

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 130**

51 Int. Cl.:

C07D 235/08 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2008** **E 08862464 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016** **EP 2234984**

54 Título: **Bencimidazoles sustituidos con fluoroalquilo como agonistas cannabinoides**

30 Prioridad:

17.12.2007 EP 07123371

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

15.06.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GIJSEN, HENRICUS, JACOBUS, MARIA;
VERBIST, BIE, MARIA, PIETER y
SURKYN, MICHEL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 574 130 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

Bencimidazoles sustituidos con fluoroalquilo como agonistas cannabinoides

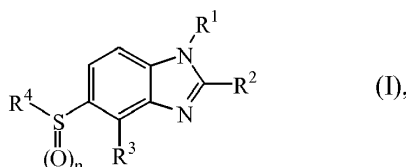
La presente invención se refiere a nuevos compuestos de bencimidazol de fórmula (I) que tienen propiedades agonistas selectivas del receptor cannabinoide de tipo 2, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a procedimientos químicos para preparar estos compuestos, y al uso de estos 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 -tetrahydro-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 de CB2 selectiva, ya que se piensa que una selectividad por el receptor CB2 puede ofrecer avenidas 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 Investigational Drugs (2005), 14(6), 695-703). Por otro lado, un cierto nivel de actividad agonista de CB1 en los compuestos puede ofrecer un incremento adicional en los efectos beneficiosos de los agonistas. Un buen balance entre propiedades agonistas de CB1 y CB2, preferiblemente combinado con una baja penetración central (cerebro) de los compuestos, puede ofrecer por lo tanto una ventaja clínica con respecto al uso de agonistas de CB2 completamente selectivos.

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. Los documentos WO-2006/048754 y WO-2007/102059 describen derivados de sulfonil-bencimidazol que tienen actividad agonista de 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 conocidos de la técnica citada por la presencia de un grupo alquilo sustituido con trifluoro en el resto de bencimidazol (especialmente documento WO-2006/048754), o un patrón de sustitución diferente del sustituyente sulfonílico (comparado con el documento WO-2007/102059).

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



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en el que

n es un número entero 0, 1 o 2;

R¹ es n-trifluorobutilo o n-trifluoropentilo;

R² es alquilo de C₁₋₆;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es alquilo de C₁₋₈ sustituido con cicloalquilo de C₃₋₈;

alquilo de C₁₋₈ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo de C₁₋₈, o arilo;

heterociclilo;

arilo; o

heteroarilo;

heterociclilo se selecciona de pirrolidinonilo;

arilo es fenilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado de alquilo de C_{1-4} , ciano, o R^7 -carbonilo; en el que R^7 es amino;

heteroarilo se selecciona de pirazolilo no sustituido o piridinilo no sustituido o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo;

- 5 con la condición de que 2-terc-butil-5-[(4-metoxibencil)sulfanil]-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-benzimidazol no esté incluido.

Como se usa en las definiciones anteriores:

- halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo;
- 10 • alquilo de C_{1-4} define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares;
- alquilo de C_{1-6} incluye alquilo de C_{1-4} y los homólogos superiores del mismo que tienen 5 o 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 2-metilbutilo, pentilo, hexilo y similares;
- 15 • alquilo de C_{3-6} define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2-metilbutilo y similares;
- polihalo-alquilo de C_{3-6} se define como alquilo de C_{3-6} (como se define aquí anteriormente) polihalosustituido sustituido con 2 a 6 átomos de halógeno, tal como difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, n-trifluorobutilo o n-trifluoropentilo y similares;
- 20 • cicloalquilo de C_{3-6} es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;
- cicloalquilo de C_{3-8} es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo;
- cicloalquilo de C_{6-8} es genérico para ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

- 25 La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas", como se usa aquí anteriormente, define todas las posibles formas isoméricas que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). Salvo que se mencione o indique de otro modo, 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.
- 30 Formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) están obviamente destinadas 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.

- 35 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 posea propiedades útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente.

- Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables como se mencionan aquí anteriormente tienen por objeto comprender las formas de sales de adición de ácidos terapéuticamente activas no tóxicas que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Estas sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con un ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 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.
- 40
- 45

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

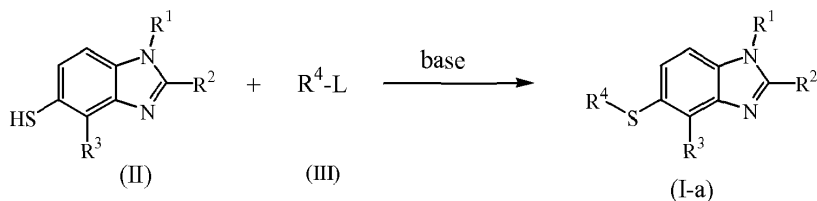
- 50 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas. El término "solvato" se utiliza aquí para describir una asociación molecular que comprende un compuesto de la invención y una o más

moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, p. ej., agua o etanol. El término "hidrato" se utiliza cuando dicho disolvente es agua.

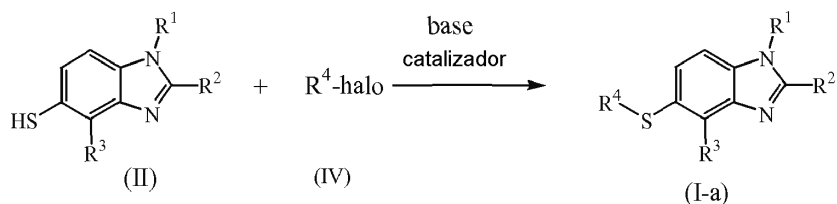
Compuestos interesantes de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

- 5 a) n es un número entero 0, o n es un número entero 2; o
- c) R^1 es n -trifluorobutilo o n -trifluoropentilo; o
- d) R^2 es alquilo de C_{1-6} , en particular R^2 es *tert*-butilo; o
- e) R^3 es hidrógeno; o
- f) R^4 es alquilo de C_{1-8} sustituido con cicloalquilo de C_{3-8} ; o
- 10 f) R^4 es alquilo de C_{1-8} sustituido con heteroarilo en el que heteroarilo es piridinilo no sustituido o pirazolilo no sustituido.

Compuestos de fórmula (I-a), definidos como compuestos de fórmula (I) en los que n es 0, se pueden preparar por reacción de compuesto intermedio (II) con un compuesto intermedio (III), en el que L es un grupo saliente tal como halo, metanosulfonilo, bencenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, y grupos salientes 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, y opcionalmente en presencia de NaI o KI. 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 eliminados después de la reacción de acoplamiento.

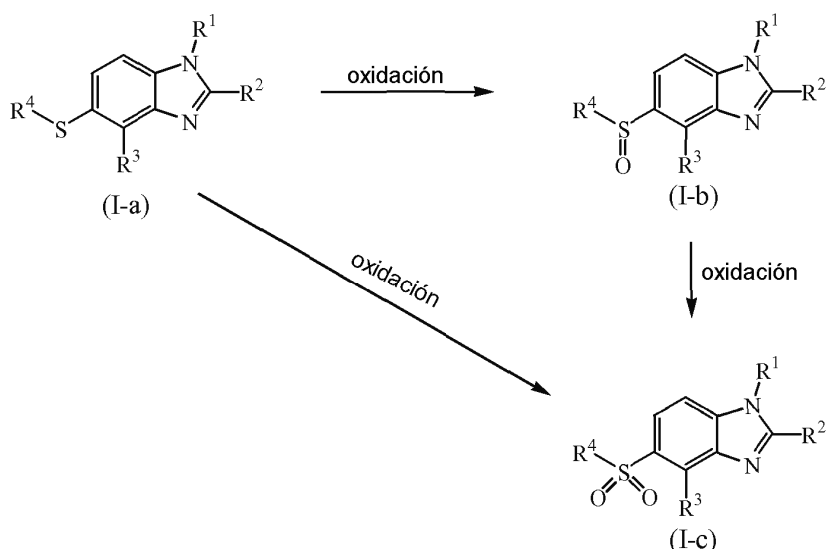


- 20 Compuestos de fórmula (I-a), definidos como compuestos de fórmula (I) en los que n es 0, también se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto intermedio (II) con un compuesto intermedio (IV) en presencia de una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , un catalizador tal como $Pd_2(dba)_3$ y un ligando adecuado tal como Xantphos, en un disolvente inerte para la reacción tal como, p. ej., 2-propanona, 1,4-dioxano o THF.



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

- 30 Las 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 $NaIO_4$, oxocloruro de *tert*-butilo, nitritos de acilo, perborato de sodio y perácidos tales como mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico). Los sulfuros se pueden oxidar a sulfóxidos que pueden ser oxidados adicionalmente a 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.



Los compuestos de fórmula (I), según se preparan en los procedimientos descritos aquí anteriormente pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos 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 de líquidos utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden 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.

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

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.

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.

Además, la presente invención proporciona compuestos para uso en un método de tratamiento de una afección mediada por actividad del receptor CB2, en un sujeto mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesite de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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 (en lo sucesivo denominados "trastornos o enfermedades de CB2").

El término “tratar” y “tratamiento”, tal como se utiliza aquí, 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.

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

Con el fin de preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, en forma de base o sal de adición de ácidos, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo 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.

Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los vehículos 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 vehículos 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 vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones de inyección parenteral, el vehículo 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 vehículo farmacéutico que comprende una disolución salina, una disolución de glucosa o una mezcla de ambas. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar utilizando vehículos líquidos, agentes de suspensión apropiados, y similares. En composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo 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 de 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 aquí, 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 vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de formas de dosificación unitaria de este tipo son comprimidos (incluyendo comprimidos con muesca o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, 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 vehículos 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 vehículo 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 goma arábiga), vehículos 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).

- 5 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.

- 15 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 isotonizantes, 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.

- 25 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 tratar. 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.

- 35 Tal como se utiliza aquí, 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 en la estimulación de los receptores cannabinoides.

- 40 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 tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados aquí anteriormente en esta memoria son por lo tanto sólo directrices.

Parte experimental

- 45 En los procedimientos descritos aquí en lo sucesivo, se usaron las siguientes abreviaturas: "CH₂Cl₂" representa diclorometano, "THF" representa tetrahidrofurano, "DIPE" representa éter diisopropílico, "NaBH₃(CN)" representa cianotrihidrobórato de sodio, "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], "DMAP" significa 4-(dimetilamino)piridina, "CF₃COOH" significa ácido 2,2,2-trifluoroacético, "EtOAc" significa acetato de etilo, y "CHCl₃" significa triclorometano. Los filtros Isolute™ son columnas cortas que comprenden una forma modificada de tierra de diatomeas que pueden eliminar agua y/o impurezas sólidas de una muestra.

Métodos de purificación mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones:

- 55 - Método A de purificación

El producto se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 µm, 250 g, I.D. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 2 fases móviles. Fase A: disolución al 0,25% de NH₄HCO₃ en agua; fase B: CH₃CN).

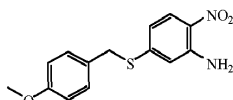
- Método B de purificación

- 5 El producto se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 µm, 250 g, I.D. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 3 fases móviles. Fase A: disolución al 0,25% de NH₄HCO₃ en agua; fase B (opcional): CH₃OH; fase C: CH₃CN).

A. Síntesis de los intermedios

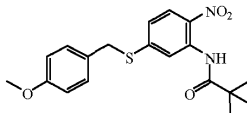
Ejemplo A.1

- 10 a) Preparación de intermedio (1)



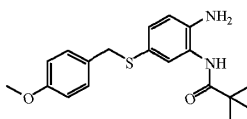
- 15 Una mezcla de 5-cloro-2-nitrobenzenamina (0,16 moles), 4-metoxibencenemetanotiol (0,16 moles) y potasio hidróxido de (0,30 moles) en etanol (500 ml) se agitó y se puso a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió. El precipitado se separó mediante filtración, se lavó con etanol y se secó, produciendo 48,5 g de intermedio (1).

- b) Preparación de intermedio (2)



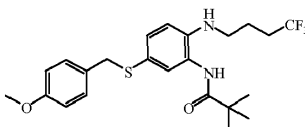
- 20 Una disolución de cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (0,032 moles) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de intermedio (1) (0,03 moles) y piridina (0,06 moles) en CH₂Cl₂ (180 ml), enfriada en un baño de hielo. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se añadió DMAP, y la mezcla se agitó y se puso a reflujo durante 20 horas. Se añadieron intermedio (1) extra (0,01 moles), cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (0,048 moles) y piridina (1,2 moles). La mezcla se puso a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ 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 mediante filtración, se lavó y se secó, produciendo 9,1 g de intermedio (2).

- c) Preparación de intermedio (3)



- 30 Una mezcla de intermedio (2) (0,0748 moles), hierro (56 g) y ácido acético (10 ml) en agua (500 ml) se agitó y se puso 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 Dicalite. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó y se filtró sobre MgSO₄ y Dicalite. El disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó mediante filtración y se secó, produciendo 21 g de intermedio (3).

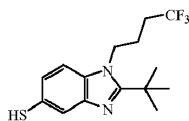
- d) Preparación de intermedio (4)



- 35 Una mezcla de intermedio (3) (0,030 moles) y ácido acético (0,0910 moles) en CH₂Cl₂ (500 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo burbujeo de nitrógeno. Se añadió 4,4,4-trifluoro-butanal (0,0400 moles). Después de 15 minutos se añadió NaBH₃(CN), y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora. Se añadió agua, y se extrajo la mezcla de reacción. Las capas orgánicas separadas se recogieron, se secaron (MgSO₄), y el filtrado se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE, produciendo intermedio (4).

Ejemplo A.2

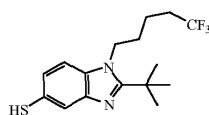
Preparación de intermedio (5)



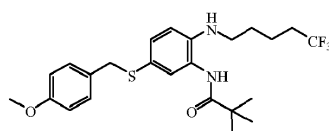
- 5 La reacción se llevó a cabo en un microondas. El compuesto (1) (0,0027 moles) se disolvió en CF_3COOH (15 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 100°C . Puesto que todavía estaba presente el 10% del material de partida, la mezcla se agitó de nuevo durante 30 minutos a 100°C (microondas). El disolvente se evaporó, el residuo se extrajo ($\text{EtOAc}/\text{NaHCO}_3$), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El concentrado se usó como el intermedio (5).

Usando un procedimiento análogo, el compuesto (10) se convirtió en el intermedio (9).

- 10 Preparación de intermedio (9)

**Ejemplo A.3**

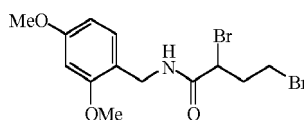
Preparación de intermedio (8)



- 15 Se añadió 5,5,5-trifluoropentanal (0,150 moles) en CH_2Cl_2 (1000 ml), intermedio (3) (0,050 moles), después se añadieron ácido acético (4 ml) y Ti(IV)(OiPr)_4 (0,018 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Después se añadió $\text{NaBH}_3\text{(CN)}$ (0,080 moles), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de sílice de 400 gramos, eluyente: CH_2Cl_2). Las fracciones del producto se recogieron y se evaporaron. El residuo solidificó con la evaporación. El sólido se secó en el horno a vacío, produciendo 12,5 g de intermedio (8).
- 20

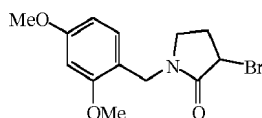
Ejemplo A.4

Preparación de intermedio (10)



- 25 A una mezcla de 2,4-dimetoxibencilamina (0,0295 moles) en CH_2Cl_2 (250 ml), enfriada a 0°C , se añadió bromuro de 2,4-dibromobutirilo. La mezcla de reacción se dejó llegar hasta la temperatura ambiente y subsiguientemente se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó, produciendo intermedio (10).

Preparación de intermedio (11)

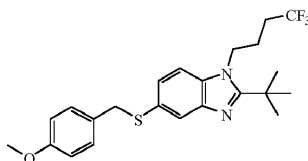


- 30 A una mezcla de intermedio (10) (0,0091 moles) en THF (125 ml), enfriada a 0°C , se añadió NaH (60% en aceite mineral, 0,0182 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó, produciendo intermedio (11).

- 35 B. Síntesis de los compuestos finales

Ejemplo B.1 (El compuesto (1) se proporciona solo para fines ilustrativos)

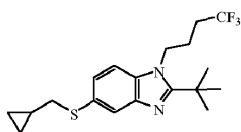
Preparación de compuesto (1)



- 5 Se disolvió intermedio (4) (0,0255 moles) en ácido acético (100 ml). La mezcla de reacción se puso a reflujo toda la noche, y el disolvente se evaporó. El residuo se extrajo ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaHCO}_3$), se secó, se filtró y se evaporó. El concentrado se suspendió en DIPE, y el precipitado se filtró, produciendo 7,4 g de compuesto (1).

Ejemplo B.2

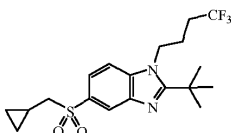
Preparación de compuesto (2)



- 10 Una mezcla de (bromometil)ciclopropano (0,0057 moles), y yoduro de potasio (cantidad catalítica) en THF se agitó durante 15 minutos. Se añadió intermedio (5) (0,0023 moles) disuelto en THF inmediatamente después de Cs_2CO_3 (0,0035 moles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se extrajo ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$), se secó, se filtró y se evaporó, produciendo compuesto (2).

Ejemplo B.3

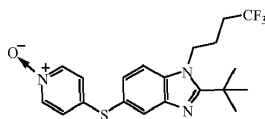
- 15 Preparación de compuesto (3)



- 20 Se disolvió compuesto (2) (0,0023 moles) en CHCl_3 (40 ml) a temperatura ambiente. Se añadió lentamente (reacción exotérmica) ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,0054 moles), y la mezcla se agitó durante 1/2 hora. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con NaHCO_3 saturado y una vez con NaOH 1N. Las capas orgánicas se lavaron con H_2O y se secaron (MgSO_4). El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones usando el método A de purificación. Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo compuesto (3).

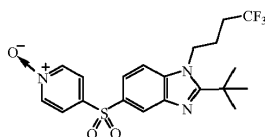
Ejemplo B.4

a) Preparación de intermedio (6)



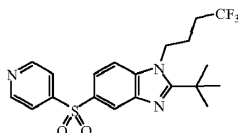
- 25 Una mezcla de 1-óxido de 4-cloropiridina (0,0025 moles), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (cantidad catalítica), Xantphos (cantidad catalítica) y Cs_2CO_3 (0,973 g) en dioxano (5 ml) se desgasificó aplicando de manera alternativa una atmósfera de nitrógeno y vacío. Se añadió intermedio (5) (0,0023 moles) en dioxano (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla se extrajo ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$), se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se usó como el intermedio (6).
- 30

b) Preparación de intermedio (7)



Se disolvió intermedio (6) (0,0023 moles) en CHCl_3 (40 ml) a temperatura ambiente. Se añadió lentamente (reacción exotérmica) ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,0054 moles), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con NaHCO_3 saturado y una vez con NaOH 1N. Las capas orgánicas se lavaron con agua y se secaron (MgSO_4). El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones usando el método B de purificación. Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo intermedio (7).

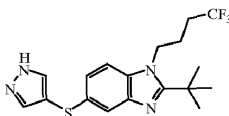
c) Preparación de compuesto (4)



Se disolvió intermedio (7) (0,0006 moles) en ácido acético (10 ml), y se añadió polvo de hierro (0,0057 moles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. La reacción se enfrió, se evaporó y se extrajo ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaHCO}_3$). La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó, produciendo compuesto (4).

Ejemplo B.5

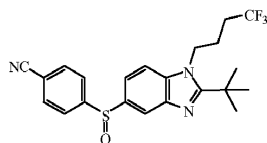
Preparación de compuesto (8)



Se añadió dioxano (10ml) a una mezcla de 1-benzoil-4-yodo-1H-pirazol (0,003 moles) y Cs_2CO_3 (0,00235 moles). La mezcla de reacción se desgasificó aplicando de manera alternativa una atmósfera de nitrógeno y vacío. Una mezcla de intermedio (5) (0,0023 moles) en dioxano (10 ml) se desgasificó aplicando de manera alternativa una atmósfera de nitrógeno y vacío. Se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,1 g) y Xantphos (0,13 g), y la mezcla de reacción se desgasificó aplicando de manera alternativa una atmósfera de nitrógeno y vacío. La mezcla se agitó a 70°C toda la noche. La mezcla se enfrió, se añadió agua (150 ml), y la mezcla se extrajo 2 veces con CH_2Cl_2 (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron en el evaporador giratorio. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones mediante el método A de purificación. La fracción de producto deseada se recogió como compuesto (8).

Ejemplo B.6

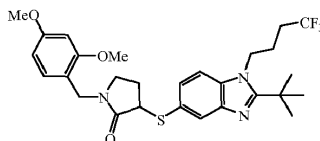
Preparación de compuesto (7)



Una mezcla de compuesto (9) (0,0024 moles), ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,95 g; 70%) en CHCl_3 (20 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 1N (2 x 15 ml), con agua (15 ml) y después se filtró sobre un filtro Isolute™ y se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El residuo obtenido se purificó vía cromatografía de líquidos de altas prestaciones de fase inversa. La fracción de producto deseada se recogió como compuesto (7).

Ejemplo B.7

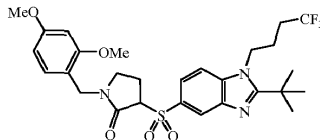
a) Preparación de intermedio (12)



A una mezcla de intermedio (11) (0,009 moles) e intermedio (5) (0,003 moles) en DMF (15 ml) se añadió K_2CO_3 (0,0045 moles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora. Después se añadió NaBH_4 (0,0009 moles), y la agitación se continuó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se

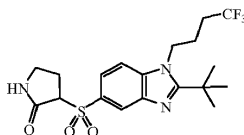
purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice usando una mezcla de CH_2Cl_2 /metanol (NH_3 7N) desde 100:0 hasta 98:2 como eluyente. Las fracciones del producto se recogieron y se evaporó, produciendo intermedio (12).

b) Preparación de intermedio (13)



Se disolvió intermedio (12) (0,0011 moles) en CH_2Cl_2 (30 ml) a temperatura ambiente. Se añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (0,0033 moles) en porciones, y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó con agua y con NaOH 1N. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo intermedio (13).

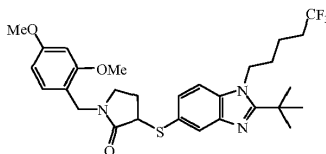
c) Preparación de compuesto (16)



Una mezcla de intermedio (13) (0,007 moles) en CF_3COOH (5 ml) se calentó en un microondas durante 20 min. a 100°C . El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y disolución acuosa de NaHCO_3 . Después la capa orgánica se secó (MgSO_4), y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando CH_2Cl_2 /metanol (NH_3 7N) desde 100:0 hasta 98:2 como eluyente. Las fracciones del producto se recogieron y se evaporaron. El residuo se cristalizó en metanol y en éter diisopropílico. El sólido se separó mediante filtración, se lavó y se secó, produciendo compuesto (16).

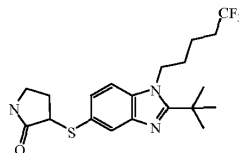
Ejemplo B.8

a) Preparación de intermedio (14)



A una mezcla de intermedio (11) (0,002 moles) e intermedio (9) (0,001 moles) en DMF (15 ml) se añadió K_2CO_3 (0,0015 moles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora. Después se añadió NaBH_4 (0,0003 moles), y la agitación se continuó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó, produciendo intermedio (14).

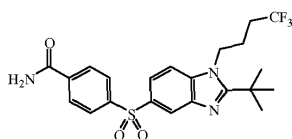
c) Preparación de compuesto (17)



Una mezcla de intermedio (14) (0,004 moles) en CF_3COOH (5 ml) se calentó en un microondas durante 5 min. a 100°C . El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y disolución acuosa de NaHCO_3 . Después la capa orgánica se secó (MgSO_4), y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones mediante el método A de purificación. La fracción de producto deseada se recogió como el compuesto (17).

Ejemplo B.9

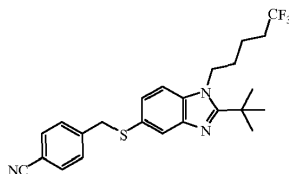
Preparación de compuesto (18)



Una mezcla de compuesto (6) (0,0002 moles) en H_2SO_4 (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo (100 ml) y se basificó con disolución acuosa de NH_3 . La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , la capa orgánica se secó (MgSO_4), y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones mediante el método B de purificación. La fracción de producto deseada se recogió como compuesto (18).

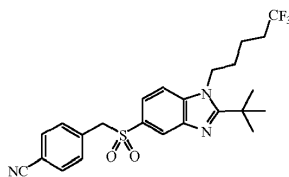
Ejemplo B.10

a) Preparación de intermedio (15)



Una mezcla de intermedio (9) (0,01 moles), bromuro de 4-cianobencilo (0,015 moles) y K_2CO_3 (0,015 moles) en DMF (100 ml) se agitó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2 como eluyente. Las fracciones del producto se recogieron y se evaporaron, produciendo intermedio (15).

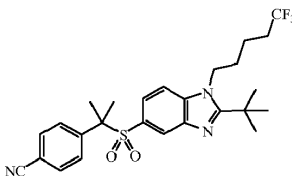
b) Preparación de compuesto (19)



Se disolvió intermedio (12) (0,0069 moles) en CH_2Cl_2 (100 ml) a temperatura ambiente. Se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,0172 moles) en porciones (reacción exotérmica), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua y con NaOH 1N. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró con DIPE y 2-propanol, produciendo compuesto (19).

Ejemplo B.11

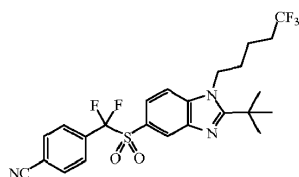
Preparación de compuesto (20)



Una mezcla de compuesto (19) (0,0021 moles) en THF (50 ml) se agitó a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una disolución 1M de bis(trimetilsilil)amiduro de sodio en THF (7,3 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió yoduro de metilo (0,0314 moles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se solidificó en DIPE y 2-propanol, produciendo compuesto (20).

Ejemplo B.12

Preparación de compuesto (21)



5 Una mezcla de compuesto (19) (0,0003 moles) en THF (50 ml) se agitó a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una disolución 1M de bis(trimetilsilil)amiduro de sodio en THF (1,3 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió N-fluoro-dibencenosulfonimida (0,0013 moles), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones mediante el método B de purificación. La fracción de producto deseada se recogió como compuesto (21).

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

10 Tabla F-1 (*): El compuesto (1) se proporciona solo para fines ilustrativos

Co. N° 1 (*); Ej. B.1	Co. N° 13; Ej. B.3
Co. N° 2; Ej. B.2	Co. N° 14; Ej. B.2
Co. N° 3; Ej. B.3	Co. N° 15; Ej. B.5
Co. N° 4; Ej. B.4	Co. N° 16; Ej. B.7
Co. N° 5; Ej. B.3	Co. N° 17; Ej. B.8

Co. N° 6; Ej. B.3	Co. N° 18; Ej. B.9
Co. N° 7; Ej. B.6	Co. N° 19; Ej. B.10
Co. N° 8; Ej. B.5	Co. N° 20; Ej. B.11
Co. N° 9; Ej. B.5	Co. N° 21; Ej. B.12
Co. N° 10; Ej. B.1	Co. N° 22; Ej. B.9
Co. N° 11; Ej. B.3	Co. N° 23; Ej. B.3
Co. N° 12; Ej. B.4	

C. Identificación de los compuestos

C. Parte analítica

C.1 Puntos de fusión

- 5 Para un cierto número de compuestos, los puntos de fusión (p.f.) 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 pico. La temperatura máxima fue de 400°C. Los valores se obtienen con incertidumbres experimentales que están asociadas habitualmente con este método analítico.

Co. N°	p. f. (°C)	Co. N°	p. f. (°C)
1	143,2	16	208,7
4	155,4	18	207,8
5	220,8	19	177,4
6	165,1	20	187,6
12	180,1	22	222,8
13	147,6		

C.2 LCMS

Procedimiento general de LCMS 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 caudal de la columna se dividió a un espectrómetro de MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización por electrospray. Los espectros de masas se adquirieron mediante barrido 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.

Procedimiento general de LCMS B

- 15 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 caudal de la columna se dividió a un espectrómetro de MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización por electrospray. Los espectros de masas se adquirieron mediante barrido 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.

LCMS – Procedimiento 1

- 25 Además del procedimiento 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.

LCMS – Procedimiento 2

- 35 Además del proceso general B: la UPLC (cromatografía de líquidos de ultraperformancia) de fase inversa 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.

Tabla: Datos analíticos – tiempo de retención (R_t en minutos), pico de (MH)⁺ y procedimiento de LCMS.

Co. N°	R _t	(MH) ⁺	Procedimiento de LCMS
3	5,71	403	1
9	1,35	418	2

10	1,28	451	2
11	1,24	417	2
15	1,14	432	2
17	0,99	414	2
21	1,36	514	2
23	1,12	446	2

D. Ejemplos farmacológicos

D.1 Inhibición de cAMP en respuesta a la activación de los receptores CB1 y CB2 humanos

5 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 CB1 humano (hCB1) o CB2 humano (hCB2) a través de ensayos de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF).

10 Células CHO-K1 transfectadas de forma estable con hCB1 o 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% ($5 \cdot 10^6$ 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 $8 \cdot 10^5$ células/ml para los experimentos con hCB1 y 10^6 células/ml para los experimentos con hCB2. Los ensayos se realizaron utilizando el kit de cAMP Dynamic HTRF (CIS bio international, Francia) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

20 Para CB1, cada uno de los pocillos de una placa de ensayo plana de poliestireno negro de fondo plano 96 (Costar) se llenó con 25 µl de tampón de estimulación que contiene forskolina 6 µM y compuesto de ensayo (en DMSO al 2%), DMSO al 2% o CP55490 2 µM (en DMSO al 2%). Después, se añadieron 25 µl de las células diluidas (20.000 células/pocillo). Después de 30 minutos de incubación en la oscuridad a temperatura ambiente, se añadieron a las células 25 µl de cAMP-XL665 y 25 µl de criptato anti-cAMP (ambos a una dilución final de 1/80).

25 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).

30 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 CP55490 o WIN55212-2 para hCB1 y 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 (EC₅₀, expresada en las Tablas como valores pEC₅₀ = -log(EC₅₀)) y se calculó el nivel de inhibición alcanzado con 10 µM del compuesto de ensayo en comparación con CP55490 (para hCB1) o WIN55212-2 (para hCB2).

35 Tabla D.1: Valores de pEC₅₀ para agonismo de CB-1 y CB-2

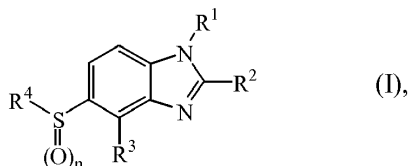
	CB-1	CB-2		CB-1	CB-2
Co. N°	pEC ₅₀	pEC ₅₀	Co, N°	pEC ₅₀	pEC ₅₀
1	< 5,0	8,3	13	6,7	8,8
3	6,5	8,9	14	8,0	8,7
4	5,6	9,4	15	8,3	8,8
5	5,9	9,1	16	5,4	8,6

ES 2 574 130 T3

6	7,1	9,4	18	5,7	8,5
7	<5,0	8,6	19	< 5,0	8,7
8	< 5,0	9,2	20	5,7	8,8
9	7,6	9,0	21	7,1	8,5
10	< 5,0	8,2	22	7,1	8,7
11	7,5	8,8	23	5,8	8,3
12	7,6	9,0			

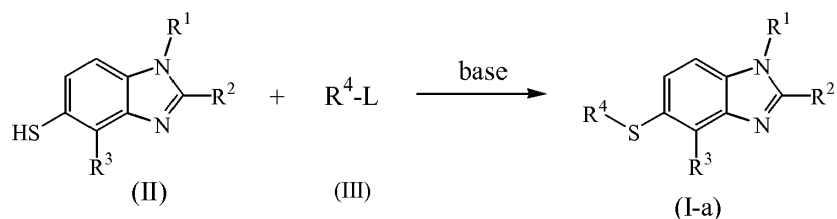
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en el que

- 5 n es un número entero 0, 1 o 2;
 R¹ es n-trifluorobutilo o n-trifluoropentilo;
 R² es alquilo de C₁₋₆;
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es alquilo de C₁₋₈ sustituido con cicloalquilo de C₃₋₈;
- 10 alquilo de C₁₋₈ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo de C₁₋₈, o arilo;
 heterociclilo;
 arilo; o
 heteroarilo;
- 15 en el que
 heterociclilo se selecciona de pirrolidinonilo;
 arilo es fenilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado de alquilo de C₁₋₄, ciano, o R⁷-carbonilo; en el que R⁷ es amino;
 heteroarilo se selecciona de pirazolilo no sustituido o piridinilo no sustituido;
- 20 o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo;
 con la condición de que 2-terc-butil-5-[(4-metoxibencil)sulfanil]-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-bencimidazol no esté incluido.
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es terc-butilo.
3. La composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2.
4. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 3, en el que una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para uso como un medicamento.
6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de aterosclerosis, hipertensión, isquemia miocárdica, hiperalgesia, dolor neuropático, dolor periférico, dolor visceral, dolor inflamatorio, hiperalgesia térmica, dolor nociceptivo, fibromialgia, dolor crónico de la zona lumbar, 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 osteoporosis.
7. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I-a), definido como un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que n es 0, haciendo reaccionar un intermedio (II) con un intermedio (III), en el que L es un grupo saliente, en presencia de una base adecuada en un disolvente inerte para la reacción;



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

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

8. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I-b), definido como un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que n es 1, S-oxidando un compuesto de fórmula (I-a), en el que R^1 , 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-b) se convierte en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, o por el contrario, una sal de adición de ácidos de un compuesto de fórmula (I-b) se convierte en una forma de base libre con álcali; y, se se desea, preparar formas estereoquímicamente isoméricas del mismo.

9. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I-c), definido como un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que n es 1, S-oxidando un compuesto de fórmula (I-a), en el que R^1 , 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 de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, o por el contrario, una sal de adición de ácidos de un compuesto de fórmula (I-c) se convierte en una forma de base libre con álcali; y, se se desea, preparar formas estereoquímicamente isoméricas del mismo.