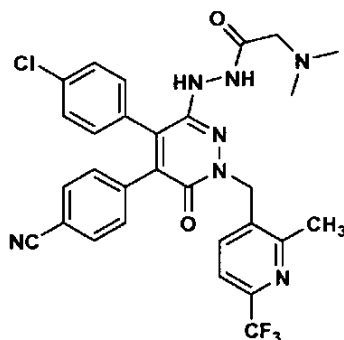
7,96 (d, 1H, J = 7,15 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 7,15 Hz), 7,26 (t, 4H), 7,19 (t, 4H), 5,73 (m, 3H), 4,12 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 1,59 (d, 3H, J = 6,05 Hz)

Ejemplo 9: 2-aminopropanoato de (S)-((S)-1-(7-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-8-p-tolil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etilo)

Ejemplo 10

Preparación de 4-(8-(4-clorofenil)-3-((dimetilamino)metil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzonitrilo

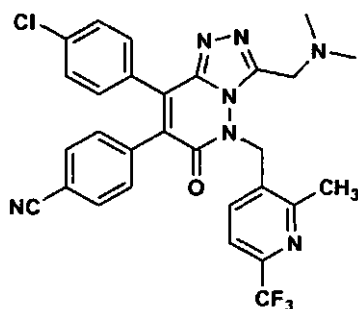


Ejemplo 10A. N'-(4-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(dimetilamino)acetohidrazida

5 A un matraz de fondo redondo, se añadió 4-(5-(4-clorofenil)-6-hidrazinil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzocianuro (100 mg, 0,195 mmol), THF (3 ml), Et₃B (0,109 ml, 0,781 mmol) y dimetilaminoacetil-cloro. Se agitó la reacción a T.A. durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, se diluyó la solución con EtOAc (35 ml). Se lavó la solución resultante con agua (2 x 100 ml) y NaCl saturado (10 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (4 g, gel de sílice), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100 %/CH₂Cl₂, dando el producto de

10 N'-(4-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(dimetilamino)acetohidrazida en forma de un sólido amarillo (40 mg, rendimiento del 37 %).

Tiempo de retención de la CLAR = 2,370 min (Procedimiento A).

Ejemplo 10B. 4-(8-(4-clorofenil)-3-((dimetilamino)metil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzocianuro

15 A un matraz de fondo redondo, se añadió N-(4-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(dimetilamino)acetohidrazida (25 mg, 0,0446 mmol) y tolueno (3 ml). Se agitó la reacción a 120 °C durante 15 min. Luego se añadió POCl₃ (0,3 ml) y se agitó la reacción a 120 °C durante 40 min más. Transcurrido este tiempo, se enfrió la solución hasta la T.A. y se concentró la mezcla de reacción. Se dividió el residuo entre EtOAc (30 ml) y NaHCO₃ (sat., 20 ml). Se separaron las capas orgánicas y se lavaron con agua (10 ml) y NaCl saturado (10 ml). Luego se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (4 g de gel de sílice), eluyendo con un gradiente de

20 de EtOAc al 0-80 %/CH₂Cl₂, dando el producto de 4-(8-(4-clorofenil)-3-((dimetilamino)metil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazin-7-il)benzocianuro en forma de un sólido de color blanco roto (10 mg, rendimiento del 39 %).

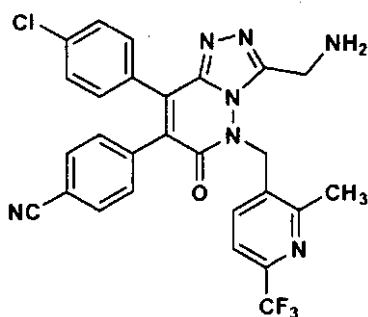
25

Tiempo de retención de la CLAR = 2,545 min (Procedimiento A); EM (M+1) = 578,1.

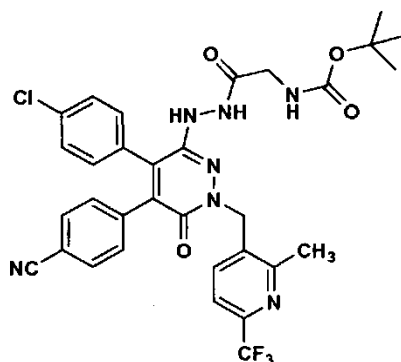
RMN de ¹H (CDCl₃, 500 Hz): 7,58 (d, 2H, J = 8,25 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 7,7), 7,31-7,38 (m, 7H), 6,29 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,73 (s, 25 3H), 2,21 (s, 6H).

Ejemplo 11

30 **Preparación de 4-(3-(aminometil)-8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)benzocianuro**



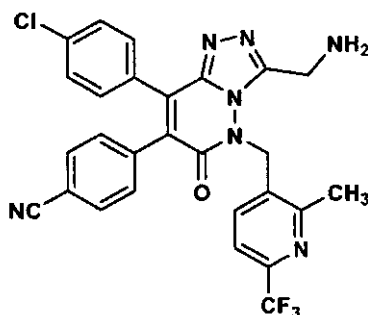
Ejemplo 11A. 2-(2-(4-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)hidrazinil)-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo



- 5 A un matraz de fondo redondo, se añadió 4-(5-(4-clorofenil)-6-hidrazinil-2-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzotrile (70 mg, 0,1367 mmol), *N*-Boc-alanina (24 mg, 0,1367 mmol), EDAC (30 mg, 0,150 mmol), HOBT (20,3 mg, 0,150 mmol), THF (5 ml) y diisopropiletilamina (0,026 ml, 0,150 mmol). Se agitó la reacción a T.A. durante 5 h. Transcurrido este tiempo, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (25 ml). Se lavó la solución resultante con agua (2 x 15 ml) y NaCl saturado (15 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (8 g de gel de sílice), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 20 %-100 %/Hex, dando el producto de
- 10 2-(2-(4-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)hidrazinil)-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro (54 mg, rendimiento del 60 %).

Tiempo de retención de la CLAR = 3,241 min (Procedimiento A); EM (M+1) = 668,1.

- 15 **Ejemplo 11B.** 4-(3-(aminometil)-8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazin-7-il)benzotrile



- A un matraz de fondo redondo, se añadió
- 20 2-(2-(4-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)-1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)hidrazinil)-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo (54 mg, 0,0808 mmol), acetonitrilo (3 ml) y tetra-cloro-1,2-dibromo-etano (58 mg, 0,178 mmol). Se enfrió la reacción hasta 0 °C. Luego se añadió trifenilfosfina (47 mg, 0,178 ml) y se agitó la reacción a 0 °C durante 5 min. Transcurrido este tiempo, se añadió Et₃N (0,05 ml, 0,356 mmol) a la reacción. Se dejó calentar la reacción lentamente hasta la T.A. y se agitó durante 16 h. Transcurrido este tiempo, se diluyó la reacción con EtOAc (25 ml). Se lavó la solución resultante con agua (2 x 20 ml) y NaCl saturado (20 ml). Se secó la capa
- 25 orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (8 mg gel de sílice), eluyendo con un gradiente de EtOAc de 20 %-80 %/Hex, dando el compuesto

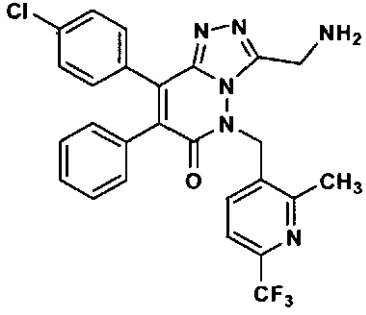
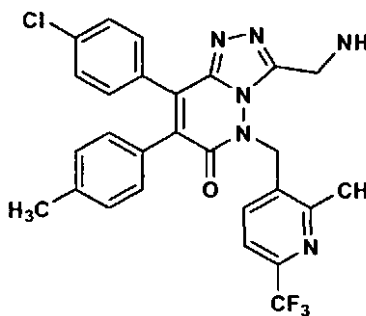
- intermedio ciclado. Después se disolvió este material en CH_2Cl_2 (1 ml) y se añadió TFA (1 ml). Se agitó la reacción a T.A. durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente. Se diluyó el residuo con EtOAc (20 ml). Se lavó la solución resultante con NaHCO_3 saturado (20 ml), agua (10 ml) y NaCl saturado (10 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (4 g de gel de sílice), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 100 % y luego con MeOH al 5 %/ CH_2Cl_2 , dando el producto en forma de un sólido blanco (15 mg, rendimiento del 34 %).

Tiempo de retención de la CLAR = 2,383 min (Procedimiento A); EM (M+1) = 550,0.

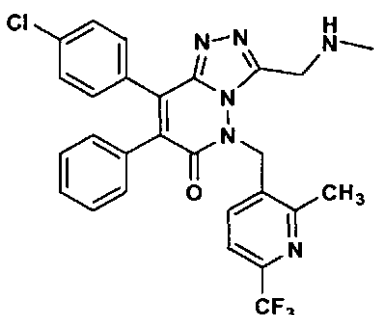
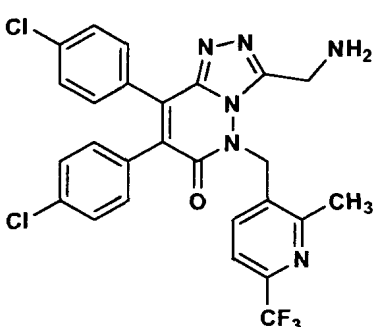
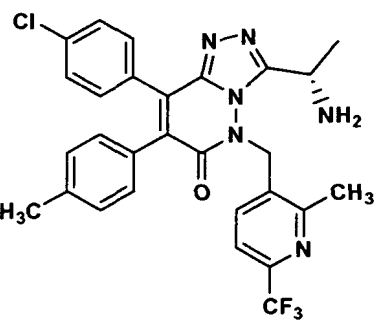
NMR de ^1H (CDCl_3 , 500 Hz): 7,59 (d, 2H, J = 8,25 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,32-7,41 (m, 7H), 6,30 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

10 Ejemplos 12-17

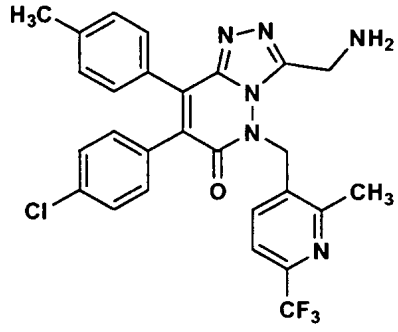
Los siguientes compuestos se prepararon según los procedimientos anteriormente descritos para los Ejemplos 10 ó 11.

	Tiempo de retención (Procedimiento A)	EM-CL (M+1)	RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 Hz)
 <p>Ejemplo 12: 3-(aminometil)-8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-7-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6(5H)-ona</p>	2,633 min	525,0	7,52 (d, 1H, J = 8,25 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,28-7,37 (m, 7H), 7,19 (m, 2H), 6,30 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,74 (s, 3H)
 <p>Ejemplo 13: 3-(aminometil)-8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-7-p-tolil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6(5H)-ona</p>	2,793 min	539,1	7,44 (d, 2H, J = 8,25 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 8,25 Hz), 6,99-7,04 (m, 4H), 6,17 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,25 (s, 3H)

(Continuación)

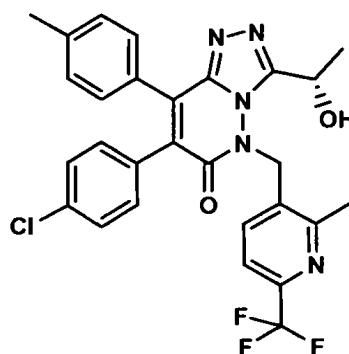
	Tiempo de retención (Procedimiento A)	EM-CL (M+1)	RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 Hz)
 <p>Ejemplo 14: 8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluoro-metil)piridin-3-il)metil)-3-((metilamino)metil)-7-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b] piridazin-6(5H)-ona</p>	2,365 min	539,0	7,52 (d, 2H, J = 8,25 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,37 (d, 2H, J = 8,25 Hz), 7,28-7,33 (m, 5H), 7,18 (m, 2H), 6,28 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)
 <p>Ejemplo 15: 3-(aminometil)-7,8-bis(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluoro-metil)piridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6(5H)-ona</p>	2,946 min	559,0	7,65-7,69 (m, 1H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,26-7,28 (m, 3H), 7,14 (d, 2H, J = 8,25 Hz), 6,28 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,74 (s, 3H)
 <p>Ejemplo 16: (S)-3-(1-aminoetil)-8-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluoro-metil)piridin-3-il)metil)-7-p-tolil-[1,2,4]triazolo[4,3-b] piridazin-6(5H)-ona</p>	3,105 min	553,1	CD ₃ OD, 500 Hz: 7,88 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,36 (s, 4H), 7,11 (s, 4H), 5,53-5,83 (ABc, 2H), 4,36 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,31 (s, 3H)

(Continuación)

	Tiempo de retención (Procedimiento A)	EM-CL (M+1)	RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 Hz)
 <p>Ejemplo 17: 3-(aminometil)-7-(4-clorofenil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-8-p-tolil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6(5H)-ona</p>	3,006	539,2	CD ₃ OD, 500 Hz: 7,76 (d, 1H, J = 8,25 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,18 (m, 4H), 7,11 (m, 4H), 5,62 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)

Ejemplo 18

5 **Preparación de (S)-7-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxi-etil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-8-p-tolil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6(5H)-ona**

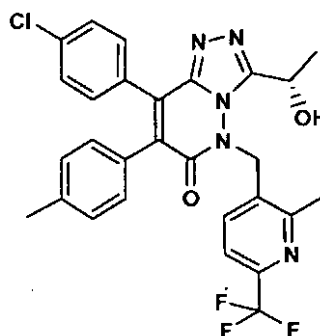


El compuesto del título se preparó usando procedimientos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 4. Tiempo de retención de la CLAR = 3,509 min (Procedimiento A), EM (M+1) = 554,1;

10 RMN de ¹H (CD₃OD, 500 Hz): 7,38 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,14 (m, 4H), 7,02 (m, 4H), 5,74-5,99 (Abc, 2H), 4,35 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,65 (d, 3H), J = 6,1 Hz).

Ejemplo 19

Preparación de (S)-8-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxi-etil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-7-p-tolil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6(5H)-ona

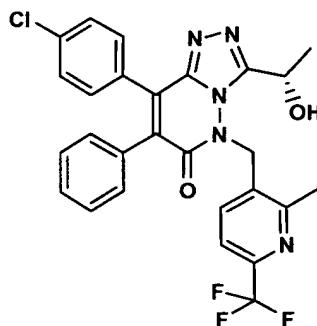


El compuesto del título se preparó usando procedimientos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 4. Tiempo de retención de la CLAR = 3,818 min (Procedimiento A), EM (M+1) = 554,1;

RMN de ^1H (CD_3OD , 500 Hz): 7,76 (d, 1H, J = 8,25 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,35-7,36 (m, 4H), 7,09 (m, 4H), 5,89-6,29 (Abc, 2H), 4,54 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,67 (d, 3H), J = 6,1 Hz).

5 Ejemplo 20

Preparación de (S)-8-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxietyl)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-7-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6(5H)-ona

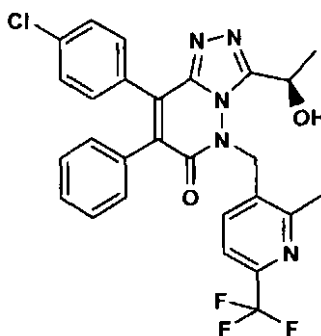


10 El compuesto del título se preparó usando procedimientos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 4. Tiempo de retención de la CLAR = 2,981 min (Procedimiento A), EM (M+1) = 540,1;

RMN de ^1H (CD_3OD , 500 Hz): 7,51 (d, 1H, J = 8,25 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,26-7,35 (m, 7H), 7,19 (m, 2H), 5,94-6,12 (Abc, 2H), 4,50 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,81 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 21

15 **Preparación de (R)-8-(4-clorofenil)-3-(1-hidroxietyl)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-7-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6(5H)-ona**

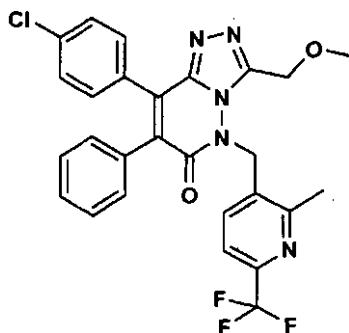


El compuesto del título se preparó usando procedimientos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 4. Tiempo de retención de la CLAR = 2,975 min (Procedimiento A), EM (M+1) = 540,0;

20 RMN de ^1H (CD_3OD , 500 Hz): 7,50 (d, 1H, J = 8,25 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,24-7,34 (m, 7H), 7,17 (m, 2H), 5,92-6,11 (Abc, 2H), 4,50 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,79 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 22

Preparación de 8-(4-clorofenil)-3-(metoximetil)-5-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-7-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6(5H)-ona



El compuesto del título se preparó usando procedimientos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 2. Tiempo de retención de la CLAR = 3,090 min (Procedimiento A), EM (M+1) = 540,0;

5 RMN de ^1H (CD_3OD , 500 Hz): 7,51 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,28-7,37 (m, 8H), 7,20 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

Evaluación biológica

Ensayo de unión a receptores de cannabinoides

10 Se realizaron estudios de unión a radioligandos en membranas preparadas a partir de células de Ovario de Hámster Chino (CHO) que sobreexpresan el CB-1 humano recombinante (células CHO-CB-1). El volumen total del ensayo para los estudios de unión fue de 100 μl . Se llevaron 5 μg de membranas hasta un volumen final de 95 μl con tampón de unión (HEPES 25mM, NaCl 150mM, CaCl_2 2,5mM, MgCl_2 1mM, ASB al 0,25 %). Se preincubaron las membranas diluidas con un compuesto o con DMSO como vehículo. Se inició la reacción de unión mediante la adición de ^3H -CP-55,940 final 2nM (120 Ci/mmol) y se continuó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Se finalizó la reacción de unión transfiriendo la reacción a placas de 96 pocillos GF/B (previamente empapadas con polietilénimina al 0,3 %) usando un cosechador de células de Packard. Se lavó el filtro con 0,25 x PBS, se añadieron 30 μl de MicroScint por pocillo y se cuantificó el radioligando unido mediante recuento de centelleo en un contador de centelleo TopCount de Packard. El ensayo de unión a radioligandos de CB-2 se realizó de manera idéntica, a excepción del uso de membranas de células de CHO-CB-2.

20 Para que un compuesto se considere antagonista de CB-1, el compuesto debe poseer una afinidad de unión K_i con el receptor CB-1 menor de 13.000nM. Según lo determinado mediante el ensayo descrito anteriormente, los valores de K_i de unión al receptor CB-1 de los Ejemplos de trabajo 1-63 están en el intervalo de 0,01 nM a 10.000 nM.

Ensayo de la actividad funcional del receptor de cannabinoides

25 Se determinó la actividad agonista inversa hacia CB-1 funcional de los compuestos de prueba en células CHO-CB-1 usando un ensayo de acumulación de AMPc. Se cultivaron las células CHO-CB-1 en placas de 96 pocillos hasta que casi confluyeron. El día del ensayo funcional, se aspiró el medio de crecimiento y se añadieron 100 de tampón de ensayo (PBS más HEPES 25mM/ 3-isobutil-1-metilxantina 0,1mM/ASB al 0,1 %). Se añadieron compuestos al tampón de ensayo diluido 1:100 del DMSO al 100 % y se permitió su preincubación durante 10 minutos antes de la adición de forskolina 5 μM . Se dejó proseguir la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente y se finalizó mediante la adición de HCl 0,1N. Se cuantificó la concentración de AMPc intracelular total usando el kit de SPA de AMPc de Amersham.

Análisis de la semivida canina

35 La semivida canina funcional de los compuestos de prueba se determinó mediante procedimientos conocidos por los expertos habituales en la técnica. Los parámetros farmacocinéticos se determinaron, por ejemplo, en perros Beagle macho (peso de 12,4; 13,2 y 8,9 kg). Los estudios de las dosis de solución intravenosa ("IV") se realizaron en un diseño cruzado (n = 3). Para administrar la dosis, se usaron animales con reservorios de acceso vascular implantados de manera permanente en la vena femoral. Los animales tuvieron un acceso libre a agua, y estuvieron conscientes y sueltos durante el estudio. En el estudio IV, se realizó una infusión de una dosis de fármaco de 1 mg/kg (1 ml/kg) en PEG-400 al 50 %, etanol al 10 % y agua al 40 % durante 10 minutos. Se extrajeron muestras de sangre en serie de la vena yugular a las 0,167; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 4; 6; 8; 24; 48 y 72 horas de recibir la dosis. Se prepararon plasmas inmediatamente, y se congelaron las muestras sobre hielo seco y se almacenaron a -20 $^{\circ}\text{C}$ hasta su análisis. Se analizaron todas las muestras para la concentración del fármaco precursor mediante análisis de EM-CL/EM.

45 Los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante un análisis no compartimental con el programa informático KINETICA™ (versión 4.2, InnaPhase Co., Filadelfia, PA). Los valores de AUC_{0-Tlast} y AUC_{tot} se calcularon usando sumas trapezoidales. Se calculó la semivida de eliminación (T_{1/2}) de la porción lineal terminal de la curva de datos de concentración en plasma-tiempo. También se calcularon, tras la administración intravenosa, el aclaramiento total

(Clplasma), el tiempo de residencia medio (MRT) y el volumen de distribución en estado constante (Vss). El aclaramiento en sangre total (CL-sangre) se calculó usando el aclaramiento en plasma total y la proporción entre la concentración en sangre y en plasma. A no ser que se especifique lo contrario, todos los resultados se expresan como la media \pm DE.

5 **Protocolo del análisis de solubilidad acuosa**

Nombre del análisis: Análisis de solubilidad acuosa en equilibrio termodinámico

Descripción: El objeto del presente análisis consiste en proporcionar una estimación del rendimiento medio de la solubilidad acuosa en equilibrio termodinámico de los compuestos a temperatura ambiente. El sistema disolvente por defecto es tampón de fosfato de potasio 50mM, pH 6,5.

10 **Protocolo detallado:**

Preparación de los patrones: se prepara el patrón de calibración pesando con exactitud 0,5-0,7 mg de muestra en 5 ml de metanol. Si el material no es completamente soluble en metanol, se usarán otros disolventes tales como DMSO o disolventes mixtos.

(*El patrón de calibración, comúnmente, se prepara inmediatamente antes de iniciar el análisis.

15 ** Cabe señalar que el patrón de calibración se debe disolver por completo).

Se ha de usar una curva de calibración de punto doble para determinar la concentración de la solución final. Se realiza una dilución en serie de la solución patrón.

Preparación de la muestra de análisis:

20 Se prepara la solución saturada final añadiendo 1,0 ml del disolvente acuoso apropiado a la parte restante de material (vial de presentación de 1,77 gramos). Se somete la solución a ultrasonidos y a movimientos vorticiales durante ~30 segundos. Se coloca la solución de muestra en un orbitador que agita de manera continua las soluciones de muestra durante 15-24 horas a temperatura ambiente. Luego se transfiere la solución saturada final a un tubo de Eppendorf de 1,5 ml y se centrifuga durante ~2 min a 10.000 rpm. Se transfiere el sobrenadante de la solución saturada a un vial adecuado para CLAR de vidrio sin filtración, pues el volumen de 1,5 ml es insuficiente para saturar el filtro de la jeringa.
25 Este procedimiento de preparación de la muestra anula los efectos de unión inespecífica con el aparato de filtración.

Cuantificación de CL:

30 Se analizan los patrones y la muestra mediante CLAR usando bien un alineamiento de diodos UV/Vis o una detección de longitud de onda variable. Las longitudes de onda de la cuantificación más comunes son 210 o 254 nm; es posible adaptar individualmente la longitud de onda de la detección para optimizar la sensibilidad. Además de la detección UV, se recomienda la detección mediante espectrometría de masas si está disponible para confirmar la identidad del máximo UV de la CLAR de interés.

Si el máximo UV de la CLAR está más allá de la parte lineal de la curva de calibración de referencia, se realizan diluciones de las soluciones de prueba acuosas. Las diluciones típicas incluyen 100 ul/900 ul (x 10) o 500 ul/500 ul (x 2), si es necesario.

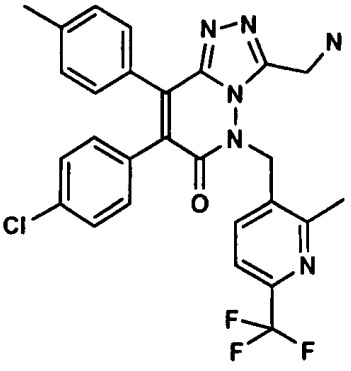
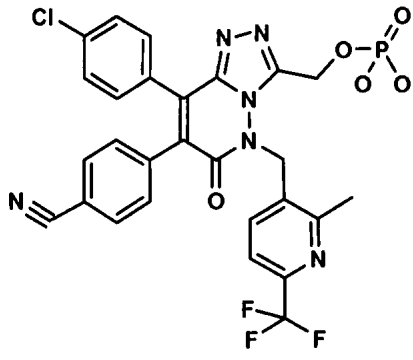
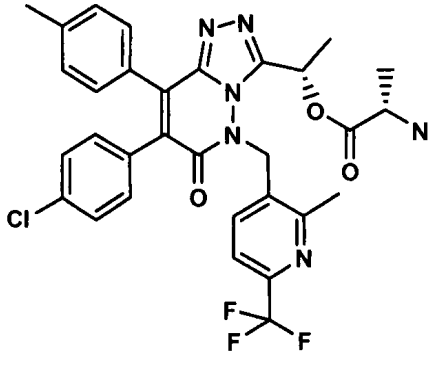
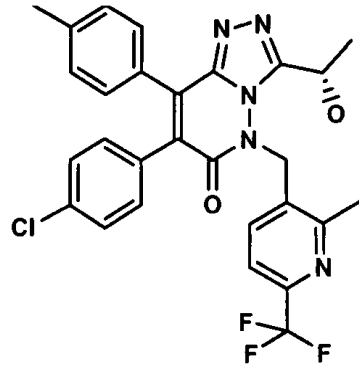
35 **Reactivos:** se emplean disolventes aptos para la CLAR

Datos y explicación de la Tabla 1:

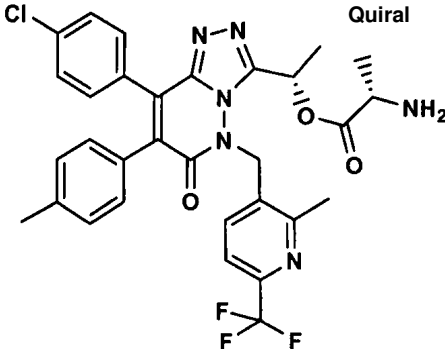
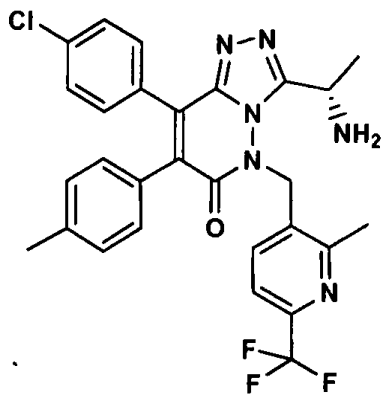
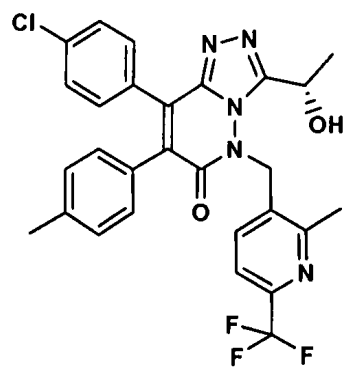
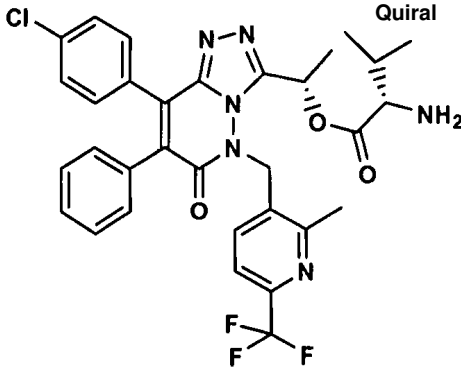
40 La Tabla 1 muestra la superioridad de los compuestos de la presente invención como subgrupo seleccionado de la solicitud estadounidense n.º 11/454.324 del caso anterior presentada el 16 de junio de 2006 y publicada el 21 de diciembre de 2006 (W02006/138682, publicado el 28 de diciembre de 2006), a la que se hace referencia anteriormente. Los compuestos de la presente invención demuestran una combinación inesperada de una alta actividad agonista inversa hacia CB-1 y una semivida canina corta o tienen una mayor solubilidad acuosa de $> 1 \mu\text{g/ml}$ alcanzada mediante la combinación de Ar₁, Ar₂ y R₁ apropiados. Los compuestos de la presente invención tienen preferentemente valores de K_i en CB-1 de 0,5nM-20nM con unos valores de semivida canina de $< 50 \text{ h}$ o tienen una mayor solubilidad acuosa de $> 1 \mu\text{g/ml}$.

45

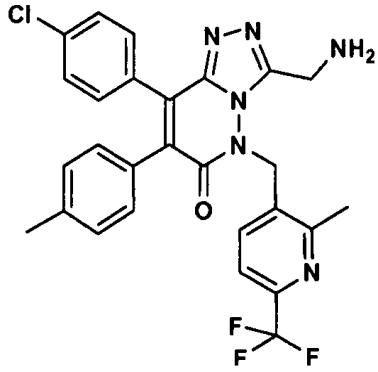
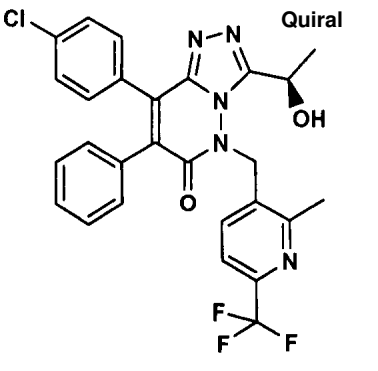
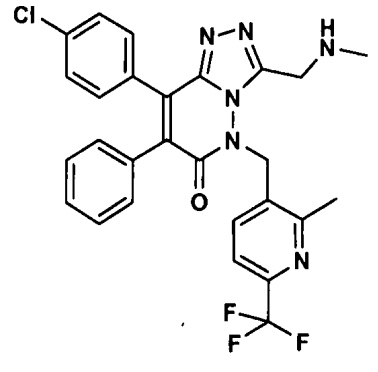
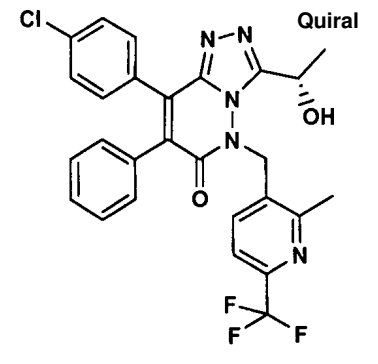
TABLA 1

Ejemplo n.º	Estructura	K _i en CB1	Solubilidad (mg/ml)	Semivida canina
17		20	31	
6		profármaco del Ejemplo 3		
9		profármaco del Ejemplo 23		
18		14	7	

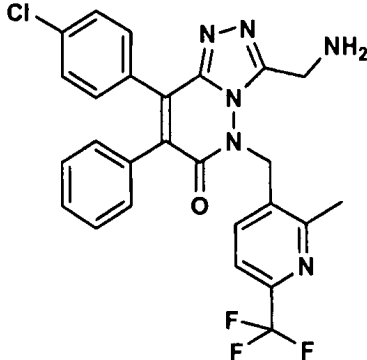
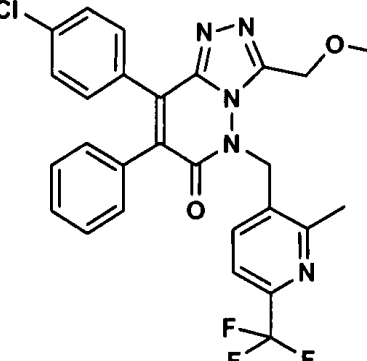
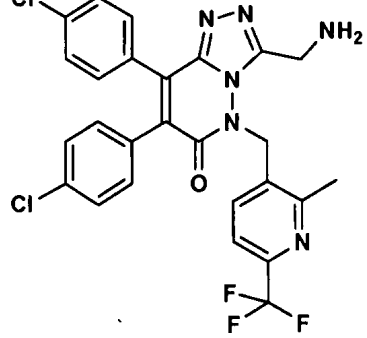
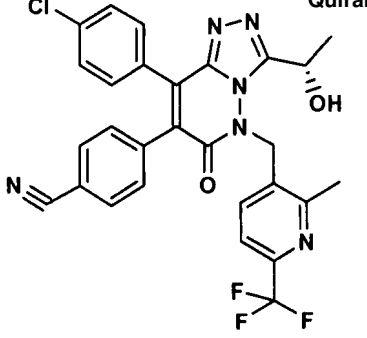
(Continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	K _i en CB1	Solubilidad (mg/ml)	Semivida canina
8		profármaco de 24		
16		6	38	
19		5	7	
7		profármaco		

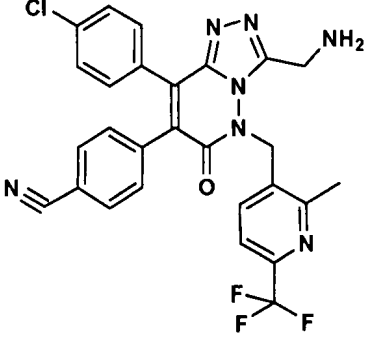
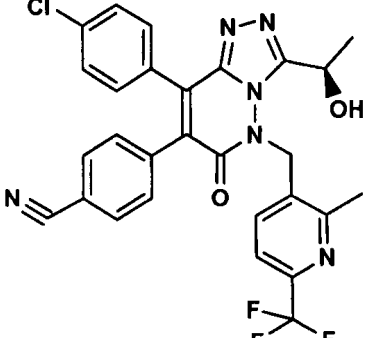
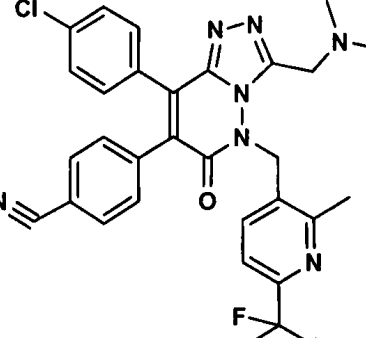
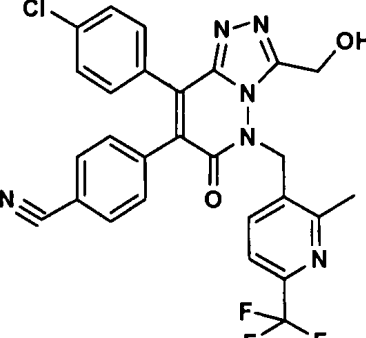
(Continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	K _i en CB1	Solubilidad (mg/ml)	Semivida canina
13		3	20	
21		27	31	
14		10	25	
20		6	22	

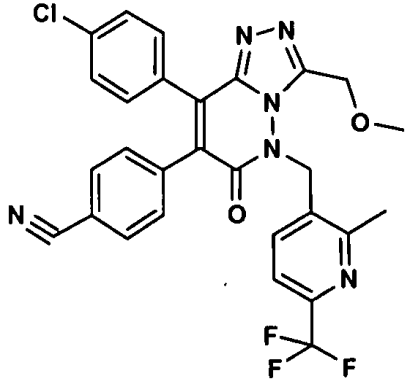
(Continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	K _i en CB1	Solubilidad (mg/ml)	Semivida canina
12		8	101	
22		3	4	39
15		12	16	
5		10		

(Continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	K _i en CB1	Solubilidad (mg/ml)	Semivida canina
11		11		
4		15	10	
10		13	2	
3		3	15	20

(Continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	K _i en CB1	Solubilidad (mg/ml)	Semivida canina
2		5	6	23

Utilidades y combinaciones

5 Utilidades

Los compuestos de la presente invención son moduladores de los receptores de cannabinoides e incluyen compuestos que son, por ejemplo, agonistas selectivos, agonistas parciales, agonistas inversos, antagonistas o antagonistas parciales del receptor de cannabinoides. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos asociados con la actividad de los receptores de cannabinoides acoplados a la proteína G. Preferentemente, los compuestos de la presente invención poseen actividad como antagonistas o agonistas inversos del receptor CB-1, y se pueden usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la actividad del receptor CB-1.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente, a seres humanos, para el tratamiento de una variedad de afecciones y trastornos que incluyen, pero sin limitación, trastornos metabólicos y de la alimentación, así como afecciones asociadas con trastornos metabólicos (p. ej., obesidad, diabetes, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad del ovario poliquístico, enfermedad cardiovascular, osteoartritis, trastornos dermatológicos, hipertensión, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, colestiasis y trastornos del sueño, afecciones hiperlipidémicas, bulimia nerviosa y trastornos de alimentación compulsiva) o trastornos psiquiátricos, tales como abuso de sustancias, depresión, ansiedad, manías y esquizofrenia. Estos compuestos también se podrían usar para mejorar la función cognitiva (p. ej., el tratamiento de la demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, pérdidas de memoria a corto plazo y trastornos de déficit de atención); trastornos neurodegenerativos (p. ej., enfermedad de Parkinson, apoplejía cerebral y traumatismo craneocerebral) e hipotensión (p. ej., hipotensión hemorrágica e inducida por endotoxinas). Estos compuestos también se podrían usar para el tratamiento del catabolismo en relación con la disfunción pulmonar y la dependencia ventiladora; el tratamiento de la disfunción cardíaca (p. ej., asociada con la enfermedad valvular, el infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca o insuficiencia cardíaca congestiva); y la mejora de la función pulmonar global; rechazo a trasplantes; artritis reumatoide; esclerosis múltiple; enfermedad inflamatoria intestinal; lupus; enfermedad del injerto contra el huésped; enfermedad de hipersensibilidad mediada por linfocitos T; psoriasis; asma; tiroiditis de Hashimoto; Síndrome de Guillain-Barre; cáncer, dermatitis de contacto; rinitis alérgica; y lesión isquémica o por reperfusión.

Los compuestos útiles en el tratamiento de los trastornos del apetito o de la motivación regulan el deseo de consumir azúcares, hidratos de carbono, alcohol o fármacos y, más generalmente, regulan el consumo de ingredientes con valor hedónico. En la presente descripción y en las reivindicaciones, se entiende que los trastornos del apetito significan: trastornos asociados con una sustancia y, especialmente, con el abuso de una sustancia y/o la dependencia de una sustancia, trastornos de la alimentación, especialmente, aquéllos que tienen propensión a provocar un exceso de peso, independientemente de su origen, por ejemplo: bulimia nerviosa y el antojo de comer dulces. Por lo tanto, la presente invención se refiere además al uso de un antagonista o agonista inverso del receptor CB-1 para el tratamiento de la bulimia y la obesidad, incluyendo la obesidad asociada con la diabetes de tipo II (la diabetes no insulino-dependiente) o, más generalmente, cualquier enfermedad que provoque al paciente un sobrepeso. La obesidad, según lo descrito en la presente memoria, se definen como un índice de masa corporal (kg/m^2) de al menos 26. Se puede deber a cualquier causa, ya sea genética o ambiental, incluyendo la sobrealimentación y la bulimia, enfermedad del ovario poliquístico, craneofaringeoma, Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Frohlich, diabetes de tipo II, deficiencia de la hormona del crecimiento, Síndrome de Turner y otros estados patológicos caracterizados por

una disminución de la actividad metabólica o del gasto energético. Como se usa con referencia a las utilidades descritas en la presente memoria, el término “tratar” o “tratamiento” engloba la prevención, el alivio parcial o la curación de la enfermedad o del trastorno. Además, se espera que el tratamiento de la obesidad prevenga la progresión de secuelas médicas de la obesidad tales como la aterosclerosis, diabetes de tipo II, enfermedad del ovario poliquístico, enfermedad cardiovascular, osteoartritis, trastornos dermatológicos, hipertensión, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, colelitiasis y trastornos del sueño.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos provocados por el abuso de sustancias, incluyendo la dependencia de sustancias o el abuso sin dependencia fisiológica. Las sustancias de abuso incluyen alcohol, anfetaminas (o sustancias del tipo de las anfetaminas), cafeína, cánnabis, cocaína, alucinógenos, sustancias inhaladas, nicotina, opioides, fenciclidina (o compuestos del tipo de la fenciclidina), hipnóticos sedantes o benzodiacepinas y otras sustancias (o sustancias desconocidas) y combinaciones de las anteriores. La expresión “trastornos provocados por el abuso de sustancias” también incluye síndromes de abandono de drogas o alcohol y la ansiedad inducida por sustancias o trastornos del humor que aparecen durante dicho abandono.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos de disminución de la memoria y trastornos cognitivos. La afección de reducción de la memoria se manifiesta como la imposibilidad de aprender nueva información y/o la incapacidad de recordar la información aprendida con anterioridad. La disminución de la memoria es un síntoma primario de la demencia y también puede ser un síntoma asociado con enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, VIH, enfermedad cardiovascular y traumatismo craneal, así como el declive cognitivo relacionado con la edad. Las demencias son enfermedades que incluyen la pérdida de memoria y una alteración intelectual adicional al margen de la memoria. Los moduladores de los receptores de cannabinoides también pueden ser útiles en el tratamiento de alteraciones cognitivas relacionadas con los déficit de atención, tales como el trastorno de déficit de atención.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la disfunción de los sistemas dopaminérgicos cerebrales, tales como la enfermedad de Parkinson y los trastornos provocados por el abuso de sustancias. La enfermedad de Parkinson es un trastorno del movimiento neurodegenerativo caracterizado por la bradiquinesia y el temblor.

Como moduladores del receptor de cannabinoides, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades y trastornos respiratorios. Las enfermedades respiratorias para las que los moduladores de los receptores de cannabinoides son útiles incluyen, pero sin limitación, trastorno obstructivo pulmonar crónico, enfisema, asma y bronquitis. Además, los moduladores de los receptores de cannabinoides bloquean la activación de las células epiteliales pulmonares mediante restos tales como agentes alérgicos, citocinas inflamatorias o el humo, limitando así la liberación de mucina, citocinas y citocinas o inhibiendo selectivamente la activación de las células epiteliales pulmonares.

Además, los compuestos empleados en la presente invención pueden estimular las rutas inhibitoras en células, particularmente, en leucocitos, células epiteliales pulmonares o ambas, siendo por tanto útiles en el tratamiento de dichas enfermedades. La “activación de los leucocitos” se define en la presente memoria como cualquiera o la totalidad de entre la proliferación celular, la producción de citocinas, la expresión de proteínas de adhesión y la producción de mediadores inflamatorios. La “activación de células epiteliales” se define en la presente memoria como la producción de cualquiera o la totalidad de entre mucinas, citocinas, quimiocinas y la expresión de proteínas de adhesión.

El uso de los compuestos de la presente invención para tratar los trastornos asociados con la activación de los leucocitos se ejemplifica, pero sin limitación, con el tratamiento de una selección de trastornos tales como: rechazo a trasplantes (tales como trasplante de órganos, trasplante agudo, xenotrasplante, o heteroinjerto o homoinjerto (tal como el empleado en el tratamiento de quemaduras)); la protección de la lesión isquémica o por reperfusión, tal como la lesión isquémica o por reperfusión producida durante el trasplante de órganos, infarto de miocardio, apoplejía u otras causas; inducción a la tolerancia a trasplantes; artritis (tal como artritis reumatoide, artritis psoriática u osteoartritis); esclerosis múltiple, enfermedades respiratorias y pulmonares que incluyen, pero sin limitación, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, bronquitis y síndrome de estrés respiratorio agudo (SERA); enfermedad inflamatoria intestinal, que incluye colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; lupus (lupus eritematoso sistémico); enfermedad de injerto contra huésped; enfermedades de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T, incluyendo la hipersensibilidad de contacto, la hipersensibilidad de tipo retardado y la enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca); psoriasis; dermatitis de contacto (incluyendo la debida a la hiedra venenosa); tiroiditis de Hashimoto; síndrome de Sjogren; hipertiroidismo autoinmune, tal como enfermedad de Graves; enfermedad de Addison (enfermedad autoinmune de las glándulas suprarrenales); enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune); alopecia autoinmune; anemia perniciosa; vitiligo; hipopituitarismo autoinmune; síndrome de Guillain-Barre; otras enfermedades autoinmunes; glomerulonefritis; enfermedad del suero; urticaria; enfermedades alérgicas, tales como alergias respiratorias (asma, fiebre de heno, rinitis alérgica) o alergias cutáneas; escleraciema; micosis fungoide; respuestas inflamatorias y respiratorias agudas (tales como síndrome de estrés respiratorio agudo y lesión isquémica/por reperfusión); dermatomiositis; alopecia

areata; dermatitis actínica crónica; eczema; enfermedad de Behcet; pustulosis palmoplantar; piodermia gangrenosa; síndrome de Sezary; dermatitis atópica; esclerosis sistémica; y morfea. La expresión enfermedad “asociada con la activación de leucocitos” o “mediada por la activación de los leucocitos” como se usa en la presente memoria incluye cada una de las enfermedades o trastornos a los que se hace referencia anteriormente. En una realización particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de los trastornos ejemplares anteriormente mencionados independientemente de su etiología. La actividad combinada de los presentes compuestos hacia monocitos, macrófagos, linfocitos T, etc. puede ser útil en el tratamiento de cualquier trastorno anteriormente mencionado.

Los receptores de cannabinoides son importantes en la regulación de las respuestas de los monocitos y los macrófagos dependientes de los receptores Fc gamma. Los compuestos de la presente invención inhiben la producción dependiente de Fc gamma de TNF alfa en monocitos/macrófagos humanos. La capacidad para inhibir las respuestas de los monocitos y los macrófagos dependientes del receptor Fc gamma produce una actividad antiinflamatoria adicional para los presentes compuestos. Esta actividad es de especial valor, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como la artritis o la enfermedad inflamatoria intestinal. En particular, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de la glomerulonefritis autoinmune y otros casos de glomerulonefritis inducida por la deposición de complejos inmunes en el riñón que desencadenan respuestas mediadas por los receptores Fc gamma que dañan el riñón.

Los receptores de cannabinoides se expresan en las células epiteliales pulmonares. Estas células son responsables de la secreción de mucinas y de citocinas/quimiocinas inflamatorias en el pulmón y por tanto, están implicadas estrechamente en la generación y la progresión de enfermedades respiratorias. Los moduladores de los receptores de cannabinoides regulan tanto la producción espontánea como la producción estimulada tanto de mucinas como de citocinas. Así pues, dichos compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias y pulmonares, incluyendo EPOC, SERA y bronquitis.

Además, los receptores de cannabinoides se pueden expresar en células epiteliales de intestino y, por tanto, regular la producción de citocinas y mucinas, y pueden ser útiles clínicamente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias relacionadas con el intestino. Los receptores de cannabinoides también se expresan en los linfocitos, un subconjunto de los leucocitos. De este modo, los moduladores de los receptores de cannabinoides inhibirán la activación, la proliferación y la diferenciación de linfocitos B y T. Así pues, dichos compuestos serán útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes que implican respuestas mediadas bien por anticuerpos o por células, tales como la esclerosis múltiple y el lupus.

Además, los receptores de cannabinoides regulan la desgranulación de mastocitos y basófilos inducida por receptores Fc épsilon y quimiocinas. Estos desempeñan papeles importantes en el asma, la rinitis alérgica y otras enfermedades alérgicas. Los receptores Fc épsilon son estimulados por los complejos de IgE-antígeno. Los compuestos de la presente invención inhiben las respuestas de desgranulación inducidas por Fc épsilon, incluyendo la línea de células basófilas, RBL. La capacidad para inhibir las respuestas de los mastocitos y los basófilos dependientes del receptor Fc épsilon añade una actividad antiinflamatoria y una actividad antialérgica adicionales a los presentes compuestos. En particular, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento del asma, la rinitis alérgica y otras enfermedades alérgicas.

Combinaciones

La presente invención incluye en su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula I, solos o en combinación con un vehículo o diluyente farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados que incluyen: agentes antiobesidad; agentes antidiabéticos, inhibidores del apetito; agentes hipocolesterolémicos/hipolipemiantes; agentes que aumentan el HDL; agentes potenciadores de la cognición, agentes usados para tratar la neurodegeneración, agentes usados para tratar afecciones respiratorias, agentes usados para tratar trastornos intestinales, agentes antiinflamatorios; ansiolíticos; antidepresivos; agentes antihipertensivos; glucósidos cardíacos; y agentes antitumorales.

Otro/s agente/s terapéutico/s de este tipo se pueden administrar antes de, simultáneamente a o después de la administración de los moduladores de receptores de cannabinoides según la invención.

Ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agonistas del receptor de melanocortina (MC4R), antagonistas del receptor de la hormona concentradora de la melanina (MCHR), antagonistas del receptor secretor de la hormona del crecimiento (GHSR), moduladores del receptor de la galanina, antagonistas de orexina, agonistas de CCK, agonistas de GLP-1 y otros péptidos derivados del pre-proglucagón; antagonistas de NPY1 o NPY5, moduladores de NPY2 y NPY4, agonistas del factor liberador de la corticotropina, moduladores del receptor 3 de la histamina (H3), inhibidores de aP2, moduladores de PPAR gamma, moduladores de PPAR delta, inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), inhibidores de 11-β-HSD-1, moduladores del receptor de la adinopectina; agonistas beta 3 adrenérgicos, tales como AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta 3 conocidos, según lo revelado en

las patentes estadounidenses n.º 5.541.204; 5.770.615; 5.491.134; 5.776.983 y 5.488.064, un modulador del receptor beta tiroideo, tal como un ligando del receptor tiroideo según lo revelado en WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) y WO 00/039077 (KaroBio), un inhibidor de la lipasa, tal como orlistat o ATL-962 (Alizyme), agonistas del receptor de la serotonina (p. ej., BVT-933 (Biovitrum)), agentes de liberación o inhibidores de la reabsorción de monoaminas, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, cloforex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropranolamina o mazindol, agentes inhibidores del apetito, tales como topiramato (Johnson & Johnson), CNTF (factor neurotrófico ciliar)/Axokine® (Regeneron), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), moduladores del receptor de la leptina y de la leptina o antagonistas del receptor del cannabinoide 1, tales como SR-141716 (Sanofi) o SLV-319 (Solvay).

- 5
10
15
- Ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: secretores de insulina o sensibilizadores a la insulina, que pueden incluir biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de la glucosidasa, inhibidores de la aldosa-reductasa, agonistas de PPAR γ , tales como tiazolidinodionas, agonistas de PPAR α (tales como derivados de ácido fibríco), antagonistas o agonistas de PPAR δ , agonistas duales de PPAR α/γ , inhibidores de 11- β -HSD-1, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (DP4), inhibidores de SGLT2, inhibidores de la glucógeno-fosforilasa y/o meglitinidas, así como péptido 1 de tipo insulina y/o glucagón (GLP-1), agonista de GLP-1 y/o un inhibidor de PTP-1B (inhibidor de la proteína tirosina-fosfatasa-1B).

- 20
- El agente antidiabético puede ser un agente antihiper glucémico oral, preferentemente, una biguanida, tal como metformina o fenformina, o sus sales, preferiblemente, HCl de metformina. Cuando el agente antidiabético es una biguanida, los compuestos de la presente invención se emplearán en una proporción en peso con respecto a la biguanida en el intervalo de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 10:1, preferentemente, de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 5:1.

- 25
- El agente antidiabético también puede ser preferentemente una sulfonilurea, tal como gliburida (también conocida como glibenclamida), glimepirida (revelada en la patente estadounidense n.º 4.379.785), glipizida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas conocidas u otros agentes antihiper glucémicos que actúen sobre el canal dependiente de ATP de las células beta, siendo las preferidas gliburida y glipizida, que se pueden administrar en las mismas formas de dosificación o en diferentes formas de dosificación orales. El agente antidiabético oral también puede ser un inhibidor de la glucosidasa, tal como acarbosa (revelada en la patente estadounidense n.º 4.904.769) o miglitol (revelado en la patente estadounidense n.º 4.639.436), que se puede administrar en la misma o distintas formas de dosificación orales.

- 30
35
- Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con un agonista de PPAR γ , tal como un agente antidiabético oral de tiazolidinodiona u otros sensibilizadores a la insulina (que tenga un efecto de sensibilidad a la insulina en pacientes con NIDDM), tal como rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (revelado en la patente estadounidense n.º 5.594.016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer), isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN) o YM-440 (Yamanouchi), preferentemente, rosiglitazona y pioglitazona.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear con un agonista dual de PPAR α/γ tal como MK-767/KRP-297 (Merck/Kyorin; según lo descrito en K. Yajima, *et. al.*, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 284: E966-E971 (2003)), AZ-242 (tesaglitazar; Astra-Zeneca; según lo descrito en B. Ljung, *et. al.*, *J. Lipid Res.*, 43, 1855-1863 (2002)); muraglitazar; o los compuestos descritos en la patente estadounidense n.º 6.414.002.

- 40
45
50
55
60
- Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con agentes antihiperlipidémicos o agentes usados para tratar la aterosclerosis. Un ejemplo de agente hipolipidémico sería un inhibidor de la HMG CoA reductasa que incluye, pero sin limitación, mevastatina y compuestos relacionados según lo revelado en la patente estadounidense n.º 3.983.140; lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados según lo revelado en la patente estadounidense n.º 4.231.938; pravastatina y compuestos relacionados según lo revelado en la patente estadounidense n.º 4.346.227; simvastatina y compuestos relacionados según lo revelado en las patentes estadounidenses n.º 4.448.784 y 4.450.171. Otros inhibidores de la HMG CoA reductasa que se pueden emplear en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, fluvastatina, revelada en la patente estadounidense n.º 5.354.772; cerivastatina revelada en las patentes estadounidenses n.º 5.006.530 y 5.177.080; atorvastatina revelada en las patentes estadounidenses n.º 4.681.893; 5.273.995; 5.385.929 y 5.686.104; pitavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104) o itavastatina) revelada en la patente estadounidense n.º 5.011.930; rosuvastatina de Shionogi-Astra/Zeneca (visastatina (ZD-4522) revelada en la patente estadounidense n.º 5.260.440; y los compuestos de estatina relacionados revelados en la patente estadounidense n.º 5.753.675; análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona según lo revelado en la patente estadounidense n.º 4.613.610; análogos de indeno de derivados de mevalonolactona según lo revelado en la solicitud PCT WO 86/03488; 6-[2-(pirrol-sustituido-1-il)-alquil]piran-2-onas y sus derivados según lo revelado en la patente estadounidense n.º 4.647.576; dicloroacetato de SC-45355 de Searle (un derivado de ácido pentanodioico 3-sustituido); análogos de imidazol de mevalonolactona según lo revelado en la solicitud PCT WO 86/07054; derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfórico según lo revelado en la patente francesa n.º 2.596.393; pirrol 2,3-disustituido, furano y derivados de tiofeno según lo revelado en la solicitud de patente europea n.º 0221025; análogos de naffilo de mevalonolactona según lo revelado en la patente estadounidense n.º 4.686.237; octahidronaftalenos tales como los revelados en la patente estadounidense n.º 4.499.289; análogos ceto de mevinolina (lovastatina) según lo revelado en la solicitud de patente europea n.º 0.142.146 A2, y derivados de

quinolina y piridina revelados en las patentes estadounidenses n.º 5.506.219 y 5.691.322. Además, en el documento GB 2205837, se revelan compuestos de ácido fosfínico útiles en la inhibición de la HMG CoA reductasa adecuados para su uso en la presente memoria.

5 Los inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, α -fosfono-sulfonatos revelados en la patente estadounidense n.º 5.712.396; aquellos revelados por Biller *et al*, *J. Med. Chem.*, 31, 1869-1871 (1998), que incluyen (fosfinil-metil)fosfonatos isoprenoides, así como otros inhibidores de la escualeno sintetasa conocidos como, por ejemplo, los revelados en las patentes estadounidenses n.º 4.871.721 y 4.924.024 y en Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M. M., y Poulter, C. D., "Current Pharmaceutical Design", 2, 1-40 (1996).

10 Además, otros inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en la presente memoria incluyen los pirofosfatos terpenoides revelados por P. Ortiz de Montellano *et al*, *J. Med. Chem.*, 20, 243-249 (1977); el análogo A de farnesil-difosfato y los análogos de presqualeno-pirofosfato (PSQ-PP) revelados por Corey y Volante, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 1291-1293 (1976); los fosfinilfosfonatos publicados por McClard, R. W. *et al*, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 5544 (1987) y los ciclopropanos publicados por Capson, T. L., Tesis doctoral, junio de 1987, *Dept. Med. Chem. U of Utah*, Sumario, Índice, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Resumen.

15 Otros agentes hipolipidémicos adecuados para su uso en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, derivados de ácido fíbrico, tales como fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol y compuestos relacionados según lo revelado en la patente estadounidense n.º 3.674.836, siendo los preferidos probucol y gemfibrozil; sequestrantes de ácidos biliares, tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sefadex (Secholex®, Policexide®) y colestigel (Sankyo/Geltex), así como lipostabil (Rhone-Poulenc), E-5050 de Eisai (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipestatina (THL), istigmastanilfos-forilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, CL-277,082 y CL-283,546 de American Cyanamid (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico (niacina), acipimox, acifran, neomicina, ácido *p*-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialildimetilamina), tales como los revelados en la patente estadounidense n.º 4.759.923; poli(cloruro de dialildimetilamonio) de amina cuaternaria e iones, tales como los revelados en la patente estadounidense n.º 4.027.009 y otros hipocolesterolémicos conocidos.

20 El otro agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de ACAT (que también tenga actividad contra la aterosclerosis) tal como el revelado en "Drugs of the Future" 24,9-15 (1999), (Avasimiba); "The ACAT inhibitor, CL-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi *et al*, *Atherosclerosis* (Shannon, Ire) 137 (1), 77-85 (1998); "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, *Cardiovasc. Drug Rev.*, 16(1), 16-30 (1998); "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6 (1), 47-50 (1996); "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause *et al*, Editor(es): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., "Inflammation: Mediators Pathways" 173-98 (1995), Editor: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic *et al*, *Curr. Med. Chem.* 1 (3), 204-25 (1994); "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout *et al*, *Chemtracts: Org. Chem.* 8 (6), 359-62 (1995) o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd), así como F-1394, CS-505, F-12511, HL-004, K-10085 y YIC-C8-434.

30 El agente hipolipidémico puede ser un suprarregulador de la actividad del receptor de LDL, tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly). El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la absorción del colesterol, preferentemente, SCH48461 de Schering-Plough (ezetimiba), así como aquéllos revelados en "Atherosclerosis" 115, 45-63 (1995) y *J. Med. Chem.* 41, 973 (1998).

35 El otro agente lipídico o agente modulador de lípidos puede ser un inhibidor de la proteína de transferencia del colesterol (CETP), tal como CP-529,414 de Pfizer, así como los revelados en los documentos WO/0038722 y EP 818448 (Bayer) y EP 992496, y SC-744 y SC-795 de Pharmacia, así como CETi-1 y JTT-705.

40 El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor del cotransportador de Na⁺/ácido biliar ileal, tal como el revelado en "Drugs of the Future", 24, 425-430 (1999). El inhibidor de la ATP citrato-liasa que se puede emplear en la combinación de la invención puede incluir, por ejemplo, aquéllos revelados en la patente estadounidense n.º 5.447.954.

45 El otro agente lipídico también incluye un compuesto de fitoestrógeno, tal como el revelado en WO 00/30665, incluyendo proteína de semilla de soja aislada, concentrado de proteína de soja o harina de soja, así como una isoflavona, tal como genisteína, daidzeína, gliciteína o equol, o fitosteroles, fitostanol o tocotrienol, según lo revelado en el documento WO 2000/015201; un inhibidor de la absorción de la beta-lactama-colesterol, tal como el revelado en el documento EP 675714; un sobrerregulador del HDL, tal como un agonista de LXR, un agonista de PPAR α y/o un agonista de FXR; un promotor del catabolismo del LDL, tal como el descrito en el documento EP 1022272; un inhibidor del intercambio de protones de sodio, tal como el revelado en el documento DE 19622222; un inductor del receptor del

LDL o un glucósido esteroideo, tal como el revelado en la patente estadounidense n.º 5.698.527 y en el documento GB 2304106; un antioxidante, tal como beta-caroteno, ácido ascórbico, α -tocoferol o retinol, según lo revelado en el documento WO 94/15592, así como vitamina C y un agente anti-homocisteína, tal como ácido fólico, un folato, vitamina B6, vitamina B12 y vitamina E; isoniazid según lo revelado en el documento WO 97/35576; un inhibidor de la absorción del colesterol, un inhibidor de la HMG-CoA sintasa o un inhibidor de la lanoserol-desmetilasa, según lo revelado en el documento WO 97/48701; un agonista de PPAR δ para tratar la dislipidemia; o una proteína I de unión a elementos reguladores del esteroide (SREBP-1), según lo revelado en el documento WO 2000/050574, por ejemplo, un esfingolípido, tal como ceramida o esfingomielena neutra (N-SMasa) o un fragmento de la misma. Los agentes hipolipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina y rosuvastatina, sí como niacina y/o colestagel.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con agentes antihipertensivos. Los ejemplos de agentes antihipertensivos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores del canal del calcio (tipo L y tipo T; p.ej., diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mibefradil), diuréticos (p. ej., clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, tricrinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtrona, amilorida, espironolactona), inhibidores de la renina, inhibidores ACE (p. ej., captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor AT-1 (p.ej., losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas del receptor ET (p. ej., sitaxsentán, atrsentán y los compuestos revelados en las patentes estadounidenses n.º 5.612.359 y 6.043.265), antagonista dual de ET/AlI (p.ej., los compuestos revelados en el documento WO 00/01389), inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de la vasopectidasa (inhibidores duales de NEP-ACE) (p. ej., omapatrilat y gemopatrilat) y nitratos.

Los moduladores de los receptores de cannabinoides podrían ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades asociadas con la obesidad, incluyendo los trastornos del sueño. Por lo tanto, los compuestos descritos en la presente invención se podrían usar en combinación con agentes terapéuticos para tratar trastornos del sueño. Los ejemplos de terapias adecuadas para el tratamiento de trastornos del sueño para usarlas en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen análogos de melatonina, antagonistas del receptor de melatonina, agonistas ML1 B, moduladores del receptor de GABA; moduladores del receptor de NMDA, moduladores del receptor de la histamina 3 (H3), agonistas de la dopamina y moduladores del receptor de la orexina.

Los moduladores de los receptores de cannabinoides pueden reducir o mejorar los trastornos adictivos o de abuso de sustancias. Por lo tanto, la combinación de los moduladores de receptores de cannabinoides con agentes usados para tratar trastornos adictivos puede reducir la necesidad de dosis o mejorar la eficacia de los agentes terapéuticos actuales para tratar los trastornos adictivos. Los ejemplos de los agentes usados para tratar los trastornos adictivos o de abuso de sustancias son: inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina (SSRI), metadona, buprenorfina, nicotina y bupropión.

Los moduladores de receptores de cannabinoides pueden reducir la ansiedad o la depresión; por lo tanto, los compuestos descritos en la presente solicitud se pueden usar en combinación con ansiolíticos o antidepresivos. Los ejemplos de ansiolíticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen benzodiazepinas (p. ej., diazepam, lorazepam, oxazepam, alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, halazepam y prazepam), agonistas del receptor de 5HT1A (p. ej., buspirona, flesinoxano, gepirona e ipsapirona), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF).

Ejemplos de las clases adecuadas de antidepresivos para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la reabsorción de la norepinefrina (aminas tricíclicas secundarias y terciarias), inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina (SSRI) (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina), inhibidores de la monoaminaoxidasa (MAOI) (isocarboxazida, fenzelina, tranilcipromina, selegilina), inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA) (moclobemida), inhibidores de la reabsorción de la serotonina y norepinefrina (SNRI) (venlafaxina), antagonistas de los receptores del factor de liberación de corticotropina (CRF) antagonistas del alfa-adrenorreceptor y antidepresivos atípicos (bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina).

La combinación de un fármaco antipsicótico convencional con un antagonista del receptor CB-1 también podría potenciar la reducción de los síntomas de los trastornos psicóticos o maníacos. Además, dicha combinación podría permitir una reducción rápida de los síntomas, reduciendo la necesidad de un tratamiento crónico con agentes antipsicóticos. Dicha combinación también podría reducir las dosis antipsicóticas eficaces, dando como resultado una menor probabilidad de desarrollar la disfunción motora típica del tratamiento antipsicótico crónico.

Ejemplos de agentes antipsicóticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen las clases de agentes antipsicóticos de la fenotiazina (clorpromazina, mesorridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina y trifluoperazina), tioxantina (clorprotixeno, tiotixeno), dibenzazepina heterocíclica (clozapina, olanzapina y aripiprazol), butirofenona (haloperidol), difenilbutilpiperidina (pimozida) e indolona (molindolona). Otros agentes antipsicóticos con valor potencialmente terapéutico en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen loxapina, sulpirida y risperidona.

La combinación de los compuestos de la presente invención con fármacos antipsicóticos convencionales también podría proporcionar un mayor efecto terapéutico para el tratamiento de trastornos esquizofrénicos, según lo descrito anteriormente para los trastornos maníacos. Como se usa en la presente memoria, los trastornos esquizofrénicos incluyen la esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica, no diferenciada y residual, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizoafectivo, trastorno desilusional, trastorno psicótico breve y trastorno psicótico inespecífico. Los ejemplos de fármacos antipsicóticos adecuados para su combinación con los compuestos de la presente invención incluyen los antipsicóticos anteriormente mencionados, así como los antagonistas del receptor de la dopamina, los agonistas del receptor muscarínico, los antagonistas del receptor de 5HT_{2A} y los antagonistas o agonistas parciales del receptor de 5HT_{2A}/dopamina (p.ej., olanzepina, aripiprazol, risperidona, ziprasidona).

Los compuestos descritos en la presente invención se podrían usar para aumentar los efectos de los agentes potenciadores de la cognición, tales como los inhibidores de la acetilcolinesterasa (p.ej., tacrina), agonistas del receptor muscarínico 1 (p. ej., milamelina), agonistas nicotínicos, moduladores del receptor del ácido glutámico (AMPA y NMDA) y agentes nootrópicos (p. ej., piracetam, levetiracetam). Los ejemplos de terapias adecuadas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y los trastornos cognitivos para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen donepezil, tacrina, revastigraína, 5HT₆, inhibidores de la gamma secretasa, inhibidores de la beta secretasa, bloqueadores del canal del SK, bloqueadores Maxi-K y bloqueadores de KCNQ.

Los compuestos descritos en la presente invención se podrían usar para aumentar los efectos de los agentes usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los ejemplos de agentes usados para tratar la enfermedad de Parkinson incluyen: levodopa con o sin un inhibidor de COMT; fármacos antiglutamatérgicos (amantadina, riluzol); antagonistas alfa 2 adrenérgicos, tales como idazoxán; antagonistas de opiáceos, tales como naltrexona; otros agonistas o moduladores transportadores de la dopamina, tales como ropinirol o pramipexol; o factores neurotróficos, tales como el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF).

Los compuestos descritos en la presente invención se podrían usar en combinación con agentes antiinflamatorios adecuados. Ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen prednisona, dexametasona; inhibidores de la ciclooxigenasa (i.e., inhibidores de COX-1 y/o COX-2 tales como AINE, aspirina, indometacina, ibuprofeno, piroxicam, Naproxen®, Celebrex®, Vioxx®), agonistas/antagonistas de CTLA4; antagonistas del ligando de CD40; inhibidores de IMPDH, tales como micofenolato (CellCept®); antagonistas de la integrina; antagonistas de la alfa-4 beta-7 integrina; inhibidores de la adhesión celular; antagonistas del interferón gamma; ICAM-1, antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) (p. ej., infliximab, OR1384, incluyendo inhibidores del TNF-alfa, tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor del TNF soluble, tales como etanercept (Enbrel®), rapamicina (sirolimus o Rapamuna) y leflunomida (Arava)); inhibidores de la síntesis de la prostaglandina; budesonida; clofazimina; CNI-1493; antagonistas de CD4 (p. ej., priliximab); inhibidores de la proteína quinasa activada por el mitógeno P38; inhibidores de la proteína tirosina quinasa (PTK); inhibidores de IKK y terapias para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (p. ej., los abridores Zelnorm® y Maxi-K®, tales como los revelados en la patente estadounidense n.º 6.184.231 B1).

Ejemplos de otros agentes terapéuticos de este tipo que se pueden usar en combinación con los moduladores de los receptores de cannabinoides incluyen los siguientes: ciclosporinas (p. ej., ciclosporina A), receptor anti-IL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, anticuerpo monoclonal OKT3, agentes de bloqueo de la interacción entre CD40 y gp39, tales como anticuerpos específicos de CD40 y/o gp39 (i.e., CD154), proteínas de fusión creadas a partir de CD40 y gp39 (CD40lg y CD8gp39), inhibidores, tales como inhibidores de la translocación nuclear, de la función de NF-kappa B, tales como desoxispergualina (DSG), compuestos de oro, agentes antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato mofetil, fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida, anticitoquinas tales como anti-L-4 o proteínas de fusión al receptor de IL-4 e inhibidores de PDE 4, tales como Ariflo, y los inhibidores de PTK revelados en las siguientes solicitudes de patente estadounidense, incorporadas en su totalidad en la presente memoria por referencia: n.º de serie 09/097.338, presentada el 15 de junio de 1998; n.º de serie 09/094.797, presentada el 15 de junio de 1998; n.º de serie 09/173.413, presentada el 15 de octubre de 1998; y n.º de serie 09/262.525, presentada el 4 de marzo de 1999. Véanse también los siguientes documentos y referencias citados en dichas memorias e incorporados en la presente memoria por referencia: Hollenbaugh, D., *et al.*, "Cleavable CD40lg Fusion Proteins and the Binding to Gp39", *J. Immunol. Methods* (Países Bajos), 188 (1), pp. 1-7 (15 de diciembre de 1995); Hollenbaugh, D., *et al.*, "The Human T Cell Antigen Gp39, A Member of the TNF Gene Family, Is a Ligand for the CD40 Receptor: Expression of a Soluble Form of Gp39 with B Cell Co-Stimulatory Activity", *EMBO J* (Inglagerra), 11 (12), pp. 4313-4321 (diciembre de 1992); y Moreland, L. W. *et al.*, "Treatment of Rheumatoid Arthritis with a Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (P75)-Fc Fusion Protein," *New England J. of Medicine*, 337 (3), pp. 141-147 (1997).

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean junto con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Guía de Consulta Farmacológica (GCF), o según lo determinado por cualquier experto en la técnica.

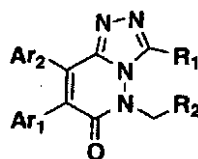
Los compuestos de fórmula (I) de la invención se pueden administrar oral o parenteralmente, tal como subcutánea o intravenosamente, así como por vía nasal, rectal o sublingual a diversas especies de mamífero de las que se sepa que son susceptibles a dichas enfermedades, p.ej., seres humanos, en una cantidad eficaz de hasta 1 gramo;

preferentemente, de hasta 200 mg, más preferentemente, de hasta 100 mg en un pauta de dosificación de una, dos o cuatro dosis divididas al día.

- Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en la presente memoria mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, oralmente, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como mediante técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intracisternal (p.ej., soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); nasalmente, incluyendo la administración en las membranas nasales, tal como mediante la inhalación de un pulverizado; tópicamente, en forma de crema o pomada; o rectalmente, tal como en forma de supositorios; en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los presentes compuestos se pueden administrar, por ejemplo, en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se puede realizar mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprendan los presentes compuestos o, particularmente, en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos, tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los presentes compuestos también se pueden administrar liposomalmente.
- Composiciones a modo de ejemplo para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir carga; ácido algínico o alginato sódico como agente de suspensión; metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y edulcorantes o agentes aromatizantes, tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extendedores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes, tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de fórmula I también se pueden administrar por la cavidad oral mediante administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, los comprimidos extra-comprimidos o los comprimidos liofilizados son ejemplos de formas que se pueden usar. Las composiciones ejemplares incluyen aquéllas que formulan el o los presentes compuestos con diluyentes de disolución rápida, tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se pueden incluir en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular, tales como celulosas (Avicel) o polietilenglicoles (PEG). Dichas formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión mucosa, tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (p. ej., Gantrez) y agentes para controlar la liberación, tales como copolímero poliacrílico (p. ej., Carbopol 934). También se pueden añadir lubricantes, deslizantes, aromatizantes, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y el uso.
- Composiciones a modo de ejemplo para una administración por inhalación o aerosol nasal incluyen soluciones en solución salina que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad y/u otros agentes disolventes o dispersantes tales como los conocidos en la técnica.
- Composiciones a modo de ejemplo para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico, u otros agentes dispersantes, humectantes y de suspensión adecuados, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico o Cremafor.
- Composiciones a modo de ejemplo para una administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como mantequilla de cacao, glicérido-ésteres sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperatura ambiente, pero que se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.
- Composiciones a modo de ejemplo para la administración tópica incluyen un vehículo tópico, tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).
- Se entenderá que es posible variar el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular, y dependerá de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica, la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el momento de la administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección en particular.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula Ia:



Ia

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus estereoisómeros, en la que:

- 5 Ar₁ es arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, ciano, alquilo, alcoxilo y haloalcoxilo;
 Ar₂ es arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, ciano, alquilo, alcoxilo y haloalcoxilo;
 R₁ es alquilo, en el que el grupo alquilo está sustituido bien con un grupo -OR₄ o un grupo -NR₅R₆;
 10 R₂ se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo pueden estar cada uno sustituido opcionalmente con uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo y alcoxilo;
 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo y fosfatos;
 R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o
 15 R₅ y R₆ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo que forma anillos de 4, 5, 6 ó 7 miembros.

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

- 20 Ar₁ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, metoxilo, trifluorometoxilo y difluorometoxilo;
 Ar₂ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, metoxilo, trifluorometoxilo y difluorometoxilo;
 R₁ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo e isopropilo y está sustituido bien con un grupo -OR₄ o un grupo -NR₅R₆;
 25 R₂ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 2-piridilo y 3-piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxilo y etoxilo;
 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, -PO₃Na₂ y -PO₃HNa;
 30 R₅ y R₆ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo, en el que el metilo y el etilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos; o
 R₅ y R₆ se pueden tomar junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo que forma un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

- 35 R₁ es un grupo metilo, etilo o isopropilo que está sustituido con un grupo -OR₄ o -NR₅R₆;
 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo y fosfato;
 R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo e isopropilo; o
 40 R₅ y R₆ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que tiene 1 nitrógeno y el resto de los miembros del anillo son carbono.

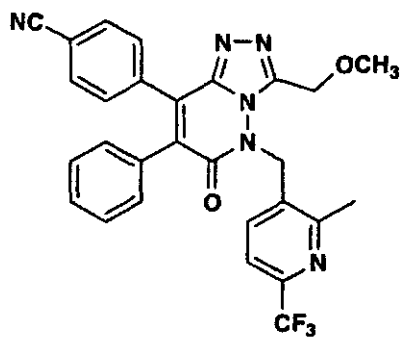
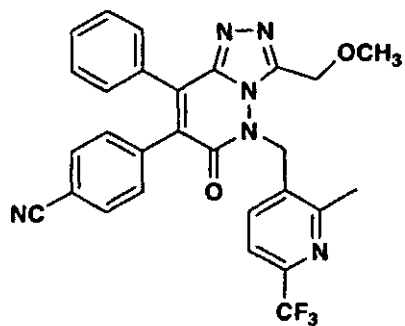
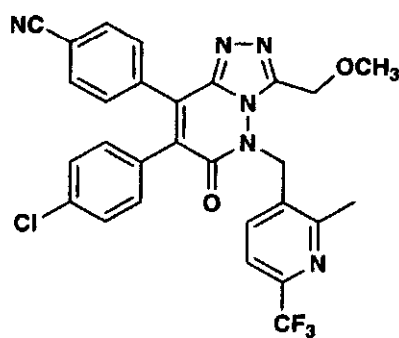
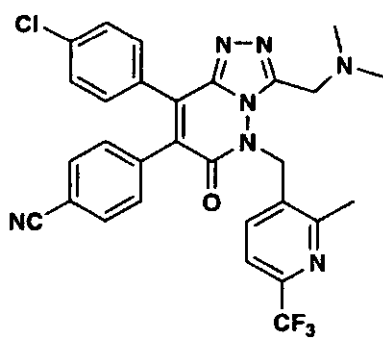
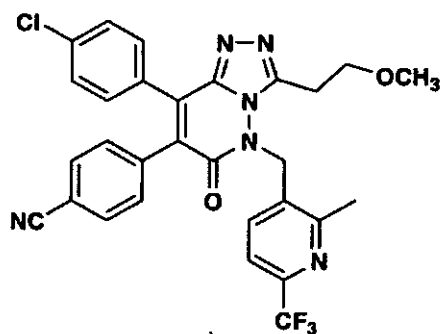
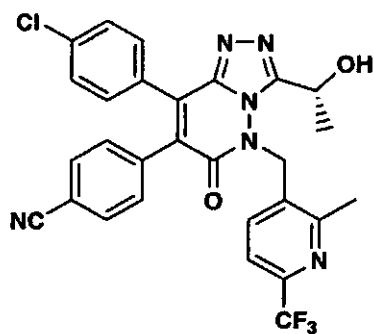
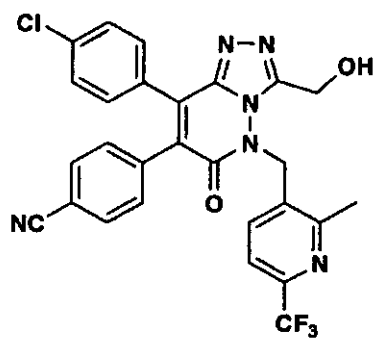
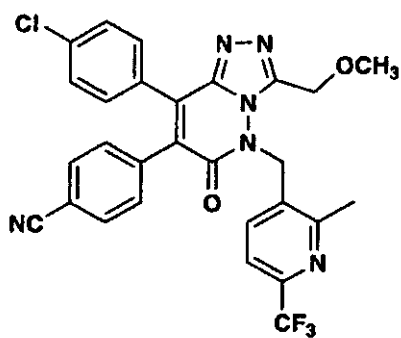
4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

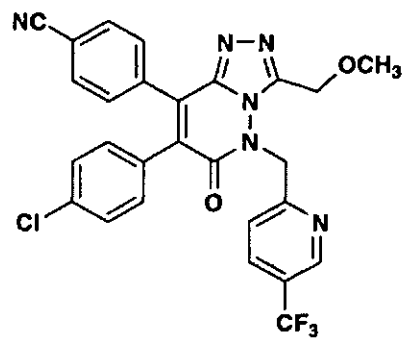
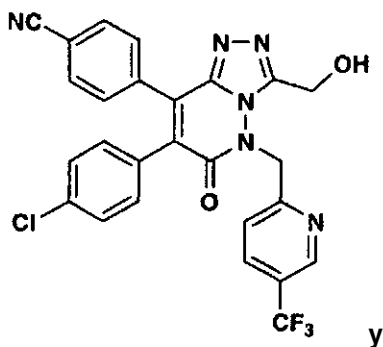
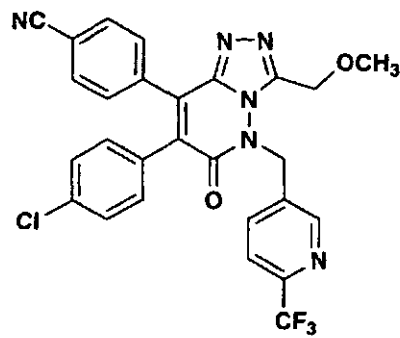
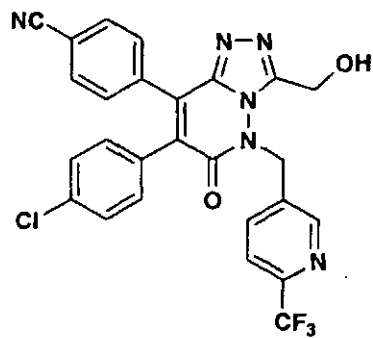
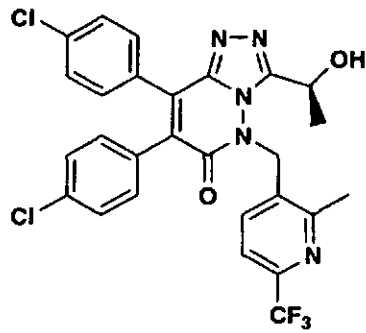
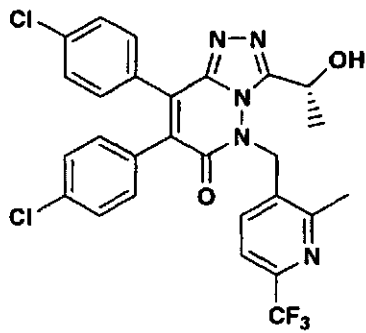
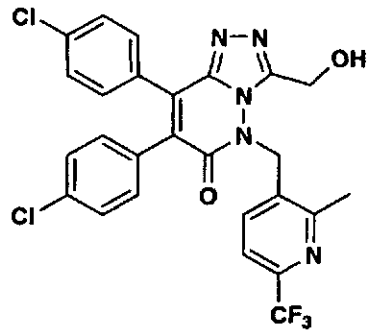
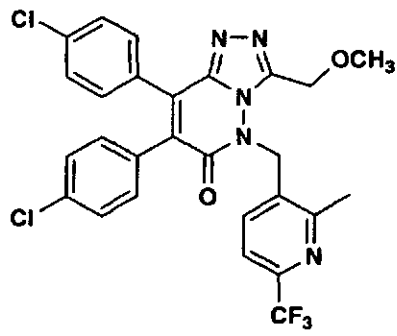
R₂ se selecciona del grupo que consiste en 2-piridinilo y 3-piridinilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, trifluorometilo, ciano e hidroximetilo.

45 5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

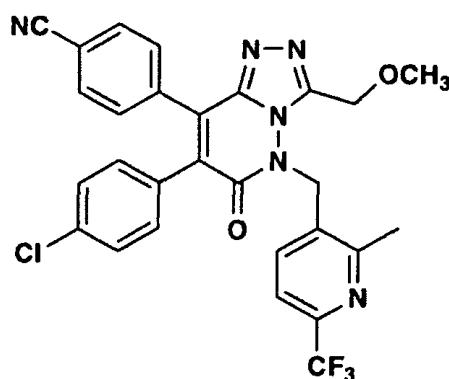
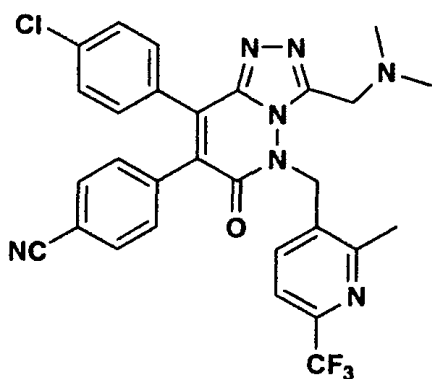
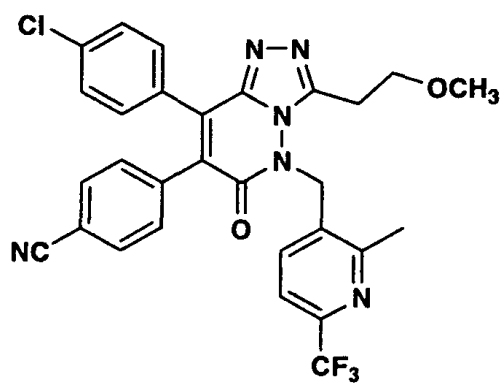
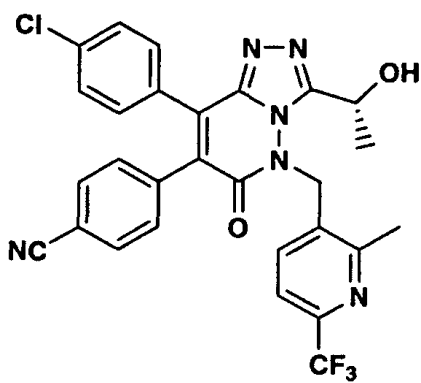
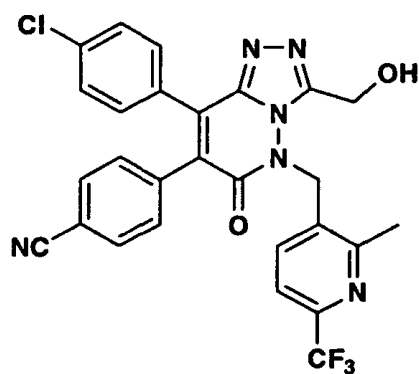
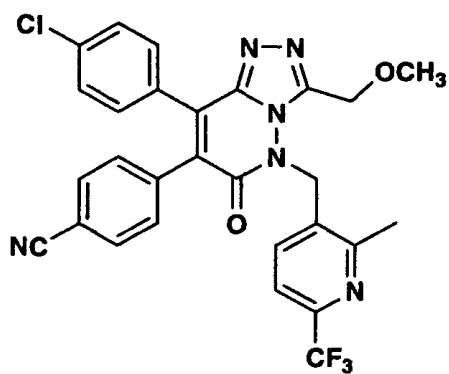
Ar₁ se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con metilo, trifluorometilo, cloro, fluoro o ciano;
 Ar₂ se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con metilo, metoxilo, trifluorometilo, cloro, fluoro o ciano;

- R₁ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂OR₄, -CH(CH₃)OR₄, -C(CH₃)₂OR₄, -CH₂CH₂OR₄, -CH₂NR₅R₆, -CH(CH₃)NR₅R₆ y -C(CH₃)₂NR₅R₆;
- R₂ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 2-piridilo y 3-piridilo, en el que el fenilo, 2-piridilo y 3-piridilo puede estar cada uno sustituido opcionalmente con uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que
- 5 consiste en fluoro, cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxilo y etoxilo;
- R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo y -P(O)(OH)₂;
- R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.
6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:
- 10 R₂ se selecciona del grupo que consiste en:
- (a) fenilo sustituido con ciano;
- (b) piridilo sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo y trifluorometilo.
7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R₂ se selecciona del grupo que consiste en 4-cianofenilo, 4-trifluorometil-2-piridilo, 4-trifluorometil-3-piridilo, 2-metil-4-trifluorometil-3-piridilo, 2-etil-4-trifluorometil-3-piridilo y 2-isopropil-4-trifluorometil-3-piridilo.
- 15 8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₄ es -P(O)(OH)(ONa) o -P(O)(ONa)₂.
9. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:
- Ar₁ está sustituido y se selecciona del grupo que consiste en 4-clorofenilo, 4-cianofenilo y 4-fluorofenilo;
- Ar₂ está sustituido y se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo y 4-metoxifenilo;
- R₁ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂OR₄, -CH(CH₃)OR₄, -C(CH₃)₂OR₄, -CH₂CH₂OR₄, -CH₂NR₅R₆, -CH(CH₃)NR₅R₆ y -C(CH₃)₂NR₅R₆;
- R₂ está sustituido y se selecciona del grupo que consiste en 4-cianofenilo, 4-trifluorometil-2-piridilo, 4-trifluorometil-3-piridilo, 2-metil-4-trifluorometil-3-piridilo, 4,4'-difluorociclohexilo, 4-trifluorometil-ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, 3-trifluorometil-isoxazolilo, 4-trifluorometil-fenilo;
- 25 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y -P(O)(OH)₂;
- R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 30 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un agente terapéutico adicional.
12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como agente activo en un procedimiento para tratar la obesidad.
- 35 13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como agente activo en un procedimiento para efectuar la reducción del hábito de fumar.
14. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

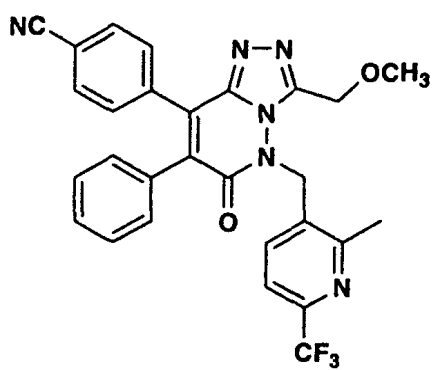
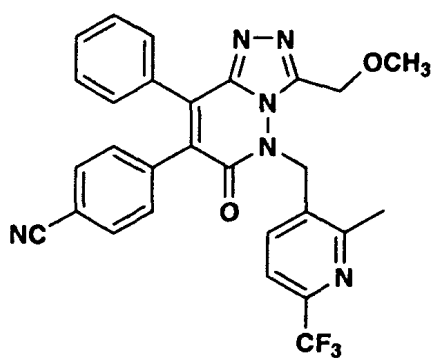




15. Un compuesto según la reivindicación 14 seleccionado del grupo que consiste en:



5



y