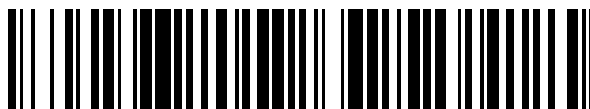


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 764**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01) A61P 11/00	(2006.01)
C07D 409/06	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	
A61K 31/41	(2006.01)	
A61K 31/435	(2006.01)	
A61P 1/00	(2006.01)	
A61P 19/00	(2006.01)	
A61P 29/00	(2006.01)	
A61P 9/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2008** **E 08718169 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015** **EP 2142531**

54 Título: **Agonistas de cannabinoides de bencimidazol**

30 Prioridad:

30.03.2007 EP 07105286

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.10.2015

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**GIJSEN, HENRICUS JACOBUS MARIA;
DE CLEYN, MICHEL ANNA JOZEF y
SURKYN, MICHEL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 548 764 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

Agonistas de cannabinoides de bencimidazol

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de bencimidazol de fórmula (I) que tienen propiedades agonísticas selectivas del receptor cannabinoide de tipo 2, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a procedimientos químicos para preparar estos compuestos y al uso de estos compuestos en el tratamiento de enfermedades ligadas a la mediación de los receptores cannabinoides en los animales, en particular seres humanos.

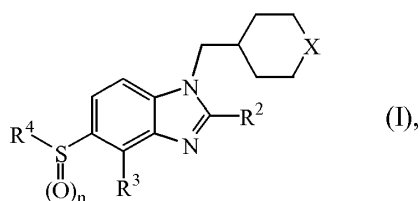
Cannabinoides clásicos tales como el cannabinoide Δ^9 -tetrahidro-cannabinol, (Δ^9 -THC) derivado de marihuana producen sus efectos farmacológicos a través de la interacción con los receptores cannabinoides específicos en el cuerpo. Hasta el momento, se han caracterizado dos receptores cannabinoides: CB1, un receptor que se encuentra en el cerebro de los mamíferos y los tejidos periféricos, y CB2, un receptor que se encuentra predominantemente en los tejidos periféricos. Compuestos que son agonistas o antagonistas para uno o ambos de estos receptores han demostrado proporcionar una diversidad de efectos farmacológicos. Existe un considerable interés en el desarrollo de análogos de cannabinoides que tengan actividad agonista CB2 selectiva, ya que se piensa que una alta selectividad para el receptor CB2 puede ofrecer ventajas para aprovechar el efecto beneficioso de los agonistas del receptor CB, evitando al mismo tiempo los efectos adversos centrales observados con las estructuras de cannabinoides (véase, p. ej., Expert Opinion on Investigated Drugs (2005), 14(6), 695-703).

El documento WO-2002/46168 describe compuestos de bencimidazol como ligandos de receptores estrogénicos β para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor estrogénico β tales como la enfermedad de Alzheimer, trastornos de ansiedad, trastornos depresivos, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, artritis reumatoide o cáncer de próstata. El documento WO-2006/048754 describe derivados de sulfonil-bencimidazol que tienen actividad agonista CB2, útiles en el tratamiento de afecciones mediadas por la actividad del receptor CB2.

Los compuestos de la presente invención difieren estructuralmente de los compuestos de la técnica conocida citada por la presencia de un grupo 1-piperidin-4-ilmetilo o 1-tetrahidrotiopiran-4-ilmetilo, en el que el heteroátomo siempre está sustituido.

Se encontró que los compuestos de la presente invención son agonistas selectivos de CB2 que inesperadamente están desprovistos de efectos secundarios de CB1 relacionados tales como la reducción de la temperatura corporal y la postura corporal plana en comparación con los compuestos conocidos de la técnica del documento WO-2006/048754.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



incluida cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en donde

n es un número entero 0, 1 ó 2;

X es SO, SO₂ o N-(CO)-R¹;

R¹ es hidrógeno;
alquilo C₁₋₆;
alquiloxi C₁₋₆;
alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; o
polihalo-alquilo C₁₋₆;

R² es alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, trifluorometilo o ciano;

R⁴ es alquilo C₁₋₈;
 alquilo C₁₋₈ sustituido con cicloalquilo C₃₋₈;
 polihalo-alquilo C₁₋₈;
 alquilo C₁₋₈ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, cada uno
 independientemente, de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, polihalo-alquilo C₁₋₄, ciano, nitro, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, arilo o heteroarilo;
 cicloalquilo C₃₋₈;
 cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, cada uno
 independientemente, de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, polihalo-alquilo C₁₋₄, ciano, nitro, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, arilo o heteroarilo;
 tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, arilo; o heteroarilo;
 arilo es fenilo; o fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, polihalo-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, polihalo-alquilo C₁₋₄, ciano, nitro, NR⁵R⁶, R⁷-carbonilo, R⁷-SO₂, o alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, NR⁵R⁶, R⁷-carbonilo o R⁷-SO₂;
 heteroarilo se selecciona de furano, tiofeno, pirrolilo, pirazolo, imidazolo, isoxazolo, tiazolo, triazolo, tetrazolo, isotiazolo, tiadiazolo, oxadiazolo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo;
 en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan, independientemente de otro, de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, polihalo-alquilo C₁₋₄, aminosulfonilo o alquil C₁₋₈-sulfonilo; o R⁷ carbonilo;
 en donde R⁵ y R⁶, tomados junto con el átomo de nitrógeno que porta R⁵ y R⁶, pueden formar un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo; y
 en donde R⁷ es alquilo C₁₋₄, hidroxilo, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino, (hidroxilo-alquil C₁₋₄)amino, (alquilo C₁₋₄, -alquil C₁₋₄)amino, di-(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, o N-metil-piperazinilo;
 o una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

Tal como se utiliza en las definiciones anteriores:

- halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo;
- alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metil-etilo, 2-metilpropilo y similares;
- alquilo C₁₋₆ se entiende que incluye alquilo C₁₋₄ y los homólogos superiores del mismo que tienen 5 ó 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 2-metilbutilo, pentilo, hexilo y similares;
- alquilo C₁₋₈ se entiende que incluye alquilo C₁₋₆ y los homólogos superiores del mismo que tienen de 7 a 8 átomos de carbono tales como, por ejemplo, heptilo, etilhexilo, octilo y similares;
- polihalo-alquilo C₁₋₄ se define como polihalo sustituido con alquilo C₁₋₄, en particular alquilo C₁₋₄ (como se define aquí anteriormente) sustituido con 2 a 6 átomos de halógeno tales como difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo y similares;
- cicloalquilo C₃₋₆ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
- cicloalquilo C₃₋₈ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo;
- cicloalquilo C₆₋₈ es genérico para ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se utiliza antes en esta memoria define todas las posibles formas isoméricas que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). Salvo que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos designa la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; sustituyentes en los radicales bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados pueden tener la configuración cis- o trans.

Formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) están obviamente destinados a quedar abarcadas dentro del alcance de esta invención.

La configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de fórmula (I) y de los compuestos intermedios utilizados en su preparación puede determinarse fácilmente por los expertos en la técnica utilizando métodos bien conocidos tales como, por ejemplo, la difracción de rayos X.

Además, algunos compuestos de fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios utilizados en su preparación pueden exhibir polimorfismo. Se ha de entender que la presente invención abarca cualquier forma polimórfica que posee propiedades útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente.

Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables tal como se ha mencionado anteriormente en esta memoria tienen por objeto comprender las formas de sal por adición de ácidos terapéuticamente activa y no tóxica que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Estas sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con un ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico, y ácidos similares.

Inversamente, dichas formas de sal pueden convertirse por tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

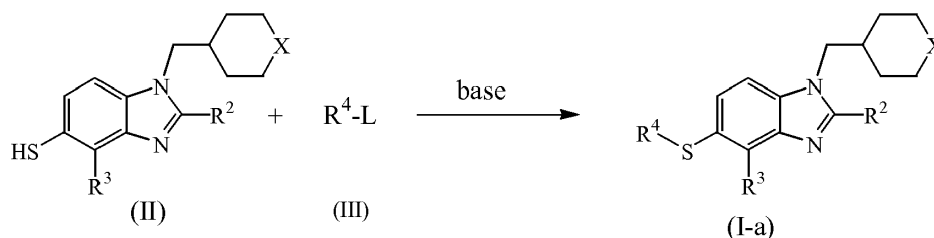
Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas. El término "solvato" se utiliza en esta memoria para describir una asociación molecular que comprende un compuesto de la invención y uno o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, p. ej., agua o etanol. El término 'hidrato' se utiliza cuando dicho disolvente es agua.

Compuestos interesantes de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

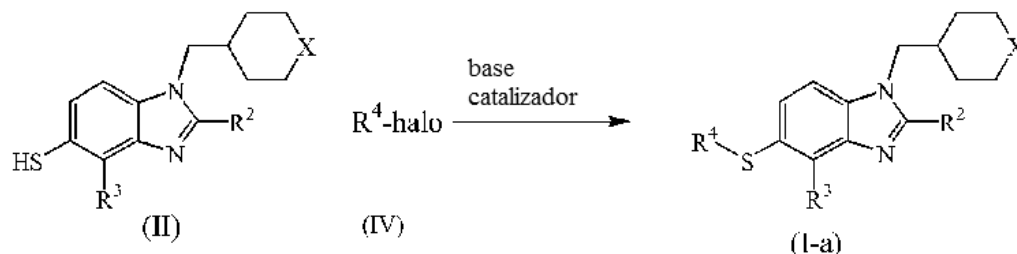
- a) n es un número entero 0, o n es un entero 2; o
- b) X es SO_2 ; o
- c) X es $N-(CO)-R^1$, en donde R^1 es hidrógeno; o
- d) X es $N-(CO)-R^1$, en donde R^1 es alquilo C_{1-6} , preferiblemente metilo o etilo; o
- e) X es $N-(CO)-R^1$, en donde R^1 es alquilo C_{1-6} , preferiblemente metiloxi; o
- f) X es $N-(CO)-R^1$, en donde R^1 es alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , preferiblemente metiloximetilo; o
- g) X es $N-(CO)-R^1$, en donde R^1 es polihalo-alquilo C_{1-6} , preferiblemente trifluorometilo; o
- h) R^2 es alquilo C_{1-6} , en particular, R^2 es *terc.*-butilo o $-CH_2$ -*terc.*-butilo; o
- i) R^3 es hidrógeno; o
- j) R^4 es alquilo C_{1-8} , C_{1-8} sustituido con cicloalquilo C_{3-8} , polihalo-alquilo C_{1-8} ; o
- k) R^4 es alquilo C_{1-8} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-4} , ciano; o
- l) R^4 es arilo; o
- m) R^4 es heteroarilo.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, en donde n es un número entero 0, 1 ó 2; X es SO_2 o $N-(CO)-R^1$; R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ; o polihalo-alquilo C_{1-6} ; R^2 es alquilo C_{1-6} ; R^3 es hidrógeno; R^4 es alquilo C_{1-8} ; alquilo C_{1-8} , sustituido con cicloalquilo C_{3-8} ; polihalo-alquilo C_{1-8} ; cicloalquilo C_{3-8} ; alquilo C_{1-8} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-4} , ciano o arilo; arilo; o heteroarilo; en donde arilo es fenilo sustituido con halo-alquilo C_{1-4} o ciano; y heteroarilo es tiazolilo o piridinilo; o sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos, o los solvatos de los mismos.

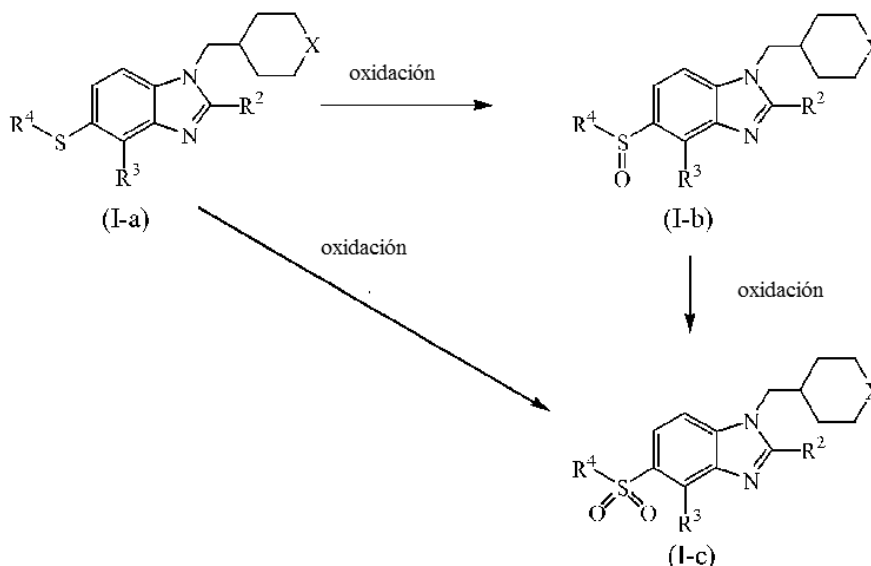
Compuestos de fórmula (I-a), definidos como compuestos de fórmula (I) en donde n es 0, se pueden preparar por reacción de compuesto intermedio (II) con un compuesto intermedio (III), en donde L es un grupo lábil tal como halo, metanosulfonilo, bencenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y grupos lábiles reactivos similares, en presencia de una base adecuada tal como CS_2CO_3 en un disolvente inerte para la reacción tal como, p. ej., 2-propanona, 1,4-dioxano o THF. Dependiendo del tipo de sustituyentes presentes en el compuesto intermedio (III), puede ser necesario introducir grupos protectores en el compuesto intermedio (III) que pueden ser separados después de la reacción de acoplamiento.



Compuestos de fórmula (I-a), definidos como compuestos de fórmula (I) en donde n es 0, también se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto intermedio (II) con un compuesto intermedio (IV) en presencia de una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , un catalizador tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y un ligando adecuado tal como Xantphos, en un disolvente inerte para la reacción tal como, p. ej., 2-propanona, 1,4-dioxano o THF, al tiempo que se calienta bajo condiciones convencionales o de microondas.

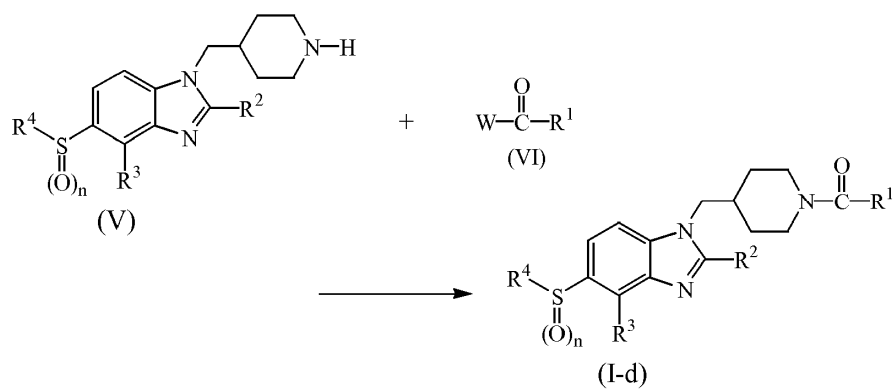


Los compuestos de fórmula (I-a) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I-b), definidos como compuestos de fórmula (I) en donde n representa 1, o en compuestos de fórmula (I-c), definidos como compuestos de fórmula (I) en donde n representa 2, mediante reacciones de S-oxidación conocidas en la técnica.



Reacciones de S-oxidación pueden llevarse a cabo utilizando una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, o mediante otros agentes oxidantes tales como NaIO_4 , cloruro de *tert*.-butiloxi, nitritos de acilo, perborato de sodio y perácidos tales como mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico). Los sulfuros se pueden oxidar en sulfóxidos que pueden ser oxidados adicionalmente en sulfonas mediante la adición de otro equivalente de peróxido de hidrógeno, KMnO_4 , perborato de sodio, hidrógeno-persulfato de potasio, mCPBA o reactivos similares. Si está presente suficiente agente oxidante, los sulfuros se pueden convertir directamente en sulfonas sin aislamiento de los sulfóxidos.

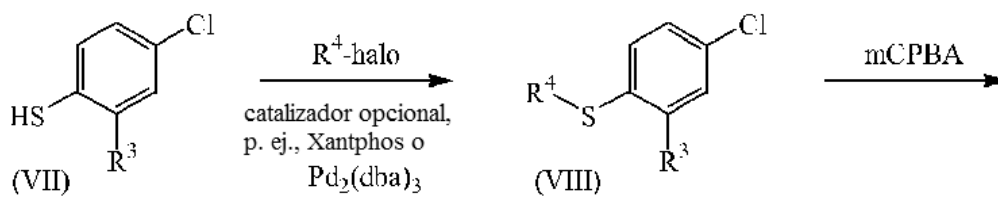
Compuestos de fórmula (I-d), definidos como compuestos de fórmula (I) en donde X representa $\text{N}(\text{CO})\text{-R}^1$, por N-alquilación de un compuesto intermedio (V) con un compuesto intermedio (VI), en donde W es un grupo lábil apropiado tal como, por ejemplo, halo, p. ej., fluoro, cloro, bromo, yodo, o en algunos casos W puede ser también un grupo sulfonilo, p. ej., metanosulfonilo, bencenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y grupos lábiles reactivos similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, acetonitrilo o diclorometano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio o trietilamina. La agitación puede aumentar la velocidad de la reacción. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.



Compuestos de fórmula (I-e), definidos como compuestos de fórmula (I) en donde n es 2 y R1 se define como distinto de hidrógeno, se pueden preparar según se describe en el Esquema 1.

5

Esquema 1

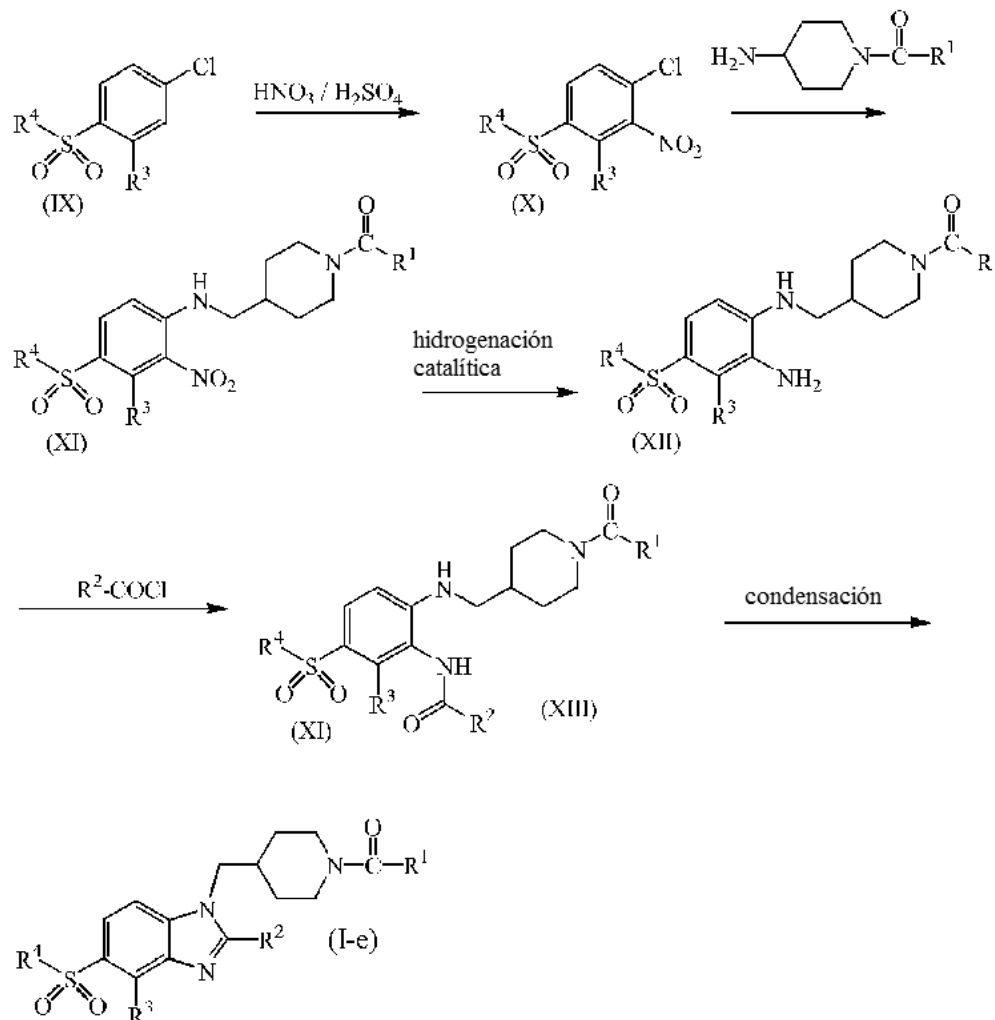


10

15

20

Esquema 1- continúa



- 5 La reacción de condensación para obtener compuestos de fórmula (I-e) se puede realizar bajo condiciones de carácter ácido o básico. Bajo condiciones de carácter ácido, la condensación se realiza en presencia de un ácido orgánico tal como ácido acético, o un ácido inorgánico tal como HCl o H_2SO_4 , o una combinación de los mismos, en un disolvente tal como ácido acético, H_2O , metanol, etanol, dioxano, tolueno o dicloroetano. Bajo condiciones de carácter básico, la reacción de condensación se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica tal como, p. ej., K_2CO_3 en un disolvente inerte para la reacción tal como DMSO, o en una disolución de NaOH alcohólica. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. La velocidad de reacción y el rendimiento puede ser potenciado mediante calentamiento asistido por microondas, p. ej., a $190^\circ C$ en dicloroetano como disolvente, posiblemente eliminando la necesidad de un ácido o base añadido adicionalmente.
- 10
- 15 Los compuestos de fórmula (I), según se preparan en los procedimientos descritos anteriormente en esta memoria pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procesos de resolución conocidos en la técnica. Esos compuestos de fórmula (I), que se obtienen en forma racémica, pueden convertirse en las formas de sal diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereoméricas se separan subsiguientemente, por ejemplo mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas por medio de álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden
- 20

derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción ocurra de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

- 5 Los compuestos de fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables y las formas estereoisoméricas de los mismos poseen propiedades agonísticas selectivas del receptor cannabinoide de tipo 2 (CB2) según se demuestra en los Ejemplos Farmacológicos. El ejemplo farmacológico C.1 describe la metodología para medir el agonismo de CB2 y los resultados se enumeran en la Tabla C.1.

- 10 Por lo tanto los presentes compuestos de fórmula (I) son útiles como medicamento, especialmente en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por el receptor cannabinoide de tipo 2, en particular, actividad agonística de CB2. Subsiguientemente, los presentes compuestos se pueden utilizar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o una enfermedad mediada por la actividad del receptor CB2, en particular, actividad agonística de CB2.

- 15 Preferiblemente, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones o enfermedades seleccionadas de afecciones o enfermedades del CB2.

- 20 Afecciones o trastornos mediados por el receptor cannabinoide de tipo 2 son, p. ej., enfermedades cardiovasculares tales como, p. ej., aterosclerosis, hipertensión, isquemia miocárdica; trastornos de dolor crónico tales como, p. ej., hiperalgesia, dolor neuropático, dolor periférico, dolor visceral, dolor inflamatorio, hiperalgesia térmica, dolor nociceptivo, fibromialgia, dolor crónico de la zona lumbar y dolor dental; inflamación, edema, inflamación de la vejiga, enfermedades neuro-inflamatorias, trastornos del sistema inmunológico, enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, trastornos gastrointestinales, trastornos de la motilidad intestinal, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), enfermedad de Crohn, lesión hepática crónica (cirrosis), cáncer, cáncer de próstata, dolor por cáncer, glioma, alergia, náuseas y vómitos, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, psoriasis, epilepsia y trastornos de pérdida ósea tales como, p. ej., la osteoporosis (a la que en lo que sigue se alude como "trastornos o enfermedades de CB2").

- 25 El término "tratar" y "tratamiento", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, incluyendo revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir la enfermedad, trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de una enfermedad, trastorno o afección de este tipo.

- 30 Adicionalmente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un soporte farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

- 35 Con el fin de preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, en forma de base o sal por adición de ácidos, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con al menos un soporte farmacéuticamente aceptable, soporte que puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparado deseado para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para administración oral, administración rectal, administración percutánea o inyección parenteral.

- 40 Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los soportes farmacéuticos líquidos habituales tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o soportes farmacéuticos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente soportes farmacéuticos sólidos. Para composiciones de inyección parenteral, el soporte farmacéutico comprenderá principalmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes con el fin de mejorar la solubilidad del ingrediente activo. Disoluciones inyectables se pueden preparar, por ejemplo, mediante el uso de un soporte farmacéutico que comprende una disolución salina, una disolución de glucosa o una mezcla de ambas. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar utilizando soportes líquidos, agentes de suspensión apropiados, y similares. En composiciones adecuadas para administración percutánea, el soporte farmacéutico puede comprender opcionalmente un agente que potencia la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con proporciones menores de aditivos adecuados que no provoquen un efecto deletéreo significativo a la piel. Dichos aditivos pueden seleccionarse con el fin de facilitar la administración del ingrediente activo a la piel y/o para ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones tópicas pueden administrarse de diversas maneras, p. ej., como un parche transdérmico, una unción o un ungüento. Las sales por adición de los compuestos de fórmula (I), debido a su solubilidad incrementada en agua frente a la forma de base correspondiente, son obviamente más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas de la invención en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. "Forma de dosificación unitaria", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el soporte farmacéutico requerido. Ejemplos de formas de dosificación unitaria de este tipo son comprimidos (incluyendo comprimidos con muesca o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, pastillas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas al ras, cucharadas al ras y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden adoptar la forma de formas de dosificación sólidas, por ejemplo comprimidos (tanto formas ingeribles como masticables), cápsulas o cápsulas de gel, preparadas por medios convencionales con excipientes y soportes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y similares), cargas (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio y similares), lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco, sílice y similares), agentes disgregantes (p. ej., fécula de patata, glicolato de almidón sódico y similares), agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato de sodio) y similares. Comprimidos de este tipo también pueden recubrirse por métodos bien conocidos en la técnica.

Los preparados líquidos para administración oral pueden adoptar la forma de, p. ej., disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden formularse como un producto seco para mezcla con agua y/u otro soporte líquido adecuado antes del uso. Preparados líquidos de este tipo pueden prepararse por medios convencionales, opcionalmente con otros aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p. ej. jarabe de sorbitol, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o acacia), soportes no acuosos (p. ej., aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico), edulcorantes, saborizantes, agentes enmascarantes y conservantes (p. ej. p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico)

Edulcorantes farmacéuticamente aceptables, útiles en las composiciones farmacéuticas de la invención, comprenden preferiblemente al menos un edulcorante intenso tal como aspartamo, acesulfamo de potasio, ciclamato de sodio, alitamo, un edulcorante de dihidrochalcona, monelina, esteviósido, sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxigalactosacarosa) o, preferiblemente, sacarina, sacarina sódica o cálcica, y opcionalmente al menos un edulcorante a granel tal como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomalt, glucosa, jarabe de glucosa hidrogenado, xilitol, caramelo o miel. Los edulcorantes intensos se utilizan convenientemente en bajas concentraciones. Por ejemplo, en el caso de la sacarina de sodio, dicha concentración puede oscilar entre aproximadamente 0,04% y 0,1% (peso/volumen) de la formulación final. El edulcorante a granel puede utilizarse eficazmente en mayores concentraciones que oscilan entre aproximadamente 10% y aproximadamente 35%, preferiblemente de aproximadamente 10% a 15% (peso/volumen).

Los sabores farmacéuticamente aceptables que pueden enmascarar los ingredientes de sabor amargo en las formulaciones de baja dosificación son preferiblemente sabores de frutas tales como sabor de cereza, frambuesa, grosella o fresa. Una combinación de dos sabores puede proporcionar muy buenos resultados. En las formulaciones de alta dosificación, pueden requerirse sabores farmacéuticamente aceptables más fuertes tales como Caramelo Chocolate, Menta Fresca, Fantasía y similares. Cada uno de los sabores puede estar presente en la composición final en una concentración que oscila entre aproximadamente 0,05% y 1% (peso/volumen). Se utilizan ventajosamente combinaciones de dichos sabores fuertes. Preferiblemente se utiliza un sabor que no experimenta cambio o pérdida de sabor y/o color en las circunstancias de la formulación.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, convenientemente inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, por ejemplo mediante inyección en bolo o infusión intravenosa continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, p. ej., en ampollas o recipientes multidosis, incluyendo un conservante añadido. Pueden adoptar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes isotonicantes, de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar presente en forma de polvo para mezclar con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril apirógena, antes de su uso.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden formular también en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao y/u otros glicéridos.

Los expertos en el tratamiento de enfermedades ligadas a la mediación de los receptores cannabinoides determinarán fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a partir de los resultados de ensayo presentados en lo que sigue. En general, se contempla que una dosis terapéuticamente eficaz será de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente a ser tratado. Puede ser apropiado administrar la dosis terapéuticamente eficaz en forma de dos o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo

largo del día. Dichas sub-dosis se pueden formular como formas de dosificación unitaria, por ejemplo conteniendo cada una de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg, más particularmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

- 5 Tal como se utiliza en esta memoria, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto, es la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un individuo o animal, da como resultado un nivel suficientemente alto de ese compuesto en el individuo o animal para provocar un aumento o disminución discernible de la estimulación de los receptores cannabinoides.

- 10 La dosificación y frecuencia exactas de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, de la afección particular a tratar, de la gravedad de la afección a tratar, de la edad, peso y condición física general del paciente particular, así como de la otra medicación que el paciente pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además de ello, dicha "cantidad terapéuticamente eficaz" puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del paciente y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente en esta memoria son por lo tanto sólo directrices.

15 Parte experimental

- En los procesos descritos en lo que sigue se utilizaron las siguientes abreviaturas: "DCM" significa diclorometano, "MeOH" representa metanol, "NH₃" representa amoníaco, "CH₃CN" representa acetonitrilo, "THF" representa tetrahidrofurano, "DIPE" representa diisopropiléter, "NaBH₃(CN)" representa cianotrihidroborato sódico, 'Cs₂CO₃' significa carbonato de cesio, 'MgSO₄' significa sulfato de magnesio, 'NaHCO₃' significa sal monosódica del ácido carbónico, 'NaOH' significa hidróxido de sodio, 'Pd₂(dba)₃' significa tris[μ-[(1,2-η:4,5-η)-(1E, 4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]dipaladio y 'Xantphos' significa (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[difenilfosfina], 'DMSO' significa dimetilsulfóxido; 'DMAP' significa 4-(dimetilamino)piridina, 'HBTU' significa hexafluorofosfato(1-)-3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazolio.

- 25 El filtro Isolute HM-N™ es un producto de Argonaut, Foster City, CA 94404, EE.UU., y es una columna corta que comprende una forma modificada de tierra de diatomeas que puede separar agua de una muestra en aplicaciones de química combinatoria.

Métodos de purificación de Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento:

- Método de purificación A

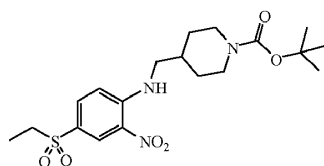
- 30 El producto se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (siglas inglesas de Sílice Desactivada Base) 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm). Se utilizaron dos fases móviles (fase A: una disolución al 0,25% de NH₄HCO₃ en agua; fase B: CH₃CN). En primer lugar, 85% de A y 15% B con un caudal de 40 ml/min se mantuvo durante 0,5 minutos. A continuación, se aplicó un gradiente de 10% de A y 90% de B en 41 minutos con un caudal de 80 ml/min. A continuación, se aplicó un gradiente de 100% de C en 20 minutos con un caudal de 80 ml/min y se mantuvo durante 4 minutos.

- 35 - Método de purificación B

El producto se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (Sílice Desactivada Base) 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm). Se utilizaron dos fases móviles (fase A: una disolución al 0,25% de NH₄HCO₃ en agua; fase B: CH₃CN) fase C: CH₃CN). Las fracciones deseadas se recogieron y se trataron.

40 A. Síntesis de los compuestos intermedios

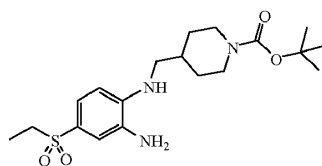
Ejemplo A.1



a) Preparación del compuesto intermedio

(1)

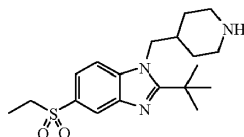
- 45 Carbonato de potasio (4,55 g, 0,033 mol) se añadió a una mezcla de 1-cloro-4-(etilsulfonil)-2-nitrobenceno (7,5 g, 0,03 mol) y éster terc-butílico del ácido 4-aminometil-piperidina-1-carboxílico (7,72 g, 0,036 mol) en dioxano (120 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 75-80°C y luego durante 3 horas a 100°C. Los sólidos se separaron por filtración y la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (150 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó, proporcionando 12,1 g del compuesto intermedio (1).



b) Preparación del compuesto intermedio

(2)

Una mezcla del compuesto intermedio (1) (12,1 g) en metanol (150 ml) se hidrogenó con paladio sobre carbono activado (al 10%) (2 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (1 ml) y óxido de vanadio (0,2 g). Después de la absorción de hidrógeno (3 equivalentes), la mezcla de reacción se filtró sobre dicalita y el filtrado se evaporó, proporcionando el compuesto intermedio (2).

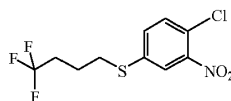


c) Preparación del compuesto intermedio

(3)

Una mezcla del compuesto intermedio (2) (0,014 mol), cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (2,1 ml, 0,017 mol) y piridina (2 ml) en DCM (90 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y al residuo se añadieron ácido acético (80 ml) y ácido clorhídrico (8 ml). Esta mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas y después la mezcla se evaporó. El residuo se repartió entre DCM (300 ml) y agua (250 ml). La mezcla se basificó con NH_3 acuoso y se separaron las capas. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando 3,4 g de residuo. Este residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Biotage; eluyente: DCM/(MeOH/ NH_3) de 99/1 a 92/8. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó, proporcionando 2,7 g del compuesto intermedio (3).

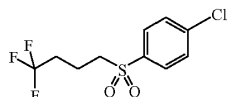
Ejemplo A.2



a) Preparación del compuesto intermedio

(4)

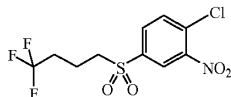
Una mezcla de 4-clorobenzenotiol (0,2 mol) y 1,1,1-trifluoro-4-yodobutano (0,21 mol) en 2-propanona (1000 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió Cs_2CO_3 (0,215 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche bajo un flujo de nitrógeno a temperatura ambiente. Después se añadió DIPE (1000 ml), el sólido se separó por filtración y el filtrado se evaporó, proporcionando el compuesto intermedio (4).



b) Preparación del compuesto intermedio

(5)

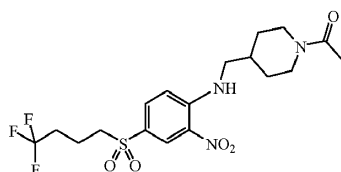
Una mezcla del compuesto intermedio (4) (0,2 mol) en triclorometano (1200 ml) se enfrió en un baño de hielo. Ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (100 g; 70-75%) se añadió en porciones durante 20 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 210 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió una disolución acuosa de NaOH (1000 ml, al 5%). La capa orgánica separada se lavó dos veces con la disolución acuosa de NaOH (1000 ml, al 5%) y luego se lavó con agua. Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4), se filtraron y el disolvente se evaporó, proporcionando 57 g del compuesto intermedio (5).



c) Preparación del compuesto intermedio

(6)

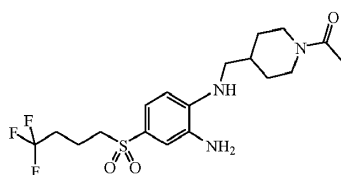
Se añadió una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico (50/50) (100 ml) gota a gota a lo largo de 1 hora a una mezcla de compuesto intermedio (5) (0,2 mol) en ácido sulfúrico concentrado (500 ml), al tiempo que la mezcla de reacción se enfriaba con agua fría. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se vertió en hielo (2000 ml). El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó (vacío), proporcionando 66 g de compuesto intermedio (6).



d) Preparación del compuesto intermedio

(7)

Una mezcla del compuesto intermedio (6) (0,002 mol), 1-acetil-4-piperidinametanamina (0,00235 mol) y trietilamina (0,003 mol) en DMSO (4 ml) se agitó durante la noche a 100°C. Esta mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna combiflash sobre gel de sílice (eluyente: DCM/(CH₃OH/NH₃) de 100/0 a 97/3). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, proporcionando 0,4 g del compuesto intermedio (7).

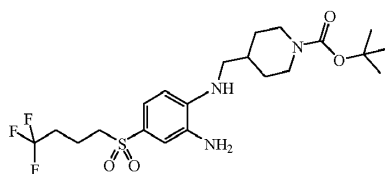


e) Preparación del compuesto intermedio

(8)

Una mezcla de compuesto intermedio (7) (0,0009 mol) en metanol (40 ml) se hidrogenó con paladio sobre carbono activado (al 10%) (0,1 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (0,1 ml). Después de la absorción de hidrógeno (3 equivalentes), el catalizador se separó por filtración sobre celite y el filtrado se evaporó, proporcionando el compuesto intermedio (8) (utilizado como tal en la etapa siguiente).

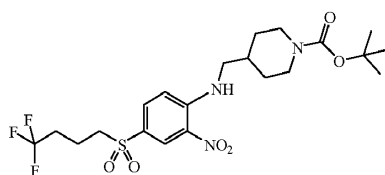
Ejemplo A.3



a) Preparación del compuesto intermedio

(10)

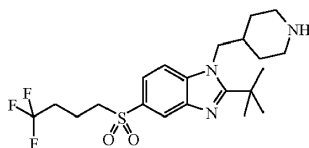
Una mezcla del compuesto intermedio (6) (0,008 mol), éster terc.-butílico del ácido 4-aminometil-piperidina-1-carboxílico (0,0093 mol) y trietilamina (0,012 mol) en DMSO (15 ml) se agitó durante la noche en un recipiente cerrado a 100 <0> C. La mezcla de reacción se enfrió a 60°C y luego se vertió en agua helada (200 ml). La mezcla amarilla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, el precipitado amarillo se separó por filtración, se lavó con grandes cantidades de agua y se secó (vacío), proporcionando 3,95 g del compuesto intermedio (10).



b) Preparación del compuesto intermedio

(11)

Una mezcla de compuesto intermedio (10) (0,00738 mol) en metanol (100 ml) se hidrogenó con paladio sobre carbono activado (al 10%) (1 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (0,5 ml). Después de la absorción de hidrógeno (3 equivalentes), el catalizador se separó por filtración sobre celite y el filtrado se evaporó, proporcionando el compuesto intermedio (11).



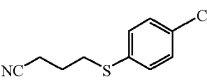
c) Preparación del compuesto intermedio

(12)

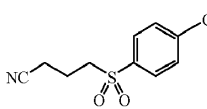
Una mezcla de compuesto intermedio (11) (máx. 0,00768 mol; bruto), cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (0,0096 mol) y piridina (2 ml) en DCM (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y se añadieron al residuo ácido acético (50 ml) y ácido clorhídrico (concentrado) (5 ml). Esta mezcla se agitó durante 3 horas a 120°C. La mezcla se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre DCM y una disolución acuosa de NH₃. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó. El

residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna combiflash sobre gel de sílice (eluyente: DCM/(CH₃OH/NH₃) 92/8). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, proporcionando 2,65 g de compuesto intermedio (12).

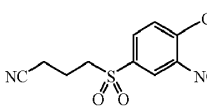
Ejemplo A.4

- 5 a) Preparación de compuesto intermedio  (13)

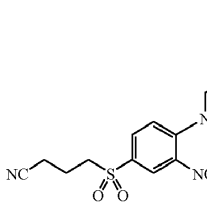
Se agitó una mezcla de 4-clorobenzenotiol (0,1 mol) y 4-bromobutanonitrilo (0,15 mol) en acetona (500 ml). Se añadió Cs₂CO₃ (0,11 mol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno. Se añadió DIPE (500 ml) y el precipitado se separó por filtración. El filtrado se evaporó, proporcionando el compuesto intermedio (13).

- b) Preparación del compuesto intermedio  (14)

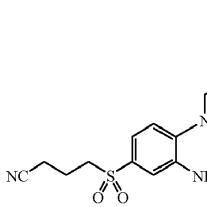
- 10 Una mezcla de compuesto intermedio (13) (0,1 mol) en triclorometano (500 ml) se enfrió en hielo al tiempo que se añadía en porciones ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,22 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La capa orgánica se lavó con una disolución de NaOH (500 ml, NaOH 1 N, 3 veces) y con agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando 35 g del compuesto intermedio (14).

- 15 c) Preparación del compuesto intermedio  (15)

- 20 Ácido sulfúrico (120 ml) se enfrió en baño de sal/hielo (-10°C). Se añadió a la mezcla compuesto intermedio (14) (0,05 mol), seguido de la adición gota a gota de una mezcla de ácido sulfúrico y ácido nítrico (1:1) (20 ml) a lo largo de 30 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se convirtió en una disolución amarilla, naranja. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y el sólido de color amarillo claro se separó por filtración y se lavó con agua. El precipitado se secó (vacío), proporcionando 13,5 g de residuo. El residuo se trituro a temperatura ambiente con DCM y el sólido restante se separó por filtración. El filtrado se evaporó y se secó, proporcionando 7,1 g de compuesto intermedio (15).

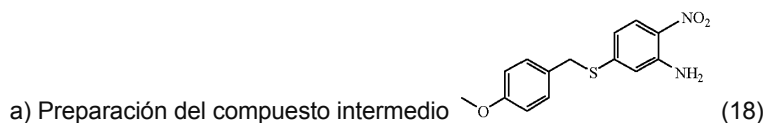
- d) Preparación del compuesto intermedio  (16)

- 25 Una mezcla de compuesto intermedio (15) (0,002 mol), 1-acetil-4-piperidinametanamina (0,00235 mol) y trietilamina (aprox. 0,003 mol) en DMSO (5 ml) se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/(CH₃OH/NH₃) de 100/0 a 96/4). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, proporcionando 0,41 g de compuesto intermedio (16).

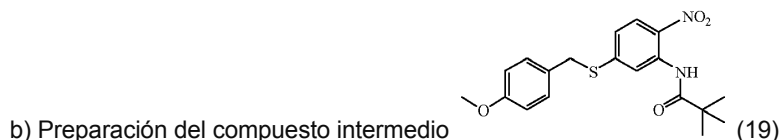
- 30 e) Preparación del compuesto intermedio  (17)

Una mezcla de compuesto intermedio (16) (aprox. 0,001 mol) en metanol (40 ml) se hidrogenó con paladio sobre carbono activado (al 10%) (0,1 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (0,1 ml). Después de la absorción de hidrógeno (3 equivalentes), el catalizador se separó por filtración sobre celite y el filtrado se evaporó. El residuo se utilizó como tal en la siguiente etapa, proporcionando el compuesto intermedio (17).

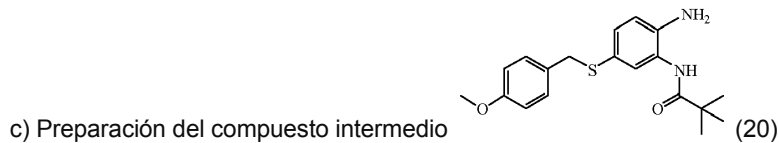
Ejemplo A.5



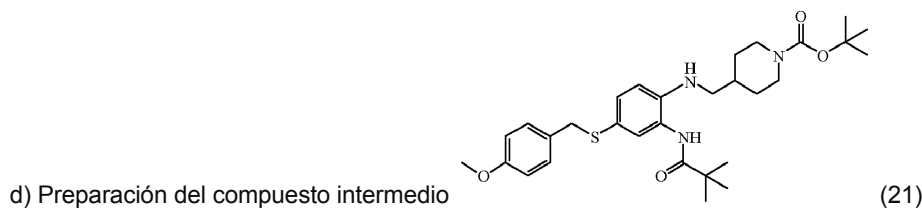
Una mezcla de 5-cloro-2-nitrobenzenamina (0,16 mol), 4-metoxibencenometanotiol (0,16 mol) e hidróxido de potasio (0,30 mol) en etanol (500 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió. El precipitado se separó por filtración, se lavó con etanol y se secó, proporcionando 48,5 g de compuesto intermedio (18).



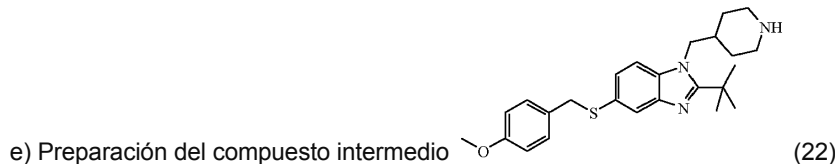
Una disolución de cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (0,032 mol) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de compuesto intermedio (18) (0,03 mol) y piridina (0,06 mol) en DCM (180 ml), enfriada en un baño de hielo. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió DMAP y la mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 20 horas. Se añadieron compuesto intermedio (18) extra (0,01 mol), cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (0,048 mol) y piridina (1,2 mol). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó, proporcionando 9,1 g de compuesto intermedio (19).



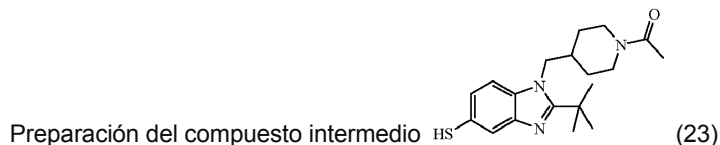
Se agitó una mezcla de compuesto intermedio (19) (0,0748 mol), hierro (56 g) y ácido acético (10 ml) en agua (500 ml) y se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió. El disolvente se decantó. El residuo se recogió en metanol y THF. La mezcla se filtró sobre dicalita. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en DCM. La capa orgánica se separó y se filtró sobre MgSO₄ y dicalita. El disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 21 g de compuesto intermedio (20).



Al compuesto intermedio (20) en DCM (250 ml) se añadió éster *terc.*-butílico del ácido 4-formil-1-piperidinacarboxílico y, a continuación, ácido acético e isopropóxido de titanio (IV). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Luego se añadió NaBH₃(CN) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó, proporcionando 20 g de compuesto intermedio (21).

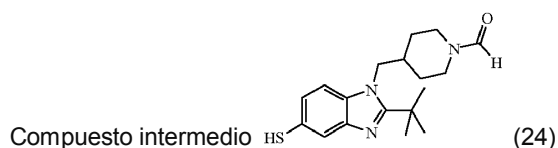
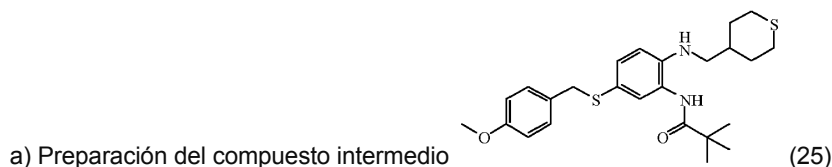


Compuesto intermedio (21), ácido acético y ácido clorhídrico (concentrado) se agitaron a la temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se recogió en agua (500 ml), se basificó con NaHCO₃, y se extrajo con tres veces con 300 ml de DCM. La capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 11,4 g del compuesto intermedio (22).

Ejemplo A.6

El compuesto (11) y ácido trifluoroacético se agitaron a 120°C durante 60 minutos en un microondas. La mezcla de reacción se enfrió. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en acetato de etilo y después se lavó con solución de H₂O/NaHCO₃. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó, proporcionando 2,3 g de compuesto intermedio (23).

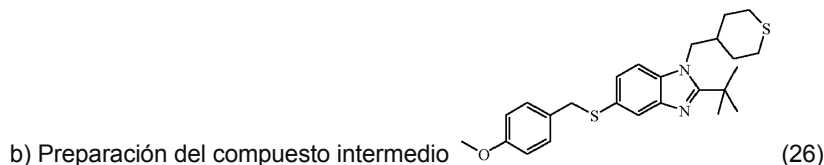
El compuesto intermedio siguiente se preparó análogamente a partir del compuesto (44):

Ejemplo A.7

10 a) Preparación del compuesto intermedio

Reacción bajo flujo de nitrógeno. Se añadió metil-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il-cetona (0,039 mol; disolución al 50% en etanol) a una mezcla a temperatura ambiente del compuesto intermedio (20) (0,03 mol) en DCM (32 ml) y ácido acético (4 ml) y después se agitó durante 5 minutos. Se añadió NaBH₃(CN) (0,04 mol) a la mezcla de reacción y después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó (vacío, temperatura ambiente), proporcionando 11,2 g de compuesto intermedio (25).

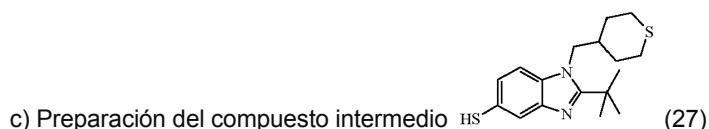
15



20 b) Preparación del compuesto intermedio

Una mezcla del compuesto intermedio (25) y ácido acético se calentó durante 100 minutos a 150°C en un microondas. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió DCM y se lavó con agua/NaHCO₃. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre un filtro corto con gel de sílice y DCM:MeOH/NH₃ (de 100 a 97: 3) como eluyente. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporaron, proporcionando 1,3 g de compuesto intermedio (26).

20

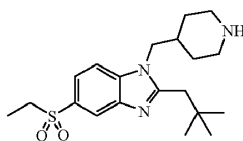


25 c) Preparación del compuesto intermedio

El compuesto intermedio (26) y ácido trifluoroacético se agitaron a 120°C durante 30 minutos en un microondas. La mezcla de reacción se enfrió. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en acetato de etilo y después se lavó con agua/disolución de NaHCO₃. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo bruto se utilizó en la siguiente etapa, proporcionando 1,3 g de compuesto intermedio (27).

25

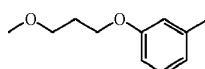
Ejemplo A.9



Preparación del compuesto intermedio

(28)

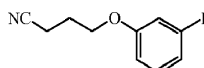
Una mezcla del compuesto intermedio (2) (0,0047 mol), cloruro de *terc.*-butilacetilo (0,81 g, 0,006 mol) y piridina (2 ml) en DCM (20 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. Se añadieron ácido acético (25 ml) y HCl (2 ml) al residuo. Esta mezcla se agitó a 190°C en el horno microondas durante 75 minutos (en 2 porciones). El disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre DCM (250 ml) y una disolución acuosa de NH₃. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Biotage; eluyente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) de 100/0 a 96, proporcionando 0,85 g de compuesto intermedio (28).



Ejemplo A.10 Preparación del compuesto intermedio

(29)

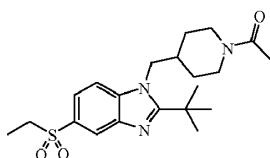
Una mezcla de 3-yodofenilo (10 mmol), 1-bromo-3-metoxipropano (14,7 mmol) y K₂CO₃ (20,26 mmol) en acetona (10 ml) se agitó a 50°C durante 40 horas. Las sales se separaron mediante filtración y se lavaron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo/heptano (0:100 a 20:80) como eluyente. Las fracciones del producto se recogieron y se evaporaron, proporcionando el compuesto intermedio (29).

Ejemplo A.11

Preparación del compuesto intermedio

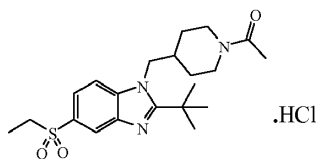
(30)

Una mezcla de 3-yodofenilo (10 mmol), 1-bromo-3-cianopropano (14,7 mmol) y K₂CO₃ (20,26 mmol) en acetona (10 ml) se agitó a 50°C durante 40 horas. Las sales se separaron mediante filtración y se lavaron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo/heptano (0:100 a 20:80) como eluyente. Las fracciones del producto se recogieron y se evaporaron, proporcionando el compuesto intermedio (30).

B. Síntesis de los compuestos finalesEjemplo B.1

Preparación del compuesto

(1)

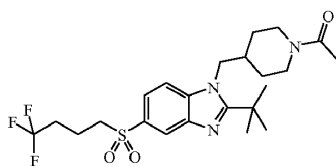


y del compuesto

(2)

Una mezcla del compuesto intermedio (3) (0,7 g, 0,00193 mol), acetato de acetilo (0,26 g, 0,0025 mol) y DCM (20 ml) se hizo reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se lavó primero con agua (15 ml), después dos veces con una disolución acuosa de NH₃ (2 x 15 ml) y finalmente con salmuera (15 ml). La mezcla se filtró sobre Isolute HM-NTM y después el disolvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se cristalizó en DIPE, proporcionando 0,035 g de compuesto (1). El producto oleoso se disolvió en 2-propanol (8 ml) y se añadió una disolución de HCl/2-propanol (6 N, 0,5 ml). El disolvente se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó (vacío), proporcionando 0,53 g de compuesto (2). El compuesto (46) se preparó análogamente, haciendo reaccionar compuesto intermedio (28) con anhídrido acético.

Ejemplo B.2

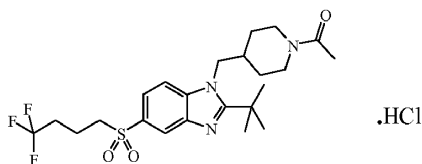


Preparación del compuesto (3)

Una mezcla del compuesto intermedio (8) (máx. 0,0009 mol), cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (0,170 ml) y piridina (0,25 ml) en DCM (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y al residuo bruto se añadió 1,2-dicloroetano (4 ml). La mezcla se calentó en el microondas durante 1 hora a 190°C. La mezcla se dejó enfriar, y se añadieron DCM (4 ml) y una disolución de NaOH (1 ml, 1N). La mezcla de reacción se agitó, se filtró a través de un filtro Isolute HM-N™ y el disolvente se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, proporcionando 0,123 g del compuesto (3).

El compuesto (10) se preparó análogamente, haciendo reaccionar cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo con el compuesto intermedio (17) y el compuesto (47) se preparó de manera análoga haciendo reaccionar compuesto intermedio (2) con cloruro de 2,2-dimetilacetilo.

Ejemplo B 3

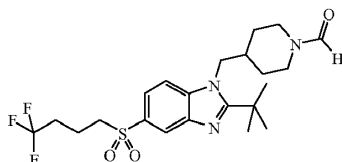


Preparación del compuesto (4)

Una mezcla de compuesto intermedio (12) (0,00061 mol), anhídrido de ácido acético (0,0008 mol) y trietilamina (0,17 ml) en DCM (10 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua, la mezcla se agitó y se separaron las capas. La capa orgánica se secó haciéndola pasar a través de un filtro Isolute HM-N™. El disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en éter dietílico con ácido clorhídrico, proporcionando 0,260 g del compuesto (4).

Los compuestos (6), (7), (8) y (9) se prepararon de forma análoga, haciendo reaccionar el compuesto intermedio (12), respectivamente, con cloruro de propanoilo, cloruro de metoxycarbonilo, anhídrido bis(trifluoroacético) o cloruro de 2-metoxiacetilo. El compuesto (11) se preparó análogamente, haciendo reaccionar el compuesto intermedio (22) con anhídrido acético en presencia de piridina y THF como disolvente.

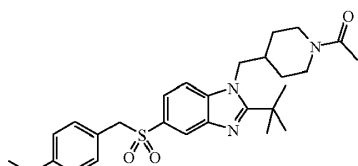
Ejemplo B 4



Preparación del compuesto (5)

Una mezcla de compuesto intermedio (12) (0,000675 mol), ácido fórmico (0,00087 mol), HBTU (0,00087 mol) y trietilamina (0,15 ml) en DCM (5 ml) se agitó a 50°C. Después de 2 horas, se añadió una porción extra de ácido fórmico (0,00087 mol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se añadieron DCM (5 ml) y agua (1 ml) y la mezcla se filtró sobre un filtro Isolute HM-N™. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, proporcionando 0,205 g del compuesto (5).

Ejemplo B 5



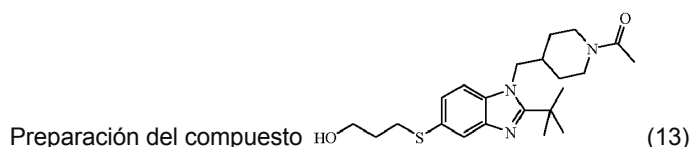
Preparación del compuesto (12)

Se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,0007 mol; 77%) a una mezcla del compuesto (11) (0,0003 mol) en triclorometano (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura

ambiente y luego se añadió agua y NaOH (1N). La capa orgánica separada se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó en una columna de fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó y co-evaporó a sequedad, proporcionando 0,075 g del compuesto (12).

El compuesto (49) se preparó análogamente partiendo del compuesto intermedio (29). El compuesto (53) se preparó análogamente a partiendo del compuesto (50). Los compuestos (62) y (63) se prepararon de forma análoga partiendo del compuesto (54). El compuesto (73) se preparó análogamente partiendo del compuesto (72). El compuesto (56) se preparó análogamente partiendo del compuesto (52). El compuesto (61) se preparó análogamente partiendo del compuesto (51). El compuesto (60) se preparó análogamente partiendo del compuesto (57). El compuesto (59) se preparó análogamente partiendo del compuesto (58). El compuesto (67) se preparó análogamente partiendo del compuesto (65). El compuesto (68) se preparó análogamente partiendo del compuesto (66). El compuesto (64) se preparó análogamente partiendo del compuesto (74). El compuesto (69) se preparó análogamente partiendo del compuesto (75). El compuesto (71) se preparó análogamente partiendo del compuesto (70). El compuesto (82) se preparó análogamente partiendo del compuesto (81). El compuesto (84) se preparó análogamente partiendo del compuesto (83). El compuesto (86) se preparó análogamente partiendo del compuesto (85). El compuesto (88) se preparó análogamente partiendo del compuesto (87). El compuesto (90) se preparó análogamente partiendo del compuesto (89). El compuesto (92) se preparó análogamente partiendo del compuesto (91). El compuesto (94) se preparó análogamente partiendo del compuesto (93). El compuesto (96) se preparó análogamente partiendo del compuesto (95). El compuesto (98) se preparó análogamente partiendo del compuesto (97). El compuesto (100) se preparó análogamente partiendo del compuesto (99). El compuesto (102) se preparó análogamente partiendo del compuesto (101).

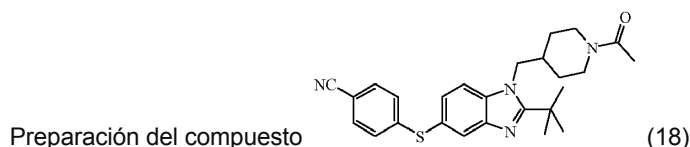
Ejemplo B 6



Una mezcla de compuesto intermedio (23) (0,001 mol), 3-bromo-1-propanol (0,003 mol) y Cs_2CO_3 (0,002 mol) en THF (10 ml) se agitó durante una hora a 60°C . La mezcla de reacción se enfrió, se filtró sobre diclita y el disolvente del filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó y co-evaporó hasta sequedad completa, proporcionando 0,170 g del compuesto (13).

Los compuestos (14), (15), (17), (41) y (45) se prepararon de forma análoga, haciendo reaccionar el compuesto intermedio (23), respectivamente, con 1-bromo-2-metoxi-etano, 3-bromopropanonitrilo, 1-(bromometil)-4-fluorobenceno, (bromometil)-ciclobutano o 2-bromopropanonitrilo. Los compuestos (21), (22) y (37) se prepararon de forma análoga, haciendo reaccionar el compuesto intermedio (24), respectivamente, con 1-bromo-3-hidroxi-propano, 1-bromo-2-metoxi-etano o (bromometil)-ciclopropano. Los compuestos (51), (52), (65), (72), (74) y (75) se prepararon de forma análoga, haciendo reaccionar el compuesto intermedio (23) con bromuro de 3-pentilo, bromuro de 2-(4-fluorofenil)etilo, bromuro de 4-heptilo, bromuro de bencilo, yoduro de 2-propilo o bromuro de 4-nitrobencilo, respectivamente, en presencia de K_2CO_3 en DMF como disolvente.

Ejemplo B 7

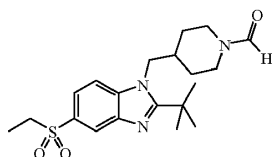


Se desgasificó una mezcla del compuesto intermedio (23) (máx. 0,005 mol) y 4-yodobenzonitrilo (0,010 mol) en dioxano (80 ml) y un flujo de nitrógeno se hizo pasar sobre la mezcla de reacción (tres veces). A continuación, se añadió Cs_2CO_3 (4 g) y la mezcla se desgasificó y nitrógeno se hizo pasar sobre la mezcla de reacción de nuevo. A continuación se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,200 g) y Xantphos (0,150 g) y se realizaron la desgasificación y la acción de nitrógeno. Un globo de nitrógeno se dejó sobre la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante la noche a 100°C . La mezcla se enfrió, se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se recogió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica separada se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, proporcionando 1.100 g del compuesto (18).

Los compuestos (32), (33) y (38) se prepararon de forma análoga, haciendo reaccionar el compuesto intermedio (23), respectivamente, con 1-yodociclopentano, 4-cloropiridina o 2-bromotiazol. Los compuestos (54), (57), (58), (66) y (70) se prepararon de forma análoga, haciendo reaccionar el compuesto intermedio (23), respectivamente, con 3-

- 5 bromopiridina, 2,6-dichloroyodobenceno, 1-fluoro-4-yodobenceno, 2-yodotiofeno y 2-cloroyodobenceno. El compuesto (77) se preparó de forma análoga, haciendo reaccionar el compuesto intermedio (24) con 2-bromo-tiazol. Los compuestos (81), (83), (85), (87), (89), (91) y (93) se prepararon de forma análoga, haciendo reaccionar el compuesto intermedio (23), respectivamente, con 1-yodo-3-metoxibenceno, 3-yodo-benzonitrilo, el compuesto intermedio (29), 1-yodo-4- (trifluorometil)benceno, 1-cloro-3-yodobenceno, 1-yodo-3-(trifluorometil)benceno y 2-yodobenzonitrilo. Los compuestos (95), (97), (99) y (101) se prepararon de forma análoga, haciendo reaccionar el compuesto intermedio (23), respectivamente, con el compuesto intermedio (30), 3-bromo-*N,N*-dimetil-bencenoamina, 1-bromo-3-(1-metiletoxi)benceno y 2-yodo-1,3-dimetoxibenceno.

Ejemplo B 8



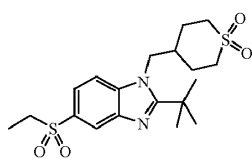
- 10 Preparación del compuesto (28)

Una mezcla del compuesto intermedio (3) (1,7 g, 0,0047 mol) y formiato de metilo (25 ml) se hizo reaccionar durante la noche a 40°C. La mezcla se concentró en 60°C bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se cristalizó en DIPE con una gota de 2-propanol, proporcionando 1,55 g del compuesto (28).

El compuesto (44) se preparó de forma análoga, partiendo del compuesto intermedio (22).

- 15 El compuesto (48) se preparó de forma análoga, partiendo del compuesto intermedio (28).

Ejemplo B 9

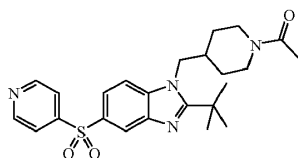


- Preparación del compuesto (29)

- 20 Cs₂CO₃ (0,006 mol) se añadió a una mezcla de yodoetano (0,01 mol) en dioxano (15 ml). A continuación, se añadió el compuesto intermedio (27) (0,003 mol) en dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en trichlorometano (50 ml) y luego se añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (0,018 mol). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó 2 veces con disolución acuosa de NaOH 1M. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (elución con gradiente estándar con tampón NH₄HCO₃). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Este residuo se suspendió en DIPE y una pequeña cantidad de CH₃CN. El precipitado se separó mediante filtración y se secó (vacío, 50°C), proporcionando 0,064 g del compuesto (29) (p.f. 194°C).

Los compuestos (30) y (31) se prepararon de forma análoga, haciendo reaccionar el compuesto intermedio (27), respectivamente, con 2-yodo-propano o (bromometil)-ciclopropano.

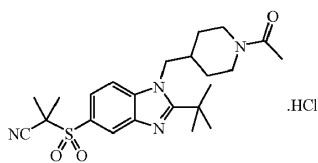
Ejemplo B.10



- 30 Preparación del compuesto (34)

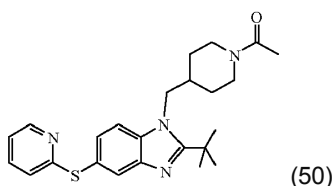
- 35 Una mezcla de 1-[4-[2-terc.-butil-5-(1-oxi-piridin-4-sulfonyl)-benzoimidazol-1-ilmetil] piperidin-1-il]-etanona (preparado al oxidar el compuesto (33) de acuerdo con el proceso de B.5) y hierro en ácido acético se agitaron en un recipiente cerrado a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió. El exceso de hierro se separó por decantación del disolvente que contenía el producto. El residuo de hierro se enjuagó con 5 ml de ácido acético (de nuevo decantación). Se evaporaron las capas de disolvente combinados. El residuo se recogió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE y algo de 2-propanol. El sólido se separó mediante filtración, se lavó y se secó, proporcionando 0,133 g del compuesto (34).

Ejemplo B. 11



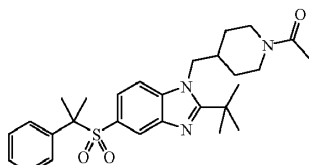
Preparación del compuesto (42)

El compuesto (39) y etóxido de sodio en etanol se desgasificaron y se hizo pasar nitrógeno sobre la reacción (en un recipiente cerrado). Esta mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió yodometano a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. El disolvente se concentró. El residuo se recogió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna con gel de sílice utilizando DCM/ CH_3OH (NH_3 7N) de 100/0 a 98/2 como eluyente. Las fracciones del producto se recogieron y se evaporaron. El residuo se cristalizó como una sal de HCl, utilizando HCl (1M) en éter y acetonitrilo. El sólido se separó mediante filtración, se lavó y se secó, proporcionando 0,09 g del compuesto (42).

Ejemplo B.12

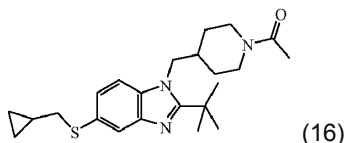
Preparación del compuesto (50)

Diisopropiletilamina (0,003814 mol) y 2-bromopiridina se añadieron a tolueno (5 ml). Esta disolución se desgasificó aplicando vacío y se hizo pasar una atmósfera de nitrógeno sobre ella. A continuación, una disolución reciente de Xantphos (0,041g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,0165 g) y dioxano (5 ml) se añadieron con una jeringa a la primera disolución preparada. La reacción se llevó a vacío de luz. También se añadió con una jeringa una disolución del compuesto intermedio (23) en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 84°C a lo largo del fin de semana. El disolvente se evaporó y el producto se elaboró con DCM (40 ml) y agua (10 ml). A continuación, el disolvente se evaporó. El producto se purificó con columna de gel de sílice de 40 g (eluyente: DCM: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ (7N) de 100/0 a 98/2). Las fracciones del producto se reunieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad completa, proporcionando 0,743 g del compuesto (50).

Ejemplo B.13

Preparación del compuesto (55)

El compuesto (73) (0,001326 mol) se disolvió en THF (10 ml). La disolución se desgasificó y después la disolución estaba bajo una atmósfera de nitrógeno. La disolución se enfrió a 0°C. Luego se añadió con una jeringa bis(trimetilsilil)amida de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. Se añadió yodometano (0,947 ml) con una jeringa a la disolución de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. El producto se trató con diclorometano y agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4). El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante RP HPLC, método B. Las fracciones se reunieron y el disolvente se evaporó. El producto se solidificó con DIPE. El sólido se separó mediante filtración, se lavó y se secó en el horno, proporcionando 0,165 g del compuesto (55).

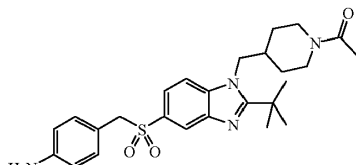
Ejemplo B.14

Preparación del compuesto (16)

Se desgasificó una mezcla de compuesto intermedio (23) (0,0043 mol), bromometilciclopropano (0,01 mol) y Cs_2CO_3 (0,008 mol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 20 horas bajo nitrógeno. Debido a que se formó algo de disulfuro, se añadió NaBH_4 y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante otras 24 horas. La

mezcla de reacción se filtró para separar las sales. El filtrado se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó hasta sequedad completa, proporcionando 2 g de compuesto (16).

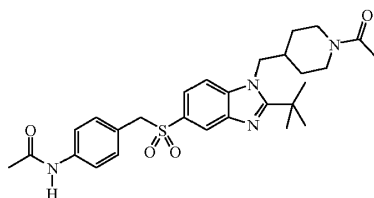
Ejemplo B.15



Preparación del compuesto (78)

- 5 Se suspendió platino sobre carbono (al 5%) + V al 0,5% (0,3 g) en THF (50 ml) bajo un flujo de nitrógeno, a continuación, el compuesto (69) (0,00157 mol) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que fueron absorbidos 3 equivalentes de hidrógeno. El catalizador se separó mediante filtración sobre dicalita y después el disolvente se evaporó, proporcionando 0,839 g del compuesto (78).

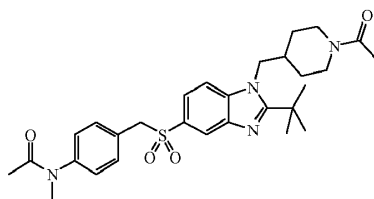
Ejemplo B.16



10 Preparación del compuesto (79)

El compuesto (78) (0,001521 mol) se disolvió en THF (100 ml) y se añadió DIPE (0,001521 mol). Se añadió cloruro de acetilo (0,001521 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió un poco de disolución de NaOH 1M y el producto se trató con THF. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se separó mediante filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó de acuerdo con el método A. Las fracciones se reunieron y el disolvente se evaporó, dando 0,375 g del compuesto (79).

Ejemplo B.17

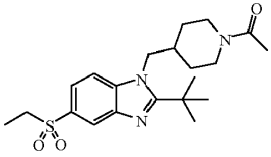
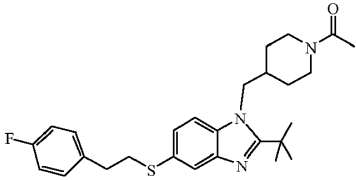
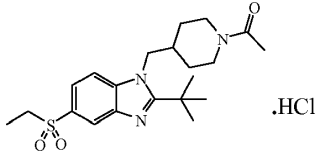
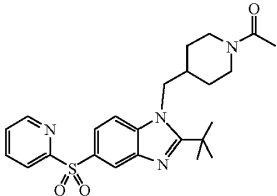
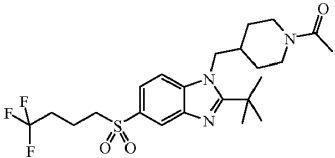
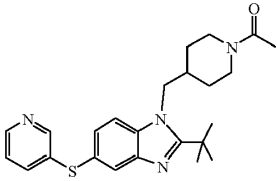
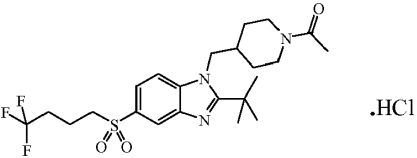
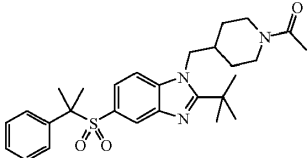
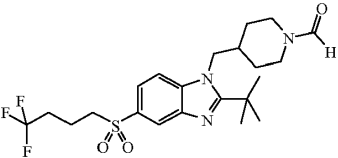
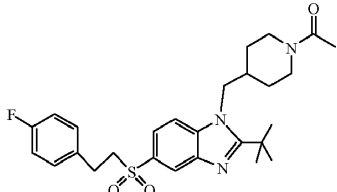


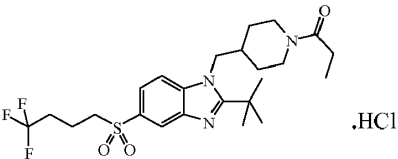
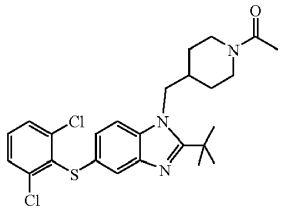
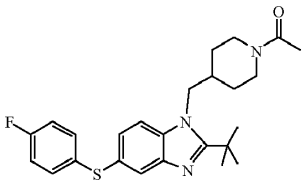
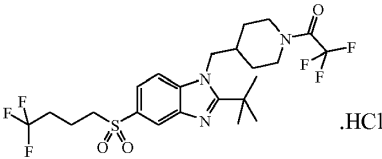
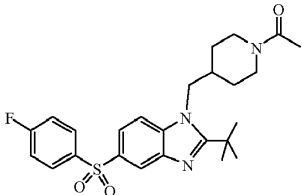
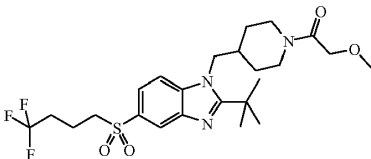
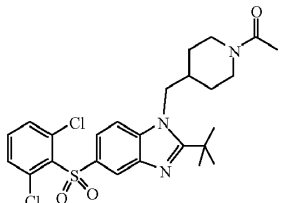
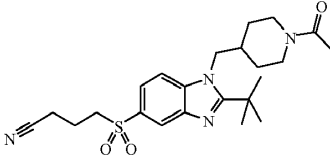
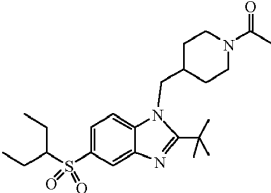
Preparación del compuesto (80)

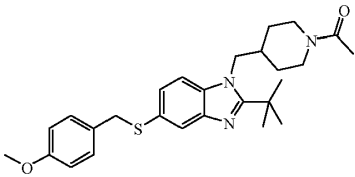
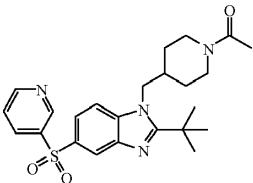
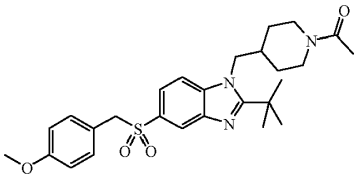
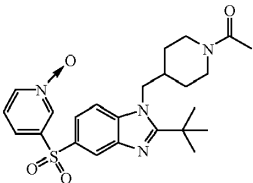
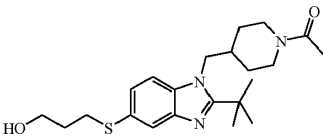
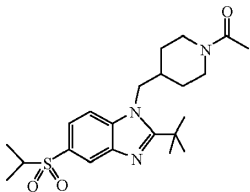
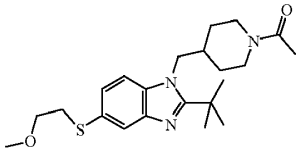
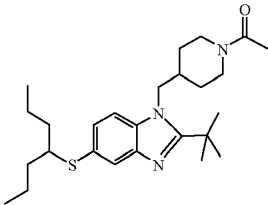
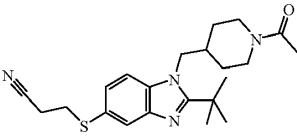
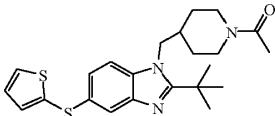
- 20 El compuesto (79) (0,000286 mol) se disolvió en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C bajo atmósfera de N_2 . A continuación, se añadió hidruro de sodio (0,002001 mol; dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió yodometano (0,002573 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y el producto se trató con diclorometano (50 ml) y H_2O (20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El producto se solidificó con DIPE. El sólido se separó mediante filtración, se lavó y se secó en el horno, proporcionando 0,132 g del compuesto (80).

La Tabla F-1 enumera los compuestos que se prepararon de acuerdo con uno de los Ejemplos anteriores.

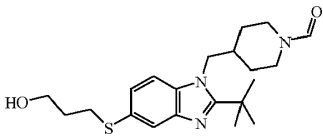
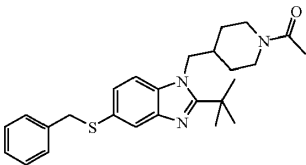
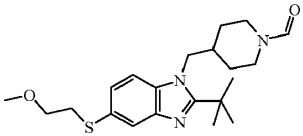
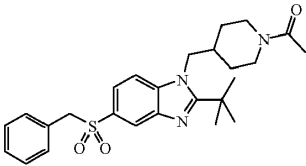
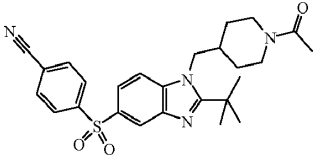
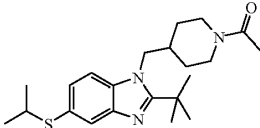
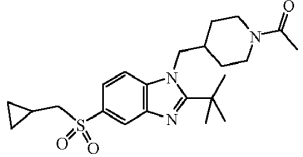
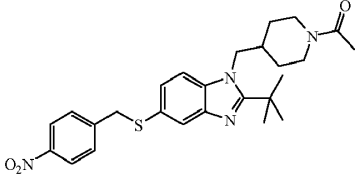
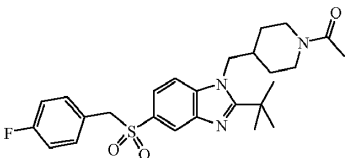
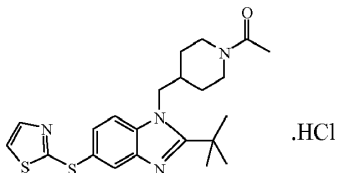
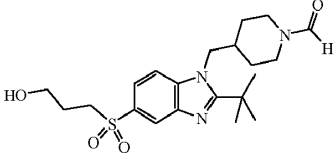
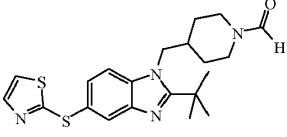
Tabla F-1

	
Co. N°.1; Ej. B.1	Co. N°.52; Ej. B.6
	
Co. N°.2; Ej. B.1	Co. N°.53; Ej. B.5
	
Co. N°.3; Ej. B.2	Co. N°.54; Ej. B.7
	
Co. N°.4; Ej. B.3	Co. N°.55; Ej. B.13
	
Co. N°.5; Ej. B.4	Co. N°.56; Ej. B.5

	
Co. N°.6; Ej. B.3	Co. N°.57; Ej. B.7
	
Co. N°.7; Ej. B.3	Co. N°.58; Ej. B.7
	
Co. N°.8; Ej. B.3	Co. N°.59; Ej. B.5
	
Co. N°.9; Ej. B.3	Co. N°.60; Ej. B.5
	
Co. N°.10; Ej. B.2	Co. N°.61; Ej. B.5

	
Co. N° 11; Ej. B.3	Co. N° 62; Ej. B.5
	
Co. N° 12; Ej. B.5	Co. N° 63; Ej. B.5
	
Co. N° 13; Ej. B.6	Co. N° 64; Ej. B.5
	
Co. N° 14; Ej. B.6	Co. N° 65; Ej. B.6
	
Co. N° 15; Ej. B.6	Co. N° 66; Ej. B.7

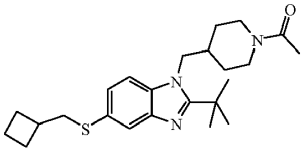
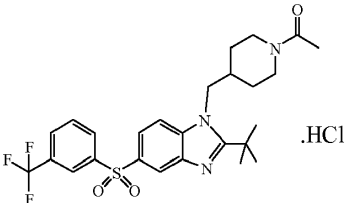
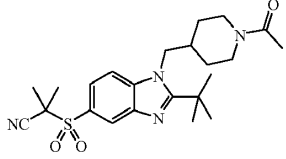
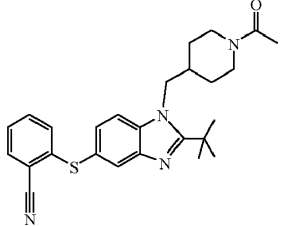
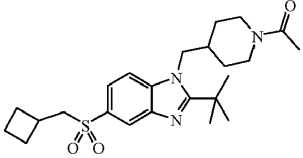
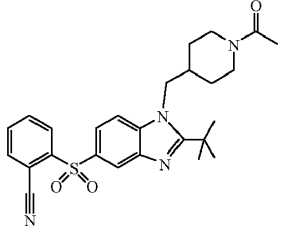
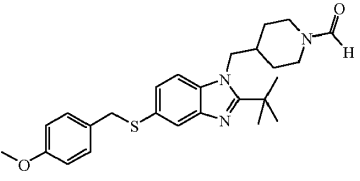
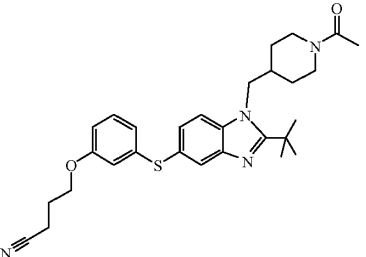
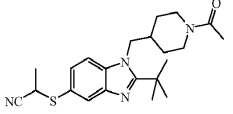
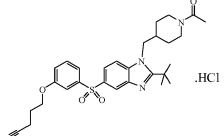
Co. N°16; Ej. B.14	Co. N°67; Ej. B.5
Co. N°17; Ej. B.6	Co. N°68; Ej. B.5
Co. N°18; Ej. B.7	Co. N°69; Ej. B.7
Co. N°19; Ej. B.5	Co. N°70; Ej. B.7
Co. N°20; Ej. B.5	Co. N°71; Ej. B.5

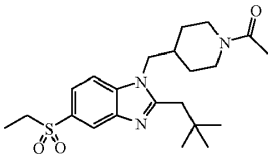
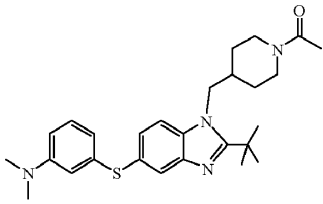
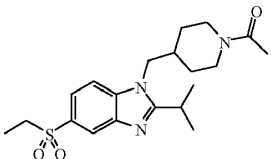
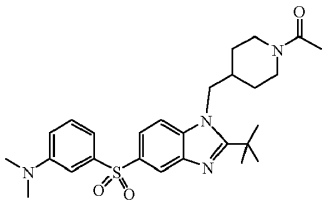
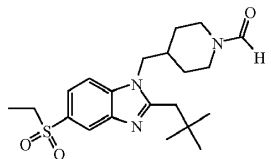
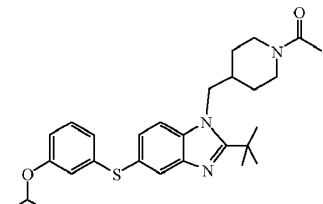
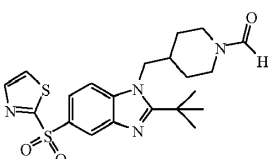
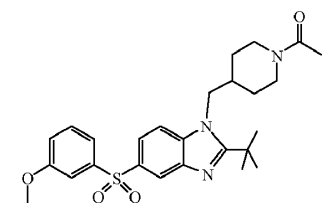
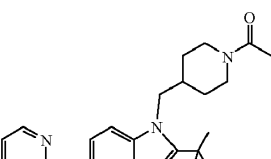
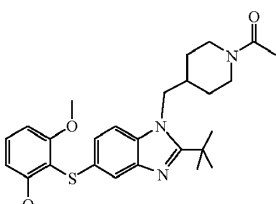
	
Co. N°21; Ej. B.6	Co. N°72; Ej. B.6
	
Co. N°22; Ej. B.6	Co. N°73; Ej. B.5
	
Co. N°23; Ej. B.5	Co. N°74; Ej. B.6
	
Co. N°24; Ej. B.5	Co. N°75; Ej. B.6
	
Co. N°25; Ej. B.5	Co. N°76; Ej. B.7
	

Co. N°.26; Ej. B.5	Co. N°.77; Ej. B.7
Co. N°.27; Ej. B.5	Co. N°.78; Ej. B.15
Co. N°.28; Ej. B.8	Co. N°.79; Ej. B.16
Co. N°.29; Ej. B.9	Co. N°.80; Ej. B.17
Co. N°.30; Ej. B.9	Co. N°.81; Ej. B.7

Co. N°31; Ej. B.9	Co. N°82; Ej. B.5
Co. N°32; Ej. B.7	Co. N.83; Ej. B.7
Co. N°33; Ej. B.7	Co. N°84; Ej. B.5
Co. N°34; Ej. B.10	Co. N°85; Ej. B.7
Co. N°35; Ej. B.5	Co. N°86; Ej. B.5

Co. N°36; Ej. B.5	Co. N°87; Ej. B.7
Co. N°37; Ej. B.6	Co. N°88; Ej. B.5
Co. N°38; Ej. B.7	Co. N°89; Ej. B.7
Co. N°39; Ej. B.5	Co. N°90; Ej. B.5
Co. N°40; Ej. B.5	Co. N°91; Ej. B.7

	
Co. N°41; Ej. B.6	Co. N°92; Ej. B.5
	
Co. N°42; Ej. B.11	Co. N°93; Ej. B.7
	
Co. N°43; Ej. B.5	Co. N°94; Ej. B.5
	
Co. N°44; Ej. B.8	Co. N°95; Exij. B.7
	
Co. N°45; Ej. B.6	Co. N°96; Ej. B.5

	
Co. N°46; Ej. B.1	Co. N°97; Ej. B.7
	
Co. N°47; Ej. B.2	Co. N°98; Ej. B.5
	
Co. N°48; Ej. B.8	Co. N°99; Ej. B.7
	
Co. N°49; Ej. B.5	Co. N°100; Ej. B.5
	

Co. N°.50; Ej. B.12	Co. N°.101; Ej. B.7
Co. N°.51; Ej. B.6	Co. N°.102; Ej. B.5

La Tabla F-2 enumera los compuestos que se prepararon utilizando los procesos según se describe en los Ejemplos B.5 y B.7, y para el compuesto (116) tratamiento adicional con Fe/ácido acético según se describe en el Ejemplo B.10.

5

Tabla F-2

Co. N°.103	Co. N°.110
Co. N°.104	Co. N°.111
Co. N°.105	Co. N°.112

Co. N° 106	Co. N° 113
Co. N° 107	Co. N° 114
Co. N° 108	Co. N° 115
Co. N° 109	Co. N° 116

C. Identificación de los Compuestos

C1. LCMS

Para la caracterización por LCMS de los compuestos de la presente invención, se utilizaron los métodos siguientes.

Proceso general A

- 5 La medición por HPLC se realizó utilizando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un muestreador automático, un horno de columna (ajustado a 40°C, a menos que se indique lo contrario), un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna según se especifica en los respectivos métodos que figuran más adelante. El flujo de la columna se dividió a un espectrómetro de MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización por electroproyección. Los espectros de masas se adquirieron por
- 10 escaneo desde 100 a 1000 en 1 segundo utilizando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. La tensión de la aguja capilar era 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo en 140°C. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Proceso general B

- La medición de LC se realizó utilizando un sistema de Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de la muestra, un calentador de la columna (ajustado a 55°C), un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna según se especifica en los respectivos métodos que figuran más adelante. El flujo de la columna se dividió a un espectrómetro de MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización por electroproyección. Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000 en 0,18 segundos utilizando un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. La tensión de la aguja capilar era 3,5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo en 140°C. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Proceso de LCMS 1

- Además del proceso general A: una HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde 100% de A a 1% de A, 49% de B y 50% de C en 6,5 minutos, a 1% de A y 99% de B en 1 minuto y mantener estas condiciones durante 1 minuto y re-equilibrar con 100% de A durante 1,5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl. La tensión del cono era 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

Procedimiento de LCMS 2

- Además del proceso general B: una fase inversa UPLC (siglas inglesas de cromatografía líquida de ultra-resolución) se llevó a cabo en una columna C18 híbrida de etilsiloxano/sílice puenteada (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95 % de B en 1,3 minutos y mantener durante 0,2 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 0,5 µl. La tensión del cono era 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

Proceso LCMS 3

- Además del proceso general A: el calentador de la columna se fijó en 45°C. La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/metanol 95/5; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde 100% de A a 1% A, 49% de B y 50% de C en 7 minutos y mantener estas condiciones durante 1 minuto. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl. La tensión del cono era 10 V para el modo de ionización positiva.

Proceso LCMS 4

- Además del proceso general A: el calentador de la columna se fijó en 60°C. La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde 100% de A a 50% de B y 50% de C en 6,5 minutos, a 100% de B en 0,5 minutos y mantener estas condiciones durante 1 minuto y re-equilibrar con 100% de A durante 1,5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl. La tensión del cono era 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

Procedimiento LCMS 5

- Además del proceso general A: se llevó a cabo una HPLC de fase inversa en una columna Atlantis C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 70% de metanol + 30% de H₂O; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/metanol 95/5) para ejecutar una condición de gradiente desde 100% de B a 5% de B + 95% de A en 12 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl. La tensión del cono era 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

C2. Puntos de fusión

Para un cierto número de compuestos, los puntos de fusión se determinaron con un aparato DSC823e (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. Los valores reseñados son los valores picos. La temperatura máxima era de 400°C.

- Para un cierto número de compuestos, los puntos de fusión se obtuvieron con un banco caliente de Kofler, constituido por una placa calentada con un gradiente lineal de temperatura, un puntero deslizante y una escala de temperatura en grados Celsius.

Tabla C1: Datos analíticos

Co. Nº.	R _t	(MH) ⁺	Proceso	Datos fisico-químicos
1	4,42	406	1	-
2	4,41	406	1	p.f.: > 100 °C (pegajoso) (Kofler)
3	1,09	488	2	-
4	5,22	488	1	p.f.: > 100 °C (pegajoso) (Kofler)
5	1,06	474	2	p.f.: > 100 °C (pegajoso) (Kofler)
6	1,14	502	2	p.f.: > 100 °C (pegajoso) (Kofler)
7	1,19	504	2	p.f.: > 100 °C (pegajoso) (Kofler)
8	1,22	542	2	p.f.: > 100 °C (pegajoso) (Kofler)
9	1,09	518	2	p.f.: > 100 °C (pegajoso) (Kofler)
10	0,88	445	2	-
11	6,10	466	1	-
12	1,07	498	2	-
13	0,74	404	2	-
14	0,80	404	2	-
15	0,75	399	2	-
16	0,97	400	2	-
17	6,13	454	1	-
18	1,14	447	2	-
19	3,98	436	1	-
20	4,35	436	1	-
21	4,58	390	1	-
22	0,76	390	2	-

ES 2 548 764 T3

Co. Nº.	R _t	(MH) ⁺	Proceso	Datos fisico-químicos
23	1,07	479	2	-
24	0,99	432	2	p.f.: 150 °C (DSC)
25	5,21	486	1	p.f.: > 100 °C (pegajoso) (Kofler)
26	3,51	422	4	p.f.: >100 °C (pegajoso) (Kofler)
27	3,85	422	4	p.f.: > 100 °C (pegajoso) (Kofler)
28	4,29	392	1	p.f.: 188-190 °C (Kofler)
29	3,67	413	4	p.f.: 194°C (Kofler)
30	0,89	427	2	-
31	4,38	439	1	p.f.: 234 °C (DSC)
32	1,08	414	2	-
33	0,79	423	2	-
34	1,00	455	2	p.f.: 179 °C (DSC)
35	1,07	446	2	-
36	4,54	418	1	p.f.: 186 °C (DSC)
37	5,72	386	1	-
38	0,99	429	2	-
39	0,98	431	2	-
40	1,04	461	2	p.f.: 191 °C (DSC)
41	1,09	414	2	-
42	1,05	445	2	-
43	5,11	446	1	p.f.: 155 °C (DSC)
45	0,91	399	2	-

ES 2 548 764 T3

Co. Nº.	R _t	(MH) ⁺	Proceso	Datos fisico-químicos
46	4,91	420	1	p.f.: 152-155 °C (Kofler)
47	4,00	392	1	p.f.: sólido turbio, esponjoso pegajoso (Kofler)
48	4,81	406	1	p.f.: 166-168 °C (Kofler)
49	4,71	447	3	p.f.: 190 °C (DSC)
50	0,93	423	2	-
51	1,15	416	2	-
52	1,13	468	2	-
53	0,96	455	2	p.f.: 205 °C (DSC)
54	0,93	423	2	-
55	1,18	496	2	-
56	1,16	500	2	-
57	1,20	490	2	-
58	1,14	440	2	-
59	1,13	472	2	p.f.: 186 °C (DSC)
60	1,18	522	2	p.f.: 224 °C (DSC)
61	1,14	448	2	-
62	1,00	455	2	-
63	0,92	471	2	-
65	1,34	444	2	-
66	1,12	428	2	-
67	1,27	476	2	p.f.: 132 °C (DSC)
68	1,07	460	2	p.f.: 187 °C (DSC)

ES 2 548 764 T3

Co. Nº.	R _t	(MH) ⁺	Proceso	Datos fisico-químicos
69	1,10	513	2	-
70	1,23	456	2	-
71	1,12	488	2	p.f.: 218 °C (DSC)
72	6,85	436	5	-
72	0,98	420	2	-
73	1,08	468	2	-
75	1,04	481	2	-
76	4,21	429	3	-
77	0,96	415	2	-
78	0,84	483	2	-
79	4,12	525	4	-
80	1,08	567	2	-
81	1,13	452	2	-
82	1,14	484	2	p.f.: 164 °C (DSC)
83	1,12	447	2	-
84	1,08	479	2	p.f.: 191 °C (DSC)
85	1,20	510	2	-
86	1,20	542	2	-
87	1,34	490	2	-
88	1,26	522	2	p.f.: 189 °C (DSC)
89	1,30	456	2	-
90	1,23	488	2	p.f.: 192 °C (DSC)

Co. Nº.	R _t	(MH) ⁺	Proceso	Datos fisico-químicos
91	1,32	490	2	-
92	1,25	522	2	-
93	1,06	447	2	-
94	1,09	479	2	-
95	1,09	505	2	-
96	1,09	537	2	-
97	1,14	465	2	-
98	5,18	497	4	-
99	1,25	480	2	-
100	1,27	512	2	-
101	0,92	482	2	-
102	1,00	514	2	-

D. Ejemplos farmacológicos

D1 inhibición de cAMP en respuesta a la activación de los receptores CB2 humanos

La actividad funcional de los compuestos de ensayo se evaluó midiendo su potencia para inhibir la producción de cAMP activada por forskolina tras la activación del receptor CB2 humano (hCB2) a través de ensayos de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF).

- 5
- 10 Células CHO-K1 transfectadas de forma estable con hCB2 se cultivaron hasta un 80-90% de confluencia en matraces Falcon T175 en medio de cultivo DMEM/NUT MIX F-12, complementado con Disolución A al 2% (5,10⁶ UI/l de penicilina G, 5 g/l de sulfato de estreptomicina, 5,5 g/l de piruvato, 14,6 g/l de L-glutamina, NaOH 1M) y suero de ternero fetal al 10%. Antes de los experimentos, se retiró el medio, las células se lavaron con PBS / EDTA (NaCl 140 mM, Na₂-EDTA 1 mM, Na₂HPO₄·2H₂O 8 mM, KH₂PO₄ 8,5 mM, KCl 2,7 mM, glucosa 21 mM), se resuspendieron en tampón de estimulación (HBSS 1x, IBMX 1 mM, Hepes 5 mM, MgCl₂ 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4). Las células se diluyeron a una concentración de 10⁶ células/ml para los experimentos de hCB2. Los ensayos se realizaron utilizando el kit de cAMP Dynamic HTRF (CIS bio international, Francia) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.
- 15 Para CB2, cada uno de los pocillos de una placa de ensayo plana de poliestireno negro de fondo plano 384 (Costar) se llenó con 10 µl de tampón de estimulación que contiene forskolina 15 µM y compuesto de ensayo (en DMSO al 3%), DMSO al 3% o Win55212-2 10 µM (en DMSO al 3%). Después, se añadieron 20 µl de las células hCB2-CHO-K1 diluidas (20.000 células/pocillo). Después de 30 minutos de incubación en la oscuridad a temperatura ambiente, se añadieron a las células 10 µl de cAMP-XL665 y 10 µl de criptato anti- cAMP (ambos a una dilución final de 1/100).
- 20 Después del equilibrado de las mezclas de reacción durante 1 a 24 horas en la oscuridad a temperatura ambiente, se midió la fluorescencia a 665 nm y 620 nm utilizando un contador de microplacas de fluorescencia Discovery (Perkin Elmer), y se calculó la relación de la señal de 665 nm / 620 nm. Las relaciones de señal de los compuestos de ensayo se expresaron con respecto a las relaciones de señal del control de DMSO (relación de señal máxima,

ninguna inhibición de cAMP) y WIN55212-2 para hCB2, respectivamente (relación de señal mínima, inhibición máxima de cAMP). A partir de las curvas de dosis-respuesta generadas para cada uno de los compuestos de ensayo, la dosis a la que se observa un 50% de la inhibición máxima del nivel de cAMP (CE_{50} , expresada en la Tabla como valores $pCE_{50} = -\log(CE_{50})$) y se calculó el nivel de inhibición alcanzado con 10 μM del compuesto de ensayo en comparación con WIN55212-2 (para hCB2).

5

Tabla D.1: Valores de pCE_{50} para agonismo de CB-2

Co. N°.	CB2 pCE_{50}	Co. N°.	CB2 pCE_{50}
1	8,07	58	8,07
3	7,81	59	8,56
5	8,62	60	8,46
6	7,72	61	8,60
7	7,77	62	8,28
8	7,64	63	7,81
9	5,80	64	7,89
10	7,66	65	8,76
11	7,69	66	8,65
12	6,80	67	8,56
13	8,06	68	8,53
15	8,00	69	8,23
16	8,68	70	10,06
17	9,10	71	8,13
18	8,20	72	7,89
19	6,84	73*	8,63
20	7,59	76	9,11
21	8,27	79	8,23
22	8,15	80	-7,33

ES 2 548 764 T3

Co. Nº.	CB2 pCE50	Co. Nº.	CB2 pCE50
23	8,43	82	8,66
24	8,03	84	8,48
25	7,91	86	8,27
26	8,05	87	~8
27	7,21	88	9,27
28	7,63	89	-9,96
29	7,56	90	9,13
30	7,30	91	~9,08
31	8,07	92	8,39
32	8,89	93	~9,62
33	8,35	94	~8,48
34	8,41	95	~8,57
35	8,49	96	8,45
36	8,66	97	8,32
37	8,88	98	8,34
38	8,59	100	8,63
39	8,15	101	~9,29
40	8,23	102	~8,46
41	8,93	103	~8,42
42	8,26	104	~7,63
43	8,06	105	~8,89
46	7,27	106	~7,64

Co. N°.	CB2 pCE50	Co. N°.	CB2 pCE50
47	6,02	107	~8,13
48	7,16	108	~7,86
49	8,13	109	~8,06
50	8,11	110	~8,0
51	9,10	111	~7,78
52	8,40	112	~7,78
53	8,53	113	~8,6
54	8,64	114	~8,38
55	7,03	115	~8,08
56	8,47	116	~7,35
57	8,80		

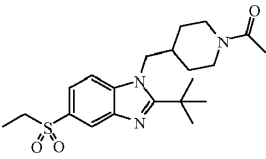
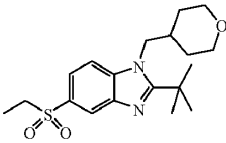
*: El Co. N°. (73) se ensayó como su sal HCl

D 2 Datos comparativos

5 Se midieron los efectos secundarios no deseados relacionados con CB1 tales como la reducción de la temperatura corporal, la postura del cuerpo plano y la midriasis para un cierto número de compuestos de la presente invención y un cierto número de compuestos cubiertos por la referencia WO-2006/048754. Para ambos conjuntos de compuestos se determinó la LAD (siglas inglesas de Dosis Aceptable más Baja) a la que se observó un efecto sobre la temperatura corporal, es decir, reducción, en más de la mitad de los animales tratados. Los datos se enumeran en la Tabla D-3.

10

Tabla D-2: Estructuras de los compuestos de presente solicitud

Compuestos de la presente invención	Compuestos de WO-2006/048754
	
Co. N°.1	Co. N°.A

Compuestos de la presente invención	Compuestos de WO-2006/048754
Co. N°28	Co. N°A
Co. N°29	Co. N°A
Co. N°3	Co. N°B
Co. N°35	Co. N°C
Co. N°34	Co. N°D

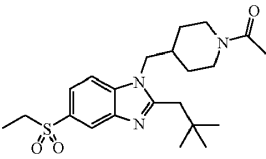
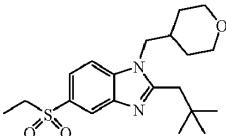
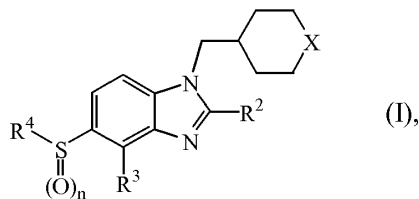
Compuestos de la presente invención	Compuestos de WO-2006/048754
	
Co. N°.46	Co. N°F

Tabla D-3 :Datos comparativos para la reducción de la temperatura corporal

Presente invención	LAD	Compuestos de Ref.	LAD
Co. N°.1	> 40 mg/kg	Co. N°A	10 mg/kg
Co. N°.28	> 40 mg/kg	Co. N°A	10 mg/kg
Co. N°.29	> 40 mg/kg	Co. N.A	10 mg/kg
Co. N°.3	> 40 mg/kg	Co. N°.B	10 mg/kg
Co. N°.35	> 40 mg/kg	Co. N°.C	5 mg/kg
Co. N°.34	> 40 mg/kg	Co. N°.D	10 mg/kg
Co. N°.46	> 40 mg/kg	Co. N°.F	10 mg/kg

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



- 5 incluida cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en donde
 n es un número entero 0, 1 ó 2;
 X es SO, SO₂ o N-(CO)-R¹;
 R¹ es hidrógeno;
 alquilo C₁₋₆;
 alquilo C₁₋₆;
 alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; o
 polihalo-alquilo C₁₋₆;
 R² es alquilo C₁₋₆;
 R³ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o ciano;
 R⁴ es alquilo C₁₋₈;
 alquilo C₁₋₈ sustituido con cicloalquilo C₃₋₈;
 polihalo-alquilo C₁₋₈;
 alquilo C₁₋₈ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, cada uno
 independientemente, de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, polihalo-alquilo C₁₋₄, ciano, nitro, tetrahidropirano,
 tetrahidrofuranilo, oxetanilo, arilo o heteroarilo;
 cicloalquilo C₃₋₈;
 cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, cada uno
 independientemente, de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, polihalo-alquilo C₁₋₄, ciano, nitro, tetrahidropirano,
 tetrahidrofuranilo, oxetanilo, arilo o heteroarilo;
 tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, oxetanilo,
 arilo; o
 heteroarilo;
 arilo es fenilo; o fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, de
 halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, polihalo-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, polihalo-alquilo C₁₋₄, ciano, nitro, NR⁵R⁶, R⁷-
 carbonilo, R⁷-SO₂, o alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, NR⁵R⁶, R⁷-carbonilo o R⁷-SO₂;
 heteroarilo se selecciona de furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo,
 isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo;
 en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan, independientemente de otro, de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, polihalo-alquilo C₁₋₄,
 aminosulfonilo o alquil C₁₋₈-sulfonilo; o
 R⁷ carbonilo;
 en donde R⁵ y R⁶, tomados junto con el átomo de nitrógeno que porta R⁵ y R⁶, pueden formar
 un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo; y
 en donde R⁷ es alquilo C₁₋₄, hidroxilo, amino, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino, (hidroxilo-alquil
 C₁₋₄)amino, (alquilo C₁₋₄, -alquil C₁₋₄)amino, di-(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄, pirrolidinilo, piperidinilo,
 morfolinilo, o N-metil-piperazinilo;

o una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde X es SO₂.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde X es N-(CO)-R¹.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R² es alquilo C₁₋₆.

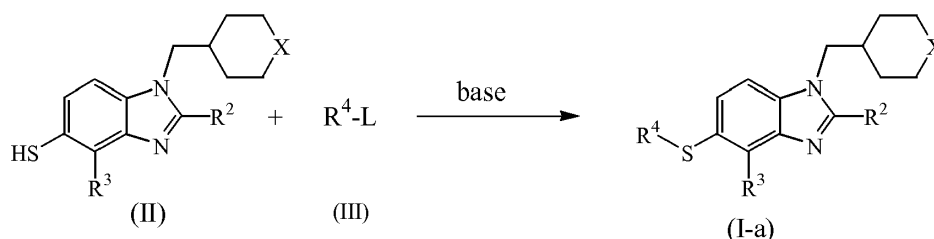
5. Una composición farmacéutica que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable y una cantidad
 terapéuticamente activa de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 5, en el que una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 se mezcla íntimamente con un soporte farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso como un medicamento.

5 8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o una enfermedad mediada por la actividad por el receptor cannabinoide de tipo 2, en particular la actividad agonística de CB2.

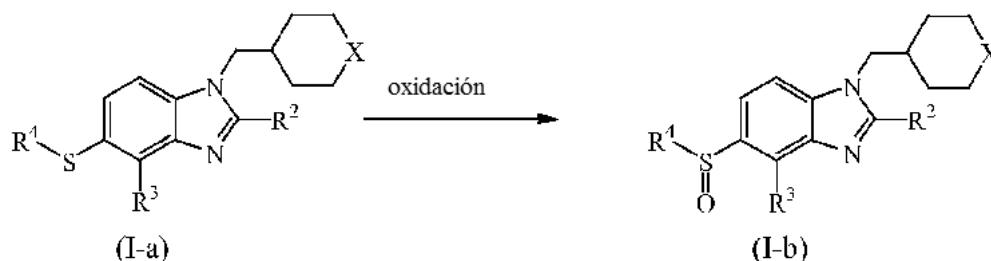
9. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I-a), definido como un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde n es 0, haciendo reaccionar un compuesto intermedio (II) con un compuesto intermedio (III), en donde L es un grupo lábil tal, en presencia de una base adecuada en un disolvente inerte para la reacción;



en donde R^2 , R^3 y R^4 se definen como en la reivindicación 1;

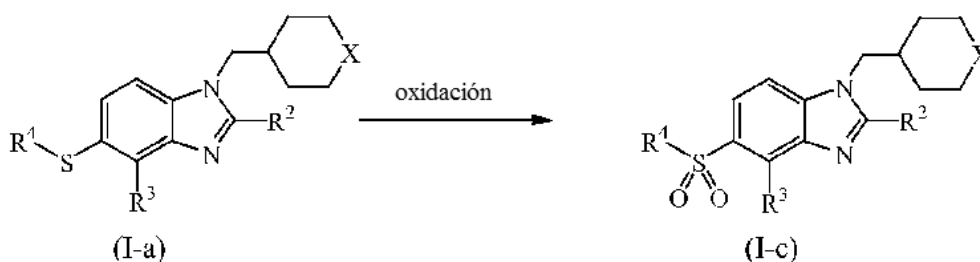
15 o, si se desea, un compuesto de fórmula (I-a) se convierte en una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable; o, a la inversa, una sal por adición de ácidos de un compuesto de fórmula (I-a) se convierte en una forma de base libre con álcali; y, si se desea, preparar formas estereoquímicamente isoméricas del mismo.

10. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I-b), definido como un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde n es 1, S-oxidando un compuesto de fórmula (I-a), en donde X, R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en la reivindicación 1, con un agente oxidante



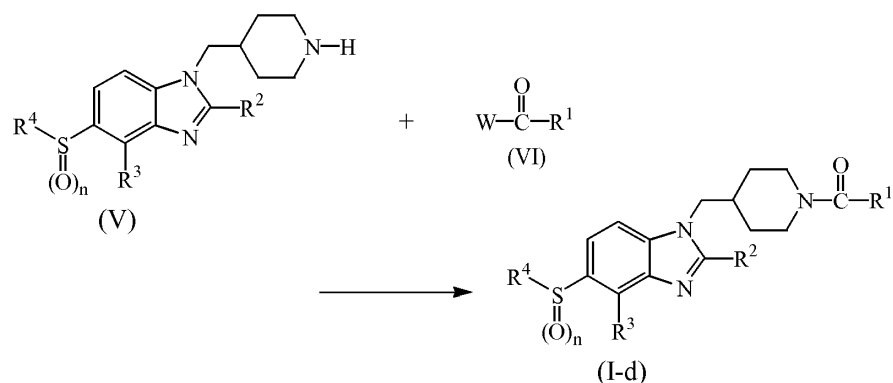
20 o, si se desea, un compuesto de fórmula (I-b) se convierte en una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable; o, a la inversa, una sal por adición de ácidos de un compuesto de fórmula (I-b) se convierte en una forma de base libre con álcali; y, si se desea, preparar formas estereoquímicamente isoméricas del mismo.

11. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I-c), definido como un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde n es 2, S-oxidando un compuesto de fórmula (I-a), en donde X, R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en la reivindicación 1, con un agente oxidante



o, si se desea, un compuesto de fórmula (I-c) se convierte en una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable; o, a la inversa, una sal por adición de ácidos de un compuesto de fórmula (I-c) se convierte en una forma de base libre con álcali; y, si se desea, preparar formas estereoquímicamente isoméricas del mismo.

12. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I-d), definido como un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde X representa N-(CO)-R¹, N-alquilando un compuesto intermedio (V) con un compuesto intermedio (VI), en donde W es un grupo lábil apropiado en un disolvente inerte para la reacción,



- 5 o, si se desea, un compuesto de fórmula (I-d) se convierte en una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable; o, a la inversa, una sal por adición de ácidos de un compuesto de fórmula (I-d) se convierte en una forma de base libre con álcali; y, si se desea, preparar formas estereoquímicamente isoméricas del mismo.