

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 037**

21 Número de solicitud: 201531846

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

18.12.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

18.07.2017

Fecha de la concesión:

04.05.2018

45 Fecha de publicación de la concesión:

11.05.2018

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/ES2016/070906

73 Titular/es:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (70.0%)
C/ Serrano, 117
28006 Madrid (Madrid) ES;
UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS (25.5%) y
HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN
ALCORCÓN (4.5%)**

72 Inventor/es:

**PÁEZ PROSPER, Juan Antonio;
CAMPILLO MARTÍN, Nuria Eugenia;
PÉREZ MARTÍN, Concepción;
GONZÁLEZ NARANJO, Pedro José;
PÉREZ MACIAS, Natalia;
LÓPEZ DE CEBALLOS LAFARGA, María;
MARTÍN REQUERO, Ángeles;
ALQUÉZAR BURILLO, Carolina;
MARTÍN FONTELLES, M. Isabel;
GIRÓN MORENO, María Del Rocío;
SÁNCHEZ ROBLES, Eva María y
ROMERO PAREDES, Julián**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **NUEVA FAMILIA DE DERIVADOS CARBONÍLICOS DE 1-INDAZOLOLO CON PROPIEDADES
CANNABINOIDES Y/O COLINÉRGICAS Y/O REGULADORAS DEL PÉPTIDO BETA-AMILOIDE**

ES 2 625 037 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



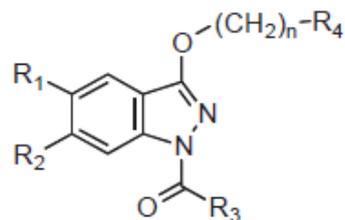
11 Número de publicación: **2 625 037**

21 Número de solicitud: 201531846

57 Resumen:

Nueva familia de derivados carbonílicos de 1-indazolilo con propiedades cannabinoides y/o colinérgicas y/o reguladoras del péptido beta-amiloide.

La presente invención se refiere a derivados carbonílicos de 1-indazolilo sustituidos de Fórmula (I), que presentan propiedades cannabinoides y/o colinérgicas y/o reguladoras del péptido β -amiloide, y de su uso para el tratamiento y prevención de enfermedades y desórdenes regulados por los mencionados sistemas. Por tanto, estos compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas y las demencias.



Fórmula (I)

ES 2 625 037 B1

DESCRIPCIÓN

NUEVA FAMILIA DE DERIVADOS CARBONÍLICOS DE 1-INDAZOLILO CON PROPIEDADES CANNABINOIDES Y/O COLINÉRGICAS Y/O REGULADORAS DEL PÉPTIDO BETA-AMILOIDE

5

SECTOR DE LA INVENCIÓN

10 La presente invención se refiere al uso de nuevos derivados carbonílicos de 1-indazolilo como fármacos multidiana con propiedades cannabinoides que modifican, o modulan, la actividad del sistema cannabinoide directa o indirectamente. Adicionalmente, estas 1-indazolilcetonas pueden modificar o modular directa o indirectamente, el sistema colinérgico y/o la regulación del péptido β -amiloide. Por tanto, la invención se engloba dentro del sector
15 farmacéutico.

ESTADO DE LA TÉCNICA

20 El sistema endocannabinoide (ECS, del inglés endocannabinoid system) realiza múltiples funciones en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema nervioso periférico y por tanto, ha sido relacionado con una gran variedad de procesos fisiológicos que incluyen la regulación del sistema inmune, del sistema cardiovascular, de los procesos reproductivos y del control del metabolismo. En el cerebro, el sistema endocannabinoide participa en procesos como el control de movimiento, la memoria y el aprendizaje, la nocicepción,
25 procesos de recompensa, conocimiento, emotividad, miedo y ansiedad. Estudios recientes han puesto de manifiesto la influencia del ECS en la neurogénesis y en procesos de neuroprotección a través de la acción moduladora sobre diferentes neurotransmisores relacionados con procesos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer (AD), la enfermedad de Huntington (HD), la esclerosis múltiple (MS) (Campillo, N.E. and Paez, J.A.
30 Mini Rev. Med. Chem., **2009**, 9, 539-59) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En la ELA tiene lugar un incremento de los receptores CB2 y una disminución en el número de receptores CB1, así como un aumento de los endocannabinoides anandamida y 2-AG. La administración de ciertos agonistas cannabinoides en animales (THC, cannabinol) aumenta

la supervivencia y disminuye los efectos de la ELA, mejorando la discapacidad motora típica (Velayudhan, L., *et al.*, *Curr. Pharm. Des.*, **2014**, *20*, 2218-30).

Actualmente, entre las aplicaciones terapéuticas de los agonistas cannabinoides se puede citar su uso para la reducción de náuseas y vómitos en la terapia anticancerosa y para la
 5 estimulación del apetito y en el tratamiento del dolor.

En relación con la enfermedad de Alzheimer, el interés terapéutico del sistema cannabinoide se pone de manifiesto por las alteraciones fisiopatológicas que se producen durante la evolución de la enfermedad. Por un lado, se ha descrito que en cerebros *postmortem* de
 10 pacientes con Alzheimer, el sistema cannabinoide se encuentra alterado.

Así, hay una disminución de la proteína CB1R, un incremento en CB2R, en particular en la microglía, una menor degradación de los endocannabinoides y de los niveles de anandamida en la EA. Por otro lado, se ha descrito que agonistas cannabinoides, particular los CB2R
 15 selectivos, disminuyen los niveles de A β en animales TgAPP, contrarrestan la neuroinflamación existente además de mejorar el déficit en aprendizaje y memoria, tras su administración prolongada (Ramírez, B.G., *et al.*, *J. Neurosci.* **2005**, *25*, 1904-13, *Martin-Moreno, A.M., et al.*, *J Neuroinflammation* **2012**, *9*, 8).

20 Por otra parte, algunos agonistas cannabinoides pueden inhibir a las enzimas del sistema colinérgico (AChE/BuChE) (Gonzalez-Naranjo, P., *et al.*, *Curr Alzheimer Res* **2013**, *10*, 229-39).

Además de todos estos estudios que prueban las alteraciones del sistema cannabinoide en
 25 la EA, y los efectos beneficiosos de los cannabinoides, éstos también han demostrado, un claro efecto neuroprotector contra hipoxia aguda, excitotoxicidad y contra daños oxidativos y traumáticos tanto *in vitro* como *in vivo*.(Campillo, N.E., Paez, J.A., *Mini Rev. Med. Chem.*, **2009**, *9*, 539-59).

30 El sistema colinérgico es uno de los sistemas moduladores más importantes de la transmisión neuronal, regulando funciones cognitivas como la memoria, el aprendizaje, el desarrollo y la diferenciación neuronal. Su principal neurotransmisor es la acetilcolina que es degradada a colina y acetato por las enzimas acetilcolinesterasa (AChE) y butirilcolinesterasa (BuChE).

Se ha observado que el contenido de la enzima BuChE en el cerebro aumenta con la edad, mientras que el de la encima AChE disminuye. La actividad catalítica de la enzima BuChE, por lo tanto, puede desempeñar un papel más destacado en la hidrólisis de la acetilcolina en el cerebro envejecido, lo que sugiere que la inhibición de esta enzima puede tener mayor impacto sobre la neurotransmisión colinérgica en la enfermedad de Alzheimer. Asimismo, se ha demostrado que la enzima BuChE se asocia con las placas de β -amiloide en el punto de maduración, cuando éstas se transforman de la forma benigna a la forma neurotóxica (Lane, R.M.et al., *Int J Neuropsychopharmacol* **2006**, 9, 101-24).

10

Los fármacos colinérgicos como los inhibidores de la encima AChE que incluyen al donepezilo, la rivastigmina o la galantamina, son los medicamentos de referencia y los más utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La única alternativa terapéutica disponible corresponde a la memantina (Ebixa®) que actúa mediante un mecanismo diferente, como antagonista de los receptores NMDA.

15

Los fármacos colinérgicos se utilizan en el tratamiento de la demencia, como por ejemplo, en la demencia con cuerpos de Lewy y en la enfermedad de Parkinson (el anteriormente mencionado fármaco colinérgico donepezilo es también empleado para el tratamiento de la demencia ligada a la enfermedad de Parkinson), principalmente para el tratamiento de los síntomas de la demencia, como el déficit de memoria y aprendizaje, para atenuar los síntomas psicóticos (alucinaciones visuales) especialmente en la enfermedad de Parkinson y para el tratamiento de alteraciones cognitivas en pacientes con esquizofrenia.

20

Además, los inhibidores de la AChE se utilizan en la *miastenia gravis* para aumentar la transmisión neuromuscular, en el autismo para prolongar el sueño REM y favorecer el sueño lúcido y para el deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple.

25

Por otra parte, el aumento de la producción del péptido β -amiloide tóxico ($A\beta$) en el cerebro y/o la disminución de la eliminación del mismo son los factores desencadenantes de la serie de eventos patogénicos que conducen a la enfermedad de Alzheimer (AD). Los péptidos $A\beta$ se generan a partir de la proteína precursora del amiloide (APP) por la acción consecutiva de dos enzimas conocidas como β - y γ -secretasa. La actividad de la β -secretasa (BACE-1), una enzima estrechamente relacionada con la demencia temprana donde se observa un

30

incremento apreciable de los niveles de BACE-1 en la corteza cerebral, se atribuye a una única proteína conocida como β site APP Cleavage Enzyme. Diferentes estudios con ratones modificados deficientes (*knockout*) en la enzima BACE-1 han permitido extraer dos importantes conclusiones, la primera es que los ratones modificados no presentan 5 diferencias fenotípicas importantes en comparación con los ratones sin modificar y la segunda, es la pérdida completa de cualquier forma del péptido A β en los cultivos neuronales primarios generados a partir de los ratones *knockout*, esto significa que BACE-1 es la única enzima responsable de la generación del péptido A β . Dicha enzima, es crítica en el proceso de desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, ya que es responsable de la liberación del β -amiloide al procesar proteolíticamente la proteína precursora del amiloide 10 (APP). Por lo tanto, la inhibición de la BACE-1 es una estrategia posible para la reducción de la producción del β -amiloide (Huang, W.H., *et al.*, *Curr Med Chem* **2009**, 16, 1806-20).

En la presente invención, se describen una serie de compuestos químicos capaces de 15 interactuar con varias dianas moleculares relacionadas con el receptor cannabinoide y/o el déficit colinérgico y/o la generación del péptido β -amiloide. Dichas dianas consideradas en la presente patente de invención son los receptores CB1/2 (sistema cannabinoide), AChE/BuChE (sistema colinérgico) y la enzima BACE-1. Estas dianas están siendo estudiadas por la comunidad científica, de manera individual, como posibles blancos 20 farmacológicos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, utilizando la estrategia clásica de búsqueda de compuestos de alta selectividad y potencia. Sin embargo, la presente invención describe compuestos químicos que actúan sobre dos o tres de estas dianas de manera simultánea para obtener una herramienta terapéutica más eficaz en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas y de las demencias.

25 Si bien las estructuras químicas ya descritas en el estado de la técnica de los compuestos que interactúan con los receptores cannabinoides, con las enzimas AChE/BuChE o BACE-1 son muy variadas e incluyen diferentes compuestos heterocíclicos tales como pirazoles, triazoles, indoles, oxazoles, etc., hasta la fecha no se ha descrito ningún ejemplo 30 de derivado carbonílico de 1-indazolilo como ligando de ninguna de las tres dianas.

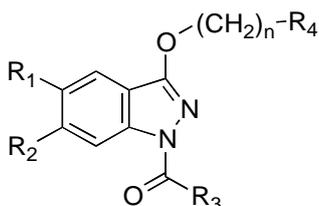
En WO2011039388, se describe a una amplia familia de éteres de 3-indazolilo con actividad cannabinoide y/o inhibidores de BuChE donde no se muestra ningún ejemplo de éter 3-indazolilo caracterizado por la presencia de un carbonilo sustituido en la posición 1 del

indazolilo. Además, no se ha descrito que los éteres de 3-indazolilo descritos como ejemplos de realización en WO2011039388 modulen la enzima BACE-1 (González-Naranjo, P., *et al.*, *Eur. J. Med.* **2014**, 73, 56-72).

5 BREVE DESCRIPCIÓN

Los autores de la presente invención han encontrado una familia de compuestos caracterizados por ser moduladores de los receptores cannabinoides CB1 y/o CB2, de los enzimas del sistema colinérgico AChE y/o BuChE y/o la enzima BACE-1. Por tanto, los compuestos de la invención pueden resultar útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades que se relacionan con la regulación de dichos sistemas.

La presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I)



15

Fórmula (I)

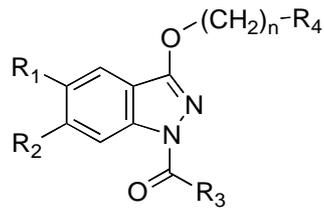
sus sales, tautómeros, profármacos, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables donde,

20

- n se selecciona entre 1, 2, 3 y 4;
- R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -NO₂ y -NH₂;
- R₃ se selecciona entre cicloalquilo, heteroarilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido;
- R₄ se selecciona entre heterocicloalquilo y -NR₅R₆;
- R₅ y R₆ se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno y alquilo.

25

Asimismo, la presente invención también se refiere también al uso a un compuesto de fórmula general (I)



Fórmula (I)

- 5 sus sales, tautómeros, profármacos, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables donde,
- n se selecciona entre 1, 2, 3 y 4;
 - R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -NO₂ y -NH₂;
 - R₃ se selecciona entre cicloalquilo, heteroarilo, arilo opcionalmente sustituido y

10 aralquilo opcionalmente sustituido;

 - R₄ se selecciona entre heterocicloalquilo y -NR₅R₆.
 - R₅ y R₆ se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno y alquilo,

15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, desorden o profilaxis mediada por los receptores cannabinoides CB1 y/o CB2, los enzimas AChE y/o BuChE y/o el enzima BACE-1.

La presente invención también hace referencia a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un isómero, profármaco, sal o solvato

20 farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos, un adyuvante, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

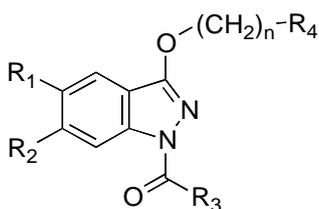
Además, la presente invención hace referencia al uso de un compuesto de fórmula (I) o un isómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la

25 fabricación de un medicamento.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I)

30



Fórmula (I)

- 5 sus sales, tautómeros, profármacos, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables donde,
- n se selecciona entre 1, 2, 3 y 4;
 - R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -NO₂ y -NH₂;
 - R₃ se selecciona entre cicloalquilo, heteroarilo, arilo opcionalmente sustituido y

10 aralquilo opcionalmente sustituido;

 - R₄ se selecciona entre heterocicloalquilo y -NR₅R₆;
 - R₅ y R₆ se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno y alquilo.

El término “alquilo” se refiere en la presente invención a cadenas alifáticas, lineales o

15 ramificadas, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo o *n*-hexilo.

El término “arilo opcionalmente sustituido” se refiere en la presente invención a una cadena carbocíclica aromática, que tiene de 6 a 18 átomos de carbono, pudiendo ser de anillo único

20 o múltiple; en este último caso, con anillos separados y/o condensados que no está sustituido o que puede estar opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados entre alquilo, halógeno, hidroxilo, -Oalquilo, -NO₂, -NH₂, fenilo o benciloxilo. Para la presente invención, un fenilo sustituido por cinco grupos hidrógeno queda fuera de la definición de arilo, por lo que fenilo sustituido por cinco grupos hidrógeno no se considerará

25 como un arilo. Un ejemplo, no limitante, de arilo es un, fenilo sustituido, difenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. Para la presente invención, un “fenilo sustituido” es un fenilo que comprende 1 o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo, halógeno, hidroxilo, -Oalquilo, -NO₂, -NH₂, fenilo o benciloxilo.

30 El término “heteroarilo” se refiere se refiere un radical estable de anillo de 5 a 18 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo

que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos. El heteroarilo, según esta invención, puede ser un sistema de anillo monocíclico o bicíclico que puede incluir sistemas de anillos condensados y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Ejemplos de radicales heteroarilos incluyen pero no se limitan a, imidazol, pirrol, piridina, piridazina, piperidina, pirazina, quinolina, indol, tiofeno, furano, oxazol y pirazol.

El término "aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere en la presente invención, a un radical estable de cadenas alifática, lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, unido a un fenilo sustituido por cinco hidrógenos o a un arilo de 6 a 18 átomos de carbono que no está sustituido o que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo u -Oalquilo. Ejemplos, no limitantes, de aralquilo son bencilo, 4-clorobencilo, 4-metoxibencilo y fenetilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical estable de cadenas carbonadas monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, que está saturado o parcialmente saturado, y que sólo consiste en átomos de carbono e hidrógeno, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o adamantilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere, en la presente invención, a un radical estable monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, que está insaturado, saturado o parcialmente saturado, y que consiste en átomos de carbono y de al menos un heteroátomo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre. El átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Ejemplos de heterocicloalquilo pueden ser pero sin limitarse a: piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o tetrahidrofurilo.

El término "halógeno" se refiere, en la presente invención, a bromo, cloro, yodo o flúor.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) pueden incluir isómeros, incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención.

Hay que entender que la presente invención abarca todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I), es decir, todas las formas geométricas, tautómeras y ópticas, y sus mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas). Cuando hay más centros quirales en los compuestos de fórmula (I), la presente invención incluye dentro de su alcance todos los posibles diastereómeros, incluidas sus mezclas. Las diferentes formas isómeras pueden separarse o resolverse entre sí por métodos convencionales, o cualquier isómero dado puede obtenerse por métodos sintéticos convencionales o por síntesis estereoespecífica, estereoselectiva o asimétrica. La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los citados en la fórmula (I) salvo en que uno o más átomos se han reemplazado por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, yodo y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I y ^{125}I .

Dentro del alcance de la presente invención se encuentran compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H o ^{14}C son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar algunas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación, y por lo tanto, en algunos casos pueden ser preferidos. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los ejemplos de más abajo, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible.

El término "tautómero" o "forma tautomérica", tal y como se usa en la presente invención, se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles vía una barrera de baja energía. Por ejemplo, tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) que incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, como por ejemplo, isomerizaciones ceto-enólicas o imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos electrones de enlace.

Se apreciará que, para uso farmacéutico, las sales mencionadas anteriormente serán sales fisiológicamente aceptables, pero pueden encontrar utilidad otras sales, por ejemplo en la preparación de compuestos de fórmula (I) y sus sales fisiológicas aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases farmacéuticamente aceptables no tóxicas incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluidas aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen el ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, ptoluenosulfónico y similares.

Los ejemplos preferidos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio, y las formadas a partir de ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, clorhídrico, sulfúrico, bismetilensalicílico,

metanosulfónico, etanodisulfónico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

- 5 Los derivados o profármacos particularmente favoritos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando se administran tales compuestos a un paciente (por ejemplo, haciendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente por la sangre), o que potencian la liberación del compuesto original en un compartimento biológico (por ejemplo, un tumor) con relación a la especie original.
- 10

Cualquier compuesto que es un profármaco de un compuesto de fórmula (I) está dentro del alcance de la invención. El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Tales derivados serán evidentes para aquellos expertos en la técnica, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos presentes: ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas.

15

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas están dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente dentro de la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, el solvato es un hidrato.

25 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferiblemente en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otros, que tienen un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales.

30 Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente, superiores al 70%, más preferiblemente, superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% del compuesto de fórmula (I) o de sus sales, solvatos o profármacos.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) donde R_3 se selecciona entre arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, 2-tienilo y 4-cloro-3-piridilo.

5 En una realización más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) donde R_3 se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, 4-tolilo, 3,4,5-trimetifenilo, 2-benciloxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 4-bifenililo, 4-clorobencilo, 4-metoxibencilo y 1-adamantilo.

10

En una realización todavía más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) donde R_3 se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, 2-benciloxifenilo, 2,3-diclorofenilo y 4-metoxibencilo.

15 En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) donde R_4 se selecciona entre heterocicloalquilo, diisopropilamino, dimetilamino y dietilamino.

20 En una realización más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) donde R_4 es un heterocicloalquilo.

En una realización todavía más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) donde R_4 se selecciona entre piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

25 En una realización aún más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) donde R_4 es piperidinilo.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) donde n se selecciona entre 2 y 3.

30

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) donde R_4 es un heterocicloalquilo y R_3 se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo y fenilo sustituido.

En una realización más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) donde R_4 es un heterocicloalquilo y R_3 se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, 2-benciloxifenilo, 2,3-diclorofenilo y 4-metoxibencilo.

- 5 En otra una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) donde R_4 es un heterocicloalquilo, R_3 se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo o fenilo sustituido y R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y halógeno.
- 10 En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) donde R_4 es $-NR_5R_6$ y R_3 se selecciona entre heteroarilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido.

En una más realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de
 15 fórmula general (I) donde R_4 es $-NR_5R_6$ y R_3 se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo y fenilo sustituido.

En una más realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de
 20 fórmula general (I) donde R_4 es $-NR_5R_6$, R_3 se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo o fenilo sustituido y R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y halógeno.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula general (I) se selecciona de la lista que comprende:

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|
| (1-naftil)(3-(2-piperidinoetoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona | (NP40) |
| (2,3-diclorofenil)(3-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)-1-indazolil)cetona | (NP43) |
| (3-(2-(diisopropilamino)etoxi)-5-nitro-1-indazolil)(4-tolil)cetona | (NP46) |
| (2-naftil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona | (NP73) |
| (3-(2-(dietilamino)etoxi)-1-indazolil)(4-tolil)cetona | (NP75) |
| (3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-indazolil)(1-naftil)cetona | (NP76) |
| (2,3-diclorofenil)(3-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona | (NP79) |

(3-(2-(1-pirrolidinil)etoksi)-1-indazolil)(2-tienil)cetona	(NP83)
(4-bifenilil)(3-(2-(diisopropilamino)etoksi)-1-indazolil)cetona	(NP89)
(2,4,6-trimetilfenil)(3-(2-piperidinoetoksi)-1-indazolil)cetona	(NP91)
(1-adamantil)(3-(2-piperidinoetoksi)-1-indazolil)cetona	(NP93)
(4-cloro-3-piridil)(3-(2-piperidinoetoksi)-1-indazolil)cetona	(NP94)
(3-(2-morpholinoetoksi)-1-indazolil)(1-naftil)cetona	(NP100)
(2,3-diclorofenil)(3-(2-piperidinoetoksi)-1-indazolil)cetona	(NP101)
(2-clorofenil)(3-(2-(1-pirrolidinil)etoksi)-1-indazolil)cetona	(NP104)
(2,3-difluorofenil)(3-(2-(1-pirrolidinil)etoksi)-1-indazolil)cetona	(NP107)
(3-fluorofenil)(3-(2-(dimetilamino)etoksi)-1-indazolil)cetona	(NP108)
(2,3,6-trifluorofenil)(3-(2-piperidinoetoksi)-1-indazolil)cetona	(NP111)
(2,3-diclorofenil)(3-(2-(dimetilamino)etoksi)-1-indazolil)cetona	(NP113)
(3,4,5-trimetoxifenil)(3-(2-(1-pirrolidinil)etoksi)-1-indazolil)cetona	(NP116)
(3-(2-(diisopropilamino)etoksi)-1-indazolil)(4-metoxifenil)cetona	(NP117)
(2,6-diclorofenil)(3-(3-(dimetilamino)propoxi)-1-indazolil)cetona	(NP118)
(2,6-diclorofenil)2-(2-(piperidinoetoksi)-1-indazolil)cetona	(NP119)
(2,3-diclorofenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP120)
(2,3-diclorofenil)(3-(2-morpholinoetoksi)-1-indazolil)cetona	(NP121)
(4-bifenilil)(3-(3-(dimetilamino)propoxi)-1-indazolil)cetona	(NP123)
(1-naftil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP124)
(3-(3-(dimetilamino)propoxi)-1-indazolil)(4-metoxifenil)cetona	(NP125)

(2-clorofenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP127)
(2,4,6-trimetilfenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP128)
(3-cloro-2-fluorofenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP129)
(4-clorobencil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP132)
(4-metoxibencil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP137)
(1-naftil)(3-(3-piperidinopropoxi)-6-cloro-1-indazolil)cetona	(NP145)
(2-benciloxifenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP148)
(1-naftil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona	(NP152)
(2-naftil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP153)
(1-naftil)(3-(3-(1-pirrolidinil)propoxi)-1-indazolil)cetona	(NP154)
(4-bifenilil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP174)
(2-benciloxifenil)(3-(2-piperidinoetoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona	(NP181)
(2,3-diclorofenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona	(NP182)
(2-benciloxifenil)(3-(2-piperidinopropoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona	(NP183)
(1-naftil)(3-(3-piperidinopropoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona	(NP184)
(2-benciloxifenil)(3-(2-piperidinoetoxi)-5-amino-1-indazolil)cetona	(NP192)
(2,3-diclorofenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-5-amino-1-indazolil)cetona	(NP193)
(2-benciloxifenil)(3-(2-piperidinopropoxi)-5-amino-1-indazolil)cetona	(NP194)
(1-naftil)(3-(2-piperidinopropoxi)-5-amino-1-indazolil)cetona	(NP195)
(6-cloro-3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)(1-	(NP196)

naftil)(cetona)
 (2-benciloxifenil)(5-cloro-3-(3-piperidinopropoxi)-1-
 indazolil)cetona **(NP197)**

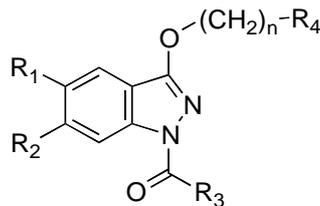
En una realización más preferida, el compuesto de fórmula general (I) se selecciona de la lista que comprende:

(2,3-diclorofenil)(3-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)-1-
 indazolil)cetona **(NP43)**
 (2,3-diclorofenil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona **(NP101)**
 (2,3-diclorofenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-
 indazolil)cetona **(NP120)**
 (1-naftil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona **(NP124)**
 (4-metoxibencil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-
 indazolil)cetona **(NP137)**
 (1-naftil)(3-(3-piperidinopropoxi)-6-cloro-1-
 indazolil)cetona **(NP145)**
 (2-benciloxifenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-
 indazolil)cetona **(NP148)**
 (1-naftil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona **(NP152)**

5

Según la presente memoria, cualquiera de los compuestos definidos anteriormente, es decir, aquellos compuestos que responden a la fórmula general (I), pueden ser igualmente referidos en esta memoria como "compuesto o compuestos de la invención".

10 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I)



15

Fórmula (I)

sus sales, tautómeros, profármacos, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables donde,

- n se selecciona entre 1, 2, 3 y 4;
- R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -NO₂ y -NH₂;
- 5 - R₃ se selecciona entre cicloalquilo, heteroarilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido;
- R₄ se selecciona entre heterocicloalquilo y -NR₅R₆;
- R₅ y R₆ se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno y alquilo, para la
- 10 preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, desorden o profilaxis mediada por los receptores cannabinoides CB1 y/o CB2, los enzimas colinérgicos AChE y/o BuChE y/o el enzima BACE-1.

En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde R₃ se selecciona entre arilo opcionalmente sustituido, aralquilo

15 opcionalmente sustituido, 2-tienilo y 4-cloro-3-piridilo.

En una realización más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde R₃ se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, 4-tolilo, 3,4,5-trimetifenilo, 2-benciloxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,6-

20 diclorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 4-bifenililo, 4-clorobencilo, 4-metoxibencilo y 1-adamantilo.

En una realización todavía más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde R₃ se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, 2-benciloxifenilo, 2,3-diclorofenilo y 4-metoxibencilo.

25

En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde R₄ se selecciona entre heterocicloalquilo, diisopropilamino, dimetilamino y dietilamino.

30

En una realización más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde R₄ es un heterocicloalquilo.

En una realización todavía más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde R_4 se selecciona entre piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

- 5 En una realización aún más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde R_4 es piperidinilo.

En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde n se selecciona entre 2 y 3.

10

En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde R_4 es un heterocicloalquilo y R_3 se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo y fenilo sustituido.

- 15 En una realización más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde R_4 es un heterocicloalquilo y R_3 se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, 2-benciloxifenilo, 2,3-diclorofenilo y 4-metoxibencilo.

- 20 En otra una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde R_4 es un heterocicloalquilo, R_3 se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo o fenilo sustituido y R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y halógeno.

- 25 En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde R_4 es $-NR_5R_6$ y R_3 se selecciona entre heteroarilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido.

- 30 En una más realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde R_4 es $-NR_5R_6$ y R_3 se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo y fenilo sustituido.

En una más realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde R_4 es $-NR_5R_6$, R_3 se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo o fenilo sustituido y R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y halógeno.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula general (I) se selecciona de la lista que comprende:

(1-naftil)(3-(2-piperidinoetoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona	(NP40)
(2,3-diclorofenil)(3-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)-1-indazolil)cetona	(NP43)
(3-(2-(diisopropilamino)etoxi)-5-nitro-1-indazolil)(4-tolil)cetona	(NP46)
(2-naftil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona	(NP73)
(3-(2-(dietilamino)etoxi)-1-indazolil)(4-tolil)cetona	(NP75)
(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-indazolil)(1-naftil)cetona	(NP76)
(2,3-diclorofenil)(3-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona	(NP79)
(3-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)-1-indazolil)(2-tienil)cetona	(NP83)
(4-bifenilil)(3-(2-(diisopropilamino)etoxi)-1-indazolil)cetona	(NP89)
(2,4,6-trimetilfenil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona	(NP91)
(1-adamantil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona	(NP93)
(4-cloro-3-piridil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona	(NP94)
(3-(2-morpholinoetoxi)-1-indazolil)(1-naftil)cetona	(NP100)
(2,3-diclorofenil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona	(NP101)
(2-clorofenil)(3-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)-1-indazolil)cetona	(NP104)
(2,3-difluorofenil)(3-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)-1-indazolil)cetona	(NP107)
(3-fluorofenil)(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-indazolil)cetona	(NP108)
(2,3,6-trifluorofenil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona	(NP111)
(2,3-diclorofenil)(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-indazolil)cetona	(NP113)
(3,4,5-trimetoxifenil)(3-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)-1-indazolil)cetona	(NP116)
(3-(2-(diisopropilamino)etoxi)-1-indazolil)(4-	(NP117)

metoxifenil)cetona (2,6-diclorofenil)(3-(3-(dimetilamino)propoxi)-1- indazolil)cetona	(NP118)
(2,6-diclorofenil)2-(2-(piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona	(NP119)
(2,3-diclorofenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1- indazolil)cetona	(NP120)
(2,3-diclorofenil)(3-(2-morpholinoetoxi)-1- indazolil)cetona	(NP121)
(4-bifenilil)(3-(3-(dimetilamino)propoxi)-1- indazolil)cetona	(NP123)
(1-naftil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP124)
(3-(3-(dimetilamino)propoxi)-1-indazolil)(4- metoxifenil)cetona	(NP125)
(2-clorofenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP127)
(2,4,6-trimetilfenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1- indazolil)cetona	(NP128)
(3-cloro-2-fluorofenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1- indazolil)cetona	(NP129)
(4-clorobencil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1- indazolil)cetona	(NP132)
(4-metoxibencil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1- indazolil)cetona	(NP137)
(1-naftil)(3-(3-piperidinopropoxi)-6-cloro-1- indazolil)cetona	(NP145)
(2-benciloxifenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1- indazolil)cetona	(NP148)
(1-naftil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona	(NP152)
(2-naftil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP153)
(1-naftil)(3-(3-(1-pirrolidinil)propoxi)-1-indazolil)cetona	(NP154)
(4-bifenilil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP174)
(2-benciloxifenil)(3-(2-piperidinoetoxi)-5-nitro-1- indazolil)cetona	(NP181)
(2,3-diclorofenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-5-nitro-1- indazolil)cetona	(NP182)

(2-benciloxifenil)(3-(2-piperidinopropoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona	(NP183)
(1-naftil)(3-(3-piperidinopropoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona	(NP184)
(2-benciloxifenil)(3-(2-piperidinoetoxi)-5-amino-1-indazolil)cetona	(NP192)
(2,3-diclorofenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-5-amino-1-indazolil)cetona	(NP193)
(2-benciloxifenil)(3-(2-piperidinopropoxi)-5-amino-1-indazolil)cetona	(NP194)
(1-naftil)(3-(2-piperidinopropoxi)-5-amino-1-indazolil)cetona	(NP195)
(6-cloro-3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)(1-naftil)(cetona)	(NP196)
(2-benciloxifenil)(5-cloro-3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP197)

En una realización más preferida, el compuesto de fórmula general (I) se selecciona de la lista que comprende:

(2,3-diclorofenil)(3-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)-1-indazolil)cetona	(NP43)
(2,3-diclorofenil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona	(NP101)
(2,3-diclorofenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP120)
(1-naftil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP124)
(4-metoxibencil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP137)
(1-naftil)(3-(3-piperidinopropoxi)-6-cloro-1-indazolil)cetona	(NP145)
(2-benciloxifenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP148)
(1-naftil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona	(NP152)

En un tercer aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), como descrito anteriormente y al menos un excipiente, adyuvante y/o un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, se contempla que la composición farmacéutica contenga otro principio activo.

5

Las composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), sus isómeros, profármacos, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con los vehículos farmacéuticamente aceptables, constituyen un aspecto adicional de la presente invención. Se refiere a una
10 composición farmacéutica que comprende al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención. En adelante, dicha composición farmacéutica puede ser igualmente referida como “composición farmacéutica de la invención”.

15

El término “vehículo” se refiere a un diluyente, adyuvante o excipiente con el que se administra el principio activo. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Se emplean preferiblemente como vehículos agua o disoluciones acuosas de
20 solución salina y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para las disoluciones inyectables. Vehículos farmacéuticos adecuados se describen en “Remington’s Pharmaceutical Sciences” por E. W. Martin, 1995. Preferiblemente, los vehículos de la invención están aprobados por la agencia reguladora de un gobierno de estado o un gobierno federal, o están enumerados en la Farmacopea Estadounidense, en la
25 Farmacopea Europea u otra farmacopea reconocida en general para su uso en animales, y más particularmente en humanos.

20

25

30

La cantidad de compuesto de la invención, sus isómeros, profármacos, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, terapéuticamente eficaz que debe administrarse
(también referida en la presente descripción como cantidad terapéuticamente eficaz o efectiva), así como su dosificación para tratar un estado patológico con dichos compuestos, dependerá de numerosos factores, entre los que se encuentra la edad, el estado del paciente, la severidad de la enfermedad, la ruta y frecuencia de administración, el compuesto modulador a utilizar, etc.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser empleados solos o junto con otros fármacos para proporcionar una terapia combinada. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición farmacéutica, o ser proporcionados como una composición farmacéutica separada, para su administración al mismo tiempo o en un momento diferente. Ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (disoluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.

La presente invención se refiere además a los compuestos de fórmula (I) según se han definido previamente para la fabricación de un medicamento.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente o un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de un medicamento o composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades, donde los receptores cannabinoides CB1 y/o CB2, los enzimas colinérgicos AChE y/o BuChE, y/o el enzima BACE-1 están implicados, como por ejemplo pero sin limitarse a, las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple y las demencias, como por ejemplo pero sin limitarse a, la demencia con cuerpos de Lewy.

Los compuestos de fórmula general (I) son moduladores de los receptores cannabinoides CB1 y/o CB2, los enzimas colinérgicos AChE y/o BuChE, y/o el enzima BACE-1, por tanto dichos compuestos se pueden utilizar para el tratamiento y/o prevención de enfermedades en las que están implicadas dichos receptores y enzimas.

En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente, un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad donde los receptores cannabinoides CB1 y/o CB2 son relevantes.

En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente, un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad donde los enzimas colinérgicos AChE y/o BuChE son relevantes.

En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente, un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad el enzima BACE-1 es relevante.

En una realización más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente, un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad donde los receptores cannabinoides CB1 y/o CB2 y a los enzimas colinérgicos AChE y/o BuChE sean relevantes.

En una realización aún más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente, un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad donde los receptores cannabinoides CB1 y/o CB2, los enzimas colinérgicos AChE y/o BuChE y el enzima BACE-1 son relevantes.

En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente o un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple.

5 En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente o un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

10 En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente o un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM).

15 En una realización más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente o un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA).

20 En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente o un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una demencia.

25 En una realización más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente o un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la demencia con cuerpos de Lewy.

30 Según la presente descripción, el uso de un compuesto de la invención o de una composición farmacéutica para la fabricación de un medicamento o alternativamente su uso como medicamento, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad que se puede regular potencialmente mediante la modulación de los receptores cannabinoides CB1 y/o CB2, los

La ruta sintética descrita en el esquema 1 comprende diferentes etapas:

La primera consiste en la preparación de compuestos de fórmula general (II) a partir de los derivados de 1*H*-indazol-3-ol de fórmula general (III) donde R₁ y R₂ tienen la significación antes mencionada, por reacción con los correspondientes cloruros de ácido de fórmula general (IV) donde R₃ tiene la significación antes mencionada.

La segunda etapa consiste en la preparación de los derivados carbonílicos de 1-indazolilo de fórmula general (I) a partir de los derivados de fórmula general (II), por reacción con los correspondientes haluros de fórmula general (V), donde R₄, tiene la significación antes mencionada.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Efecto agonista de los derivados carbonílicos de 1-indazolilo. Se muestra el efecto agonista (expresado como % de inhibición de la contracción inducida eléctricamente en el conducto deferente de ratón) de los compuestos seleccionados. Todos ellos muestran actividad cannabinoide, en muchos casos similar o superior a la del compuesto de referencia WIN 55, 212-2.

Los compuestos de la presente invención que se recogen en la Figura 1 muestran una inhibición concentración-dependiente de la contracción inducida por estimulación eléctrica de las preparaciones, siendo este efecto bloqueado por la adición de los antagonistas CB₁ AM251 o CB₂ AM630 (Figura 2), lo que demuestra el efecto agonista cannabinoide de los derivados carbonílicos de 1-indazolilo.

Figura 2. Bloqueo del efecto agonista de los derivados carbonílicos de 1-indazolilo. Se muestra el bloqueo del efecto agonista de los derivados carbonílicos de 1-indazolilo seleccionados y del compuesto de referencia WIN 55, 212-2, inducido por los antagonistas CB₁ o CB₂, AM251 (10⁻⁶ M) y AM630 (10⁻⁶ M), respectivamente. Significación estadística: **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001: Efecto inhibitorio de la contracción de los compuestos seleccionados a la concentración de 8,1 x 10⁻⁶ M en presencia vs. ausencia de los antagonistas AM251 o AM630 (ANOVA de 2 vías, Bonferroni).

Figura 3. Efectos de NP137 y NP148 sobre viabilidad celular y actividad proliferativa.

(A) Para los ensayos de MTT se sembraron 200.000 células por pocillo, en triplicados en una placa de 96, en presencia de concentraciones crecientes (0-20 μM) de NP137 y NP148, durante 72 horas. (B) Los linfoblastos fueron cultivados a una densidad de 1×10^6 células $\times \text{mL}^{-1}$ en presencia y ausencia de 5 μM de NP133 y NP148. 72 horas después, se realizaron recuentos del número de células en el contador de células TC10TM de Bio-Rad Laboratories S.A. Los valores representados reflejan la media \pm SEM de varios experimentos diferentes llevados a cabo en 9 individuos control y 11 pacientes de EA. ††p < 0.01 significativamente diferente respecto a los linfoblastos de EA sin tratar.

10

En la Fig. 3B se muestra que la tasa proliferativa de linfoblastos de EA fue significativamente mayor que la de células controles de acuerdo con resultados previos (Munoz, U., *et al.*, *Neurobiol Aging* **2008**, 29, 1474-84) y que la administración de NP137 y NP148 a una concentración de 5 μM reduce efectivamente la tasa de proliferación celular en linfoblastos de pacientes controles sin afectar significativamente a los linfoblastos controles. El efecto antiproliferativo de los agonistas CB2 se acompaña del bloqueo de la sobreactivación de PI3K/Akt, y de la hiperfosforilación de la proteína pRb en linfoblastos de EA tras 72 horas de estimulación con suero (Fig. 3B)

20

Figura 4. Efectos de NP137 y NP148 sobre proliferación celular y estado de fosforilación de Akt y pRb

Los linfoblastos procedentes de individuos controles y EA se sembraron a una densidad inicial de 1×10^6 células mL^{-1} en medio RPMI con 10% de suero, en presencia de 5 μM NP137 o NP148 durante tres días. La proliferación se determinó por recuento de células en un contador automático y los niveles de proteínas se determinaron por Western blot. Los valores muestran la media \pm el error estándar de cuatro experimentos independientes tomados de líneas celulares de distintos individuos. *** $p < 0.011$ significativamente diferente de los valores de células controles; †, ††, $p < 0.05$, $p < 0.01$ significativamente diferente de los valores de linfoblastos de EA en ausencia de los agonistas CB2.

En definitiva, estos resultados muestran que los agonistas CB2 ensayados son capaces de revertir la respuesta anómala al suero de los linfoblastos de pacientes de enfermedad de Alzheimer. Con objeto de validar estos resultados obtenidos en células extraneurales de pacientes, se procedió a valorar el potencial neuroprotector de estos compuestos en cultivos primarios de neuronas corticales de rata tratados con el péptido β -amiloide. La Figura 4 recoge los resultados de estos experimentos. Puede observarse que ambos compuestos revierten la muerte celular inducida por el β -amiloide.

Figura 5 Efecto de la adición de NP137 y NP148 en la supervivencia de cultivos primarios de neuronas corticales.

Se incubaron un total de 30.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos con medio DMEM durante 72 horas en ausencia o presencia de 5 μM PGN 137 y PGN 148 durante 1 h antes de la administración de 5 μM β -amiloide. Se midió la reducción de MTT. Las columnas representan la media \pm error estándar de cinco experimentos por triplicado. *** $p > 0.001$ significativamente diferente de las células no tratadas. ††; ††† $p < 0.05$, 0.001 significativamente diferente de las células tratadas solamente con β -amiloide.

Figura 6. Efecto del derivado NP43 en la expresión de las enzimas iNOS y COX-2, y las citoquinas TNF-alfa e IL1b.

Los resultados obtenidos indican que el compuesto testado NP43 (PGN) posee actividad antiinflamatoria, de acuerdo a los descensos observados en la expresión de las enzimas iNOS y COX-2, así como de las citoquinas TNF-alfa e IL1b.

Figura 7. Efecto del derivado NP137 en modelo animal de enfermedad de Alzheimer (ratón macho Tg APP).

WT significa "wild type" y hace referencia a la utilización de ratones tipo silvestre; veh significa vehículo; APP significa "amyloid precursor protein" o proteína precursora de amiloide; Tg significa "transgenic mice" o ratón transgénico. En las gráficas, el eje de ordenadas indica el tiempo transcurrido en días mientras que el eje de las abscisas indica la latencia en segundos o lo que es lo mismo, el tiempo transcurrido desde el momento de la administración hasta que se inicia el efecto farmacológico.

10 EJEMPLOS Y MODO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

A continuación se ilustra la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto la efectividad de los compuestos de la invención.

15 EJEMPLO 1. Procedimiento general para la síntesis de derivados carbonílicos de 1-indazolilo.

A una suspensión de un derivado carbonílico de 1-indazolilo en K_2CO_3 y 2-butanona, se le adiciona el haluro correspondiente y KI en cantidades catalíticas. La mezcla se lleva a reflujo y, una vez terminada la reacción, se deja enfriar y se evapora el disolvente a vacío. El crudo de reacción se disuelve en cloroformo y se extrae con agua. La fase orgánica se lleva a sequedad y se purifica en cada caso. Las condiciones de reacción y purificación se describen para cada compuesto de manera individual.

25 Preparación y obtención de (2,3-diclorofenil)(3-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)-1-indazolil)cetona (NP43).

Se realiza a partir de 154 mg (0,50 mmol) de (2,3-diclorofenil)(3-hidroxi-1-indazolil)cetona, 86 mg (0,51 mmol) de hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)pirrolidina, 135,4 mg (0,98 mmol) de K_2CO_3 , KI en cantidades catalíticas y 25 mL de 2-butanona. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna con la mezcla de disolventes agua: metanol (50:1). Tiempo de reacción: 16 h. Rendimiento: 173 mg (86%). Aceite.

1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 8,50 (d, 1H, 4-H); 7,71 (d, 1H, 7-H); 7,63 (t, 1H, 5-H); 7,57 (dd, 1H, Ar); 7,40 (m, 2H, Ar); 7,31 (t, 1H, 6-H); 4,38 (t, 2H, 1''-H); 2,88 (t, 2H, 2''-H); 2,56 (s, 4H, 4-H''); 1,78 (m, 4H, 5-H'). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ : 165,3 (C-1'); 160,3 (C-3); 140,6 (C-7a); 137,5 (C, Ar); 133,3 (C, Ar); 131,4 (C, Ar); 130,6 (C-5); 127,2 (C-6); 127,0 (C, Ar); 125,0 (C, Ar); 120,1

(C-7); 118,5 (C-3a); 116,0 (C-4); 68,5 (C-1''); 54,7 (C-4''); 54,3 (C-2''); 23,5 (C-5''). **HPLC-MS (ES+)**: acetonitrilo / agua 10/90, tg: 7 min., tr: 2,93, [M+H]⁺ = 404,10.

EJEMPLO 2. Preparación y obtención de (2,3-diclorofenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona (NP120)

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se realiza a partir de 250 mg (0,81 mmol) de (2,3-diclorofenil)(3-hidroxi-1-indazolil)cetona, 188 mg (0,98 mmol) de hidrocloreto de 1-(3-cloropropil)piperidina, 224 mg (1,62 mmol) de K₂CO₃, KI en cantidades catalíticas y 50 mL de 2-butanona. El crudo de reacción se disuelve en diclorometano y, al adicionar una
10 pequeña cantidad de hexano, precipita el producto final puro que se recupera por filtración. Tiempo de reacción: 72 h. Rendimiento: 184 mg (52%).

P.F. = 85-88 °C. **¹H-RMN** (CDCl₃) δ: 8,51 (d, 1H, 4-H); 7,70 (d, 1H, 7-H); 7,63 (d, 1H, 5-H); 7,58 (dd, 1H, Ar); 7,40 (m, 2H, Ar); 7,31 (t, 1H, 6-H); 4,27 (t, 2H, 1''-H); 2,42 (m, 6H, 3''-H, 5''-H); 1,98 (m, 2H, 2''-H); 1,58 (m, 4H, 6''-H); 1,44 (m, 2H, 7''-H). **¹³C-RMN** (CDCl₃) δ: 164,2
15 (C-1'); 159,4 (C-3); 139,6 (C-7a); 136,5 (C, Ar); 132,2 (C, Ar); 130,4 (C, Ar); 129,5 (C-5); 129,0 (C, Ar); 126,2 (C, Ar); 126,1 (C, Ar); 123,9 (C-6); 118,9 (C-7); 117,6 (C-3a); 115 (C-4); 67,3 (C-1''); 54,8 (C-2''); 53,51 (C-5''); 25,2 (C-3''); 24,8 (C-5''); 23,3 (C-6''). **HPLC-MS (ES+)**: acetonitrilo / agua 15/85, tg: 7 min., tr: 3,28, [M+H]⁺ = 433.05.

EJEMPLO 3. Preparación y obtención de (1-naftil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona (NP124)

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se realiza a partir de 250 mg (0,87 mmol) de (3-hidroxi-1-indazolil)(1-naftil)cetona, 213 mg (1,04 mmol) de hidrocloreto de 1-(3-cloropropil)piperidina, 240 mg (1,74 mmol) de K₂CO₃, KI en cantidades catalíticas y 50 mL de 2-butanona. El crudo de reacción se purifica por cromatografía flash con la mezcla de disolventes diclorometano: metanol (96:4). Tiempo de reacción: 72 h. Rendimiento: 161 mg (47%).

P.F. = 83-86 °C. **¹H-RMN** (CDCl₃) δ: 8,55 (d, 1H, 4-H); 7,95 (m, 3H, Ar); 7,77 (dd, 1H, Ar); 7,69 (d, 1H, 7-H); 7,64 (t, 1H, 5-H); 7,57 (t, 1H, Ar); 7,49 (m, 2H, Ar); 7,40 (t, 1H, 6-H); 4,16
30 (t, 2H, 1''-H); 2,35 (m, 6H, 3''-H, 5''-H); 1,89 (t, 2H, 2''-H); 1,55 (m, 4H, 6''-H); 1,41 (m, 2H, 6''-H). **¹³C-RMN** (CDCl₃) δ: 168,8 (C-1'); 160,2 (C-3); 141,6 (C-7a); 133,8 (C, Ar); 133,0 (C, Ar); 131,2 (C, Ar); 130,8 (C, Ar); 128,7 (C-5); 127,9 (C, Ar); 127,2 (C, Ar); 126,5 (C, Ar); 126,0 (C, Ar); 125,0 (C, Ar); 124,8 (C-6); 120,3 (C-7); 118,7 (C-3a); 116,6 (C-4); 68,4 (C-1'');

56,1 (C-3''), 54,9 (C-5''); 26,5 (C-2''); 26,1 (C-6''); 24,7 (C-7''). **HPLC-MS (ES+)**: acetonitrilo / agua 15/85, tg: 8 min., tr: 3,21, [M+H] = 415.

EJEMPLO 4. Preparación y obtención de (4-metoxibenzil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona (NP137)

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se realiza a partir de 972,0 mg (3,44 mmol) de (3-hidroxi-1-indazolil)(4-metoxibencil)cetona, 818,5 (4,13 mmol) de hidrocloreto de 1-(3-cloropropil)piperidina, 1420,4 mg (10,32 mmol) de K₂CO₃, KI en cantidades catalíticas y 60 mL de 2-butanona. El crudo de reacción se purifica por cromatografía flash con la mezcla de disolventes diclorometano: metanol (75:25). Tiempo de reacción: 24h. Rendimiento: 148,0 mg (11 %).

P.F. = 67-69 °C. **¹H-RMN** (CDCl₃) δ: 8,33 (d, 1H, 4-H); 7,62 (d, 1H, 7-H); 7,52 (td, 1H, 5-H); 7,30 (m, 2H, 6-H, Ar); 6,86 (d, 1H, Ar); 4,54 (t, 2H, 1''-H); 4,30 (s, 2H, H-2'); 3,78 (OCH₃); 2,58 (m, 6H, 3''-H, 5''-H); 2,20 (m, 2H, 2''-H); 1,70 (m, 4H, H6''); 1,49 (m, 2H, 7''-H). **¹³C-RMN** (CDCl₃) δ: 169,8 (C-1'); 158,2 (C-3); 157,6 (C, Ar); 139,7 (C-7a); 129,7 (C, Ar); 129,3 (C-5); 125,5 (C, Ar); 123,1 (C-6); 118,6 (C-7); 116,8 (C-3a); 114,9 (C-4); 113,0 (C, Ar); 66,8 (C-1''); 54,7 (C-3''); 54,3 (C-2'); 53,4 (C-5''); 39,8 (OCH₃); 24,9 (C-2''); 24,3 (C-6''); 23,0 (C-7''). **HPLC-MS (ES+)**: acetonitrilo / agua 15/85, tg: 8 min., tr: 3,06, [M+H] = 409.

EJEMPLO 5. Preparación y obtención de (1-naftil)(3-(3-piperidinopropoxi)-6-cloro-1-indazolil)cetona (NP145)

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se realiza a partir de 100 mg (0,31 mmol) de (6-cloro-3-hidroxi-1-indazolil)(1-naftil)cetona, 76 mg (0,37 mmol) de hidrocloreto de 1-(3-cloropropil)piperidina, 128 mg (0,93 mmol) de K₂CO₃, KI en cantidades catalíticas y 40 mL de 2-butanona. El crudo de reacción se purifica por cromatografía flash con la mezcla de disolventes diclorometano: metanol (40:60). Tiempo de reacción: 20h. Rendimiento: 59,1 mg (43%). Aceite.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,52 (s, 1H, 4-H); 7,84 (d, 2H, Ar); 7,75 (m, 1H, Ar); 7,65 (d, 1H, Ar); 7,40 (m, 4H, 7-H, Ar); 7,21 (dd, 1H, 5-H); 4,20 (t, 2H, 1''-H); 2,19 (m, 6H, 3''-H, 5''-H); 1,73 (m, 2H, 2''-H); 1,40 (m, 4H, H6''); 1,27 (7''-H). **¹³C-RMN** (CDCl₃) δ: 168,7 (C-1'); 159,7 (C-3); 141,9 (C-7a); 137,2 (C, Ar); 133,8 (C, Ar); 132,4 (C, Ar); 131,4 (C, Ar); 131,1 (C, Ar); 128,8 (C-5); 128,2 (C, Ar); 127,4 (C, Ar); 126,6 (C, Ar); 125,8 (C, Ar); 122,4,8 (C-6); 121,1 (C-7); 117,2 (C-3a); 116,8 (C-4); 68,7 (C-1''); 56,1 (C-3''); 54,9 (C-5''); 26,6 (C-2''); 26,3 (C-6''); 24,8 (C-7''). **HPLC-MS (ES+)**: acetonitrilo / agua 15/85, tg: 8 min., tr: 3,51, [M+H] = 448,27.

EJEMPLO 6. Preparación y obtención de (2-benziloxifenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona (NP148)

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se realiza a partir de 200 mg (0,58 mmol) de (2-benciloxifenil)(3-hidroxi-1-indazolil)cetona, 285 mg (1,40 mmol) de hidrocloreuro de 1-(3-cloropropil)-piperidina, 241 mg (1,74 mmol) de K₂CO₃, KI en cantidades catalíticas y 60 mL de 2-butanona. El crudo de reacción se purifica por cromatografía flash con la mezcla de disolventes diclorometano: metanol (80:20). Tiempo de reacción: 48h. Rendimiento: 34 mg (12%). Aceite.

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,45 (sa, 1H, 4-H); 7,67 (dd, 1H, 7-H); 7,59 (t, 1H, 5-H); 7,50 (dd, 1H, Ar); 7,42 (td, 1H; Ar); 7,36 (t, 1H, 6-H); 7,17 (m, 5H, Ar); 7,06 (t, 1H, Ar); 7,00 (d, 1H, Ar); 5,11 (s, 2H, CH₂); 4,26 (t, 2H, 1''-H); 2,52 (m, 6H, 3''-H, 5''-H); 2,06 (m, 2H, 2''-H); 1,68 (s, 4H, 6''-H); 1,47 (s, 2H, 7''-H). ¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 170,4 (C-1'); 154,9 (C-3); 139,9 (C-7a); 135,8 (C, Ar); 130,5 (C, Ar); 129,2 (C, Ar); 128,2 (C, Ar); 127,3 (C, Ar); 126,5 (C, Ar); 125,3 (C, Ar); 124,9 (C, Ar); 123,3 (C-6); 119,6 (C, Ar); 118,6 (C-7); 114,9 (C-3a); 111,8 (C-4); 98,6 (C, Ar); 69,2 (CH₂); 66,5 (C-1''); 54,6 (C-3''); 53,2 (C-5''). **HPLC-MS (ES+)**: acetonitrilo / agua 15/85, tg: 9 min., tr: 3,32, [M+H] = 470,29.

15

EJEMPLO 7. Preparación y obtención de (1-naftil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona (NP152)

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se realiza a partir de 250 mg (0,87 mmol) de (3-hidroxi-1-indazolil)(1-naftil)cetona, 195,5 mg (1,04 mmol) de hidrocloreuro de 1-(3-cloroetil)piperidina, 361 mg (2,61 mmol) de K₂CO₃, KI en cantidades catalíticas y 60 mL de 2-butanona. El crudo de reacción se purifica por cromatografía flash con la mezcla de disolventes diclorometano: metanol (98:2). Tiempo de reacción: 24h. Rendimiento: 124 mg (36%). Aceite.

25

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,58 (sa, 1H, 4-H); 7,99 (d, 1H, Ar); 7,90 (t, 2H, Ar); 7,70 (m, 3H, 5-H, 7-H, Ar); 7,50 (m, 4H, 6-H, Ar); 4,41 (t, 2H, 1''-H); 2,81 (m, 2H, 2''-H); 2,51 (s, 4H, 4''-H); 1,67 (s, 4H, 5''-H); 1,45 (s, 2H, 6''-H). ¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 167,4 (C-1'); 158,1 (C-3); 140,2 (C-7a); 132,2 (C, Ar); 131,7 (C, Ar); 129,5 (C, Ar); 127,3 (C-5); 126,3 (C-5); 125,8 (C, Ar); 125,1 (C, Ar); 124,5 (C, Ar); 123,8 (C, Ar); 123,6 (C, Ar); 118,9 (C-7); 116,8 (C-3a); 115,2 (C-4); 64,5 (C-1''); 55,0 (C-2''); 53,2 (C-4''); 23,4 (C-5''); 22,1 (C-6''). **HPLC-MS (ES+)**: acetonitrilo / agua 15/85, tg: 9 min., tr: 3,07, [M+H] = 400,31.

30

EJEMPLO 8. Preparación y obtención de (2,3-diclorobenzil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona (NP101)

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se realiza a partir de 150 mg (0,49 mmol) de (2,3-diclorofenil)(3-hidroxi-1-indazolil)cetona, 91,75 mg (0,49 mmol) de hidrocloreuro de 1-(2-cloroetil)piperidina, 135,4 mg (0,98 mmol) de K₂CO₃, KI en cantidades catalíticas y 50 mL de 2-butanona. El crudo de reacción se purifica por cromatografía flash con la mezcla de disolventes agua: metanol (30:70). Tiempo de reacción: 48 h. Rendimiento: 36,2 mg (18%).

P.F. = 118-121 °C. **¹H-RMN** (CDCl₃) δ: 8,51 (d, 1H, 4-H); 7,69 (d, 1H, 7-H); 7,63 (t, 1H, 5-H); 7,57 (dd, 1H, Ar); 7,40 (td, 2H, Ar); 7,31 (td, 1H, 6-H); 4,37 (t, 2H, 1''-H); 2,75 (t, 2H, 2''-H); 2,43 (m, 4H, 4''-H); 1,55 (m, 4H, 5''-H); 1,44 (m, 2H, 6''-H). **¹³C-RMN** (CDCl₃) δ: 164,3 (C-1'); 159,2 (C-3); 139,6 (C-7a); 136,5 (C, Ar); 132,2 (C, Ar); 130,4 (C, Ar); 129,5 (C, Ar); 129,0 (C, Ar); 126,0 (C-5); 124,0 (C-6); 139,6 (C-7a); 119,0 (C-7); 117,5 (C-3a); 114,9 (C-4); 66,2 (C-1''); 56,0 (C-2''); 53,8 (C-4''); 24,8 (C-5''); 23,1 (C-6''). **HPLC-MS (ES⁺)**: acetonitrilo / agua 15/85, tg: 8 min., tr: 3,10, [M+H]⁺ = 418

EJEMPLO 9. Preparación y obtención de (2-benciloxifenil)(3-(2-piperidinopropoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona (NP183)

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se realiza a partir de 3,30 g (8,48 mmol) de (2,3-diclorofenil)(5-nitro-1-indazolil)cetona, 60 ml de 2-butanona, 2,10 g de K₂CO₃ molido, 1,40 g (8,50 mmol) de KI y 1,90 g (9,50 mmol) de 1-(2-cloropropil)piperidina. Tiempo de reacción: 72 h. Rendimiento: 1,18 g (27 %).

P.F. = 110,5 °C. **¹H-RMN**: (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,44-8,22 (m, 3H, 4-H, 6-H, 7-H); 8,22-7,04 (m, 9H, Ar); 4,39 (t, 2H, 1'-H); 2,64 (t, 2H, 3'-H); 1,62 (m, 2H, 2'-H); 2,41-1,20 (m, 10H, Pip). **HPLC-MS (ES⁺)**: MeCN/H₂O 10:90, tr: 2,97, [M+H]⁺ = 514.

EJEMPLO 10. Procedimiento general para la síntesis de los derivados carbonílicos de 5-amino-1-indazolilo.

25 A una solución del derivado carbonílico de 5-nitroindazol en etanol, se le adiciona el SnCl₂ en exceso. La mezcla se calienta a 90 °C y, una vez terminada la reacción, se deja enfriar y la mezcla de reacción se filtra en celita, se evapora el disolvente a vacío y el crudo de reacción se purifica por cromatografía flash con la mezcla de disolventes agua: metanol (40:60).

Preparación y obtención de (2-benciloxifenil)(3-(2-piperidinoetoxi)-5-amino-1-indazolil)cetona (NP192)

A partir de 62,9 mg (0,13 mmol) de (2-benciloxifenil)(3-(2-piperidinoetoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona, 30 ml de etanol y 380,0 mg (2,0 mmol) de SnCl₂. Tiempo de reacción: 7 h.

5 Rendimiento: 19,6 mg (31 %). Aceite.

¹H-RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,21 (d, 1H, 7-H); 8,09-7,06 (m, 9H, R₁); 7,37 (dd, 1H, 6-H); 7,31 (d, 1H, 4-H); 5,16 (s, 2H, O-CH₂); 4,73 (t, 2H, 1'-H); 4,73-3,41 (m, 2H, NH₂); 3,41-2,16 (m, 2H, 2'-H); 2,50-1,25 (m, 10H, Pip). **HPLC-MS (ES⁺)**: MeCN/H₂O 10:90, tr: 2.77, [M+H]⁺ = 471.

10

EJEMPLO 11. Preparación y obtención de (2-benciloxifenil)(3-(2-piperidinopropoxi)-5-amino-1-indazolil)cetona (NP194)

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 10, a partir de 920 mg (1,8 mmol) de (2-benciloxifenil)(3-(2-piperidinopropoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona, 70 ml de etanol y 5,17 g (26,5 mmol) de SnCl₂. Tiempo de reacción: 7 h. Rendimiento: 346 mg (40%). Aceite.

15

¹H-RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,29 (d, 1H, 7-H); 7,81-7,03 (m, 9H, R₁); 6,98 (dd, 1H, 6-H); 6,82 (d, 1H, 4-H); 5,11 (s, 2H, O-CH₂); 4,38 (t, 2H, 1'-H); 4,24 (m, 2H, NH₂); 2,80 (dt, 2H, 3'-H); 1,82 (q, 2H, 2'-H); 2,50-1,43 (m, 10H, Pip). **HPLC-MS (ES⁺)**: MeCN/H₂O 10:90, tr: 2,83, [M+H]⁺ = 485.

20

EJEMPLO 12. Preparación y obtención de (1-naftil)(3-(2-piperidinopropoxi)-5-amino-1-indazolil)cetona (NP195)

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 10, a partir de 112,5 mg (0,25 mmol) de (1-naftil)(3-(2-piperidinopropoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona, 20 ml de etanol y 190 mg (1,00 mmol) de SnCl₂. Tiempo de reacción: 28 h. Rendimiento: 20,5 mg (20 %). Aceite.

25

¹H-RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,36 (d, 1H, 7-H); 6,99 (dd, 1H, 6-H); 6,89 (d, 1H, 4-H); 7,98-7,46 (m, 7H, Ar); 4,11 (t, 2H, 1'-H); 3,83 (s, 2H, NH₂); 2,29 (m, 2H, 3'-H); 1,84 (m, 2H, 2'-H); 2,29-1,41 (m, 10H, Pip). **HPLC-MS (ES⁺)**: MeCN/H₂O 10:90, tr: 3,15, [M+H]⁺ = 429.

EJEMPLO 13. Procedimiento general para la síntesis de derivados carbonílicos de 3-hidroxi-1-indazolilo.

A una disolución de 1H-indazol-3-ol en piridina a 0°C se le adiciona poco a poco el cloruro de ácido correspondiente. La reacción se mantiene con agitación y dejando que temple lentamente. Una vez terminada, se vierte sobre agua y se acidifica con ácido acético. Se

deja que precipite durante una noche y se filtra para recuperar el sólido. Éste se lava con agua y se deja secar al aire.

Preparación y obtención de (3-hidroxi-1-indazolil)(2-benziloxifenil)cetona

- 5 Se realiza a partir de 1,00 g (7,45 mmol) de 1*H*-indazol-3-ol, 2,28 g (8,95 mmol) de cloruro de 2-benciloxibenzoilo y 20 mL de piridina. Una vez ha finalizado la reacción, se adiciona agua abundante y ácido acético. El aceite que se forma se decanta y se disuelve en cloruro de metileno. Se van añadiendo pequeñas cantidades de metanol, observando la precipitación del producto puro. Tiempo de reacción: 24 horas. Rendimiento: 0,57 g (22%).
- 10 **P.F.** = 82-87 °C. **¹H-NMR** (CDCl₃) δ: 10,60 (sa, 1H, OH); 8,15 (dd, 1H, 4-H); 7,08 (t, 1H, 6-H). **¹³C-NMR** (CDCl₃) δ: 162,0 (C-1'); 158,2 (C-3); 140,5 (C-7a); 117,8 (C-3a); 112,8 (C-4). **HPLC-MS (ES⁺)**: MeCN / H₂O 15:85, tr: 5,27, [M+H]⁺ = 345,22.

15 EJEMPLO 14. Preparación y obtención de (2,3-diclorobenzil)(3-hidroxi-1-indazolil)cetona

- Seguendo el procedimiento del ejemplo 13, se realiza a partir de 255 mg (1,90 mmol) de 1*H*-indazol-3-ol, 370 mg (1,77 mmol) de cloruro de 2,3-diclorobenzoilo y 10 mL de piridina. Tiempo de reacción: 16 h. Rendimiento: 422 mg (78%).
- 20 **P.F.** = 112-115 °C. **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO-d⁶) δ: 12,97 (s, 1H, OH); 8,38 (d, 1H, 4-H); 7,99 (d, 1H, 7-H); 7,63 (m, 3H, 7,45, 5-H, 6-H, Ar); 7,17 (t, 1H, Ar). **¹³C-RMN** (300 MHz, DMSO-d⁶) δ: 164,6 (N1-CO); 160,1 (C-3); 128,7 (C-5); 125,2 (C-6); 112,8 (C-3a); 110,9 (C-4); 141,3 (C, Ar); 134,5 (C, Ar); 131,8 (C, Ar) 130,2 (C, Ar); 127,1 (C, Ar); 119,0 (C, Ar). **HPLC-MS (ES⁺)**: acetonitrilo / agua 10/90, tg: 6 min., tr: 4,78, [M+H]⁺ = 307,2.

25 EJEMPLO 15. Preparación y obtención de (1-naftil)(3-hidroxi-1-indazolil)cetona

- Seguendo el procedimiento del ejemplo 13, se realiza a partir de 301 mg (2,25 mmol) de 1*H*-indazol-3-ol, 428 mg (2,25 mmol) de cloruro de 2-naftoilo y 15 mL de piridina. Tiempo de reacción: 16 h. Rendimiento: 395 mg (61%).
- 30 **P.F.** = 121-124 °C. **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO-d⁶) δ: 12,16 (s, 1H, OH); 8,56 (s, 1H, Ar); 8,43 (d, 1H, 4-H); 8,04 (m, 4H, Ar); 7,83 (d, 1H, 7-H); 7,65 (m, 3H, 5-H, Ar); 7,45 (t, 1H, 6-H). **¹³C-RMN** (300 MHz, DMSO-d⁶) δ: 166,8 (N1-CO); 158,8 (C-3); 140,6 (C-7a); 128,0 (C-5); 124,6 (C-6); 120,4 (C-7); 117,9 (C-3a); 115,6 (C-4); 134,0 (C, Ar); 131,7 (C, Ar); 131,3 (C, Ar) 130,8 (C, Ar); 130,4 (C, Ar); 129,0 (C, Ar); 127,6 (C, Ar); 127,2 (C, Ar); 126,8 (C, Ar); 126,3 (C, Ar). **HPLC-MS (ES⁺)**: acetonitrilo / agua 10/90, tg: 8 min., tr: 5,08, [M+H]⁺ = 289,2.

EJEMPLO 16. Preparación y obtención de (3-hidroxi-1-indazolil) (4-metoxifenil)cetona

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 13, se realiza a partir de 1,00 g (7,45 mmol) de 1*H*-indazol-3-ol, 1,57 g (8,94 mmol) de cloruro de 4-metoxibenzoilo y 20 mL de piridina a una temperatura de -78°C. Tiempo de reacción: 5 horas. Rendimiento: 1,96 g (98%).

- 5 **P.F.** = 134 – 138 °C. **¹H-NMR** (CDCl₃) δ: 10,0 (sa, 1H, OH); 7,59 (d, 1H, 4-H); 7,40 (m, 1H, 7-H); 7,38 (m, 1H, 5-H), 7,16 (tt, 1H, 6-H). **¹³C-NMR** (CDCl₃) δ: 164,3 (C-1'); 150,2 (C-3); 142,2 (C-7a); 128,1 (C-5); 121,7 (C-6); 120,2 (C-7); 114,8 (C-3a); 110,8 (C-4).

10 **EJEMPLO 17. Preparación y obtención de (6-cloro-3-hidroxi-1-indazolil) (1-naftil)cetona**

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 13, se realiza a partir de 200 mg (1,19 mmol) de 6-cloro-1*H*-indazol-3-ol, 460 mg (2,37 mmol) de cloruro de 1-naftoilo y 10 mL de piridina. Tiempo de reacción: 24 horas. Rendimiento: 210 mg (55%).

- 15 **P.F.** = 173-178 °C. **¹H-NMR** (CDCl₃) δ: 12,24 (s, 1H, OH); 8,60 (dd, 1H, 4-H); 8,13 (dd, 1H, 7-H); 7,68 (t, 1H, 5-H). **¹³C-NMR** (CDCl₃) δ: 164,2 (C-3); 142,0 (C-7a); 132,2 (C-5); 121,9 (C-6); 121,5 (C-7); 112,7 (C-3a); 110,8 (C-4).

EJEMPLO 18. Efecto cannabinoide

- 20 La caracterización de la actividad cannabinoide de los nuevos compuestos descritos en la presente invención se llevó a cabo analizando su actividad en tejidos aislados clásicamente utilizados para evaluar agonistas y antagonistas cannabinoides. Se utilizó para los ensayos en tejidos aislados el conducto deferente de ratón (Gonzalez-Naranjo, P., *et al.*, *Eur J Med Chem* **2014**, 73, 56-72). Los agonistas cannabinoides, estimulando estos receptores, reducen la fuerza de las contracciones inducidas por estimulación eléctrica. Los
- 25 antagonistas cannabinoides son capaces de bloquear de forma selectiva este efecto (el efecto agonista de los nuevos compuestos se ha evaluado realizando curvas concentración-respuesta no acumulativas de los mismos (10⁻⁷–2x10⁻⁵ M)). El efecto se ha comparado con el del agonista cannabinoide sintético no selectivo CB₁/CB₂ WIN 55,212-2.

- 30 Para los compuestos que presentaron un perfil agonista interesante, se ha ensayado si su efecto es bloqueado por los antagonistas selectivos CB₁ (AM251) o CB₂ (AM630).

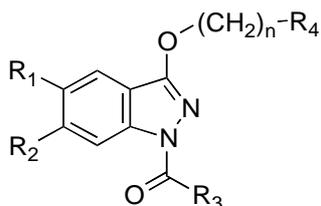
En la Figura 1 se muestra el efecto agonista (expresado como % de inhibición de la contracción inducida eléctricamente en el conducto deferente de ratón) de los compuestos

más interesantes Todos ellos muestran actividad cannabinoide, en muchos casos similar o superior a la del compuesto de referencia WIN 55, 212-2.

EJEMPLO 19. Efecto colinérgico

- 5 Para la determinación de la acción de los derivados de los compuestos como inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) (Sigma Chemical Co., human recombinant), butirilcolinesterasa (BuChE) (Sigma Chemical Co., suero humano) se ha seguido el método de Ellman (Ellman, G.L., *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* **1961**, 7, 88-95). La solución de ensayo consiste en 0,1 M buffer de fosfato sódico, pH 8, 400 μ M ácido 5,5'-ditiobis -2-nitrobenzoico (DTNB), 0,05
- 10 unidades/ml AChE o 0,024 U/ml BuChE, y 800 μ M yoduro de acetilcolina ó 500 μ M butirilcolina como sustratos de AChE y BuChE, respectivamente. Los compuestos a ensayar se añaden a la solución de ensayo antes del enzima, una vez añadido el enzima se preincuba durante un periodo de 5 minutos a 30°C y por último se añade el sustrato. Los cambios de absorbancia a 412 nm se miden durante 5 minutos en un espectrofotómetro
- 15 UV/Vis, Multiskan Spectrum. La actividad enzimática a cada concentración de compuesto se expresa como porcentaje de actividad con respecto al control en ausencia de compuesto. La IC_{50} , se define como la concentración de compuesto que inhibe la actividad enzimática un 50% con respecto al control de enzima sin tratar.
- 20 En la tabla 1 se presentan, como ejemplos, los datos de la IC_{50} de algunos de los derivados de los derivados carbonílicos de 1-indazolilo. Como demuestran los datos de IC_{50} que se recogen en la tabla1, los derivados de la presente invención inhiben a las enzimas acetilcolinesterasa o butirilcolinesterasa. Hay que destacar que todos los derivados inhiben a la butirilcolinesterasa, algunos de ellos en el orden nanomolar con una clara selectividad
- 25 frente a la otra enzima.

Tabla 1. Datos de IC_{50} de derivados carbonílicos de indazolilo.



30

	n	R ₁ /R ₂	R ₄	R ₃	IC ₅₀ hAChE (μM)	IC ₅₀ hBuChE (μM)
Donepezil					(1,0 ± 0,2)·10 ⁻²	2,50 ± 0,07 ^a
Rivastigmina					48 ^b	54 ^b
NP43	2	H	pirrolidinil	2,3-diclorofenil	>10	0,23 ± 0,02
NP79	2	5-NO ₂	pirrolidinil	2,3-diclorofenil	>10 (45%) _c	6,1 ± 0,6
NP83	2	H	pirrolidinil	2-tienil	12,1 ± 0,7	6,6 ± 0,6
NP104	2	H	pirrolidinil	2-clorofenil	9,7 ± 0,8	1,3 ± 0,5
NP152	2	H	piperidino	1-naftil	>10 (37%) _c	(0,26 ± 0,07)·10 ⁻³
NP40	2	5-NO ₂	piperidino	1-naftil	>10 (37%) _c	0,57 ± 0,05
NP73	2	H	piperidino	2-naftil	>10 (43%) _c	4,0 ± 0,3
NP94	2	H	piperidino	4-cloro-3-piridil	13 ± 1	14,7 ± 0,9
NP93	2	H	piperidino	adamantil	8 ± 1	2 ± 1
NP91	2	H	piperidino	2,4,6-trimetilfenil	11,6 ± 0,7	0,29 ± 0,03
NP101	2	H	piperidino	2,3-diclorofenil	10,5 ± 0,5	0,6 ± 0,3
NP111	2	H	piperidino	2,3,6-trifluorofenil	9,4 ± 0,6	9,4 ± 0,3
NP119	2	H	piperidino	2,6-diclorofenil	>10 (25%) _c	0,010 ± 0,008
NP76	2	H	dimetilamino	1-naftil	>10 (39%) _c	2,00 ± 0,2
NP108	2	H	dimetilamino	3-fluorofenil	>10 (47%) _c	>10 (44%) ^c
NP117	2	H	diisopropilamino	4-metoxifenil	8 ± 1	3,7 ± 0,4
NP100	2	H	morfolino	1-naftil	12 ± 1	5,1 ± 0,3
NP123	3	H	dimetilamino	4-bifenilil	>10	8,7 ± 0,3

NP154	3	H	pirrolidinil	1-naftil	>10 (35%) c	(0,15 ± 0,03)·10 ⁻³
NP120	3	H	piperidino	2,3-diclorofenil	17 ± 2	0,080 ± 0,003
NP124	3	H	piperidino	1-naftil	>10 (43%) c	(0,07 ± 0,01)·10 ⁻³
NP127	3	H	piperidino	2-clorofenil	9,7 ± 0,3	0,07 ± 0,01
NP128	3	H	piperidino	2,4,6-trimetilfenil	>10	0,58 ± 0,06
NP129	3	H	piperidino	3-cloro-2- fluorofenil	>10 (48%) c	0,80 ± 0,04
NP148	3	H	piperidino	2-benciloxifenil	>10 (31%) c	(3 ± 1)·10 ⁻³
NP153	3	H	piperidino	2-naftil	>10 (33%) c	2,1 ± 0,3
NP137	3	H	piperidino	4-metoxibencilo	>10 (43%) c	>10 (42%) ^c
NP145	3	6-Cl	piperidino	1-naftil	>10 (41%) c	(6 ± 1)·10 ⁻³
NP174	3	H	piperidino	4-bifenilil	>10 (38%) c	2,5 ± 0,9
NP196	2	6-Cl	piperidino	1-naftil	>10 (33%) c	0,05±0,008
NP197	3	5-Cl	piperidino	2-benciloxifenil	>10 (34%) c	0,81±0,06
NP183	3	5- NO ₂	piperidino	2-benciloxifenil	>10	0.3 ± 0.3
NP192	2	NH ₂	piperidino	2-benciloxifenil	>10	0.08 ± 0.01
NP195	3	NH ₂	piperidino	1-naftilo	>10	0,28 ·10 ⁻³ ± 0,03

^a IC₅₀ experimental en BuChE de suero equino; ^b Referencia Gonzalez-Naranjo, P., Campillo, N. E., Perez, C. and Paez, J. A. (2013). "Multitarget cannabinoids as novel strategy for Alzheimer disease." *Curr Alzheimer Res* 10(3): 229-39; ^c Porcentaje de inhibición a 10 µM;

5

EJEMPLO 20. Ensayo enzimático de BACE-1.

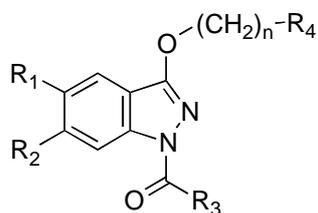
La capacidad de inhibición de los compuestos estudiados en BACE-1 se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo del fabricante disponible de Invitrogen (<http://tools.invitrogen.com/content/sfs/manuals/L0724.pdf>).

5

Brevemente, el ensayo *in vitro* de BACE1 se realizó usando el procedimiento de Transferencia resonante de la energía de fluorescencia (*FRET*). Se utilizó un sustrato de péptido basado en APP-(rodamina-EVNLDAEFK- quencher, Km de 20 mM) que lleva la mutación Swedish y que contiene una rodamina como donante de fluorescencia y un
10 aceptor de la extinción en cada extremo. El sustrato intacto es débilmente fluorescente y se convierte en altamente fluorescente tras la ruptura enzimática. Los ensayos se llevaron a cabo en 50 mM de tampón de acetato de sodio, pH 4,5, en una concentración final de enzima (1 U / ml). Inhibidor se ensaya a una concentración de 10 μM. La mezcla se incubó durante 60 min a 25 ° C bajo condiciones de oscuridad y luego se detuvo añadiendo 2,5 M
15 de acetato de sodio. Se midió la fluorescencia con un lector de microplacas FLUOstar Optima (BMG Labtechnologies GmbH, Offenburg, Alemania) a 545 nm de excitación y 585 nm emission. El ensayo ha sido validado por el fabricante.

En la Tabla 2, se muestran los resultados obtenidos para algunos de los derivados carbonílicos de 1-indazolilo que se recogen en la presente invención. Como se demuestra a
20 partir de los datos de IC50 obtenidos los compuestos recogidos de la tabla 2 inhiben a la enzima BACE-1 en el orden micromolar.

Tabla 2. Resultados del ensayo de inhibición en BACE-1 de los derivados carbonílicos de indazolilo seleccionados.



	n	R ₁ /R ₂	R ₄	R ₃	BACE (% a 10 μM)
NP43	2	H	pirrolidinil	2,3-diclorofenil	32,6 ± 0,1
NP73	2	H	piperidino	2-naftil	50 ± 5

NP89	2	H	diisopropilamino	4-bifenilil	61,0 ± 0,9
NP119	2	H	piperidino	2,6-diclorofenil	34 ± 1
NP120	3	H	piperidino	2,3-diclorofenil	45,1 ± 0,9
NP123	3	H	dimetilamino	4-bifenilil	57 ± 2
NP124	3	H	piperidino	1-naftil	42 ± 2
NP128	3	H	piperidino	2,4,6-trimetilfenil	45 ± 4
NP129	3	H	piperidino	3-cloro-2-fluorofenil	34 ± 1
NP132	3	H	piperidino	4-clorobencil	50 ± 2
NP137	3	H	piperidino	4-metoxibencil	60 ± 8
NP145	3	6-Cl	piperidino	1-naftil	53 ± 3
NP148	3	H	piperidino	2-benciloxifenil	38 ± 1
NP153	3	H	piperidino	2-naftil	38 ± 3
NP174	3	H	piperidino	4-bifenilil	93±2
NP196	2	6-Cl	piperidino	1-naftil	46±1
NP197	3	5-Cl	piperidino	2-benciloxifenil	56±1
NP194	3	NH ₂	piperidino	2-benciloxifenil	49 ± 2

Analizando los resultados obtenidos en las figuras 1 y 2, y tablas 1 y 2, se puede determinar que hay derivados carbonílicos de 1-indazolilo que se comportan como agonistas cannabinoides CB₁/CB₂ y/o inhibidores de BuChE y/o BACE-1.

EJEMPLO 21. Estudio de la acción de agonistas CB2 en modelos celulares de Alzheimer.

5 Para estos estudios se seleccionaron dos compuestos **NP137** y **NP148**, agonistas CB2 con actividad inhibidora de BACE-1 el primero y BACE-1 y BuChE el segundo. En primer lugar se valoró la eficacia de estos compuestos en la actividad proliferativa de linfocitos inmortalizados derivados de pacientes de Alzheimer esporádico y, en segundo lugar se estudió el posible efecto neuroprotector de estos compuestos en cultivos primarios de neuronas corticales de rata tratadas con β -amiloide.

10

El uso de líneas linfoblásticas de pacientes como modelo experimental para el estudio de eventos patogénicos relevantes en los procesos neurodegenerativo está ampliamente acreditado. Los linfoblastos de pacientes de Alzheimer presentan alteraciones en el control del ciclo celular como consecuencia de fallos en los procesos de señalización celular mediados por PI3K/Akt, que resultan en un incremento en la fosforilación de la proteína de retinoblastoma (pRb), facilitando el tránsito entre las fases S y G2/M del ciclo celular. Estas alteraciones se consideran manifestaciones sistémicas de la entrada aberrante en ciclo celular de neuronas vulnerables, uno de los eventos patogénicos más tempranos de la enfermedad de Alzheimer (Muñoz, et al. *Neurobiol Aging* **2008**, 29, 1474-84).

20

La inmortalización de linfocitos se realizó mediante la infección por el virus de Epstein Barr según proceder descrito. La determinación de la viabilidad celular, actividad proliferativa y niveles de las proteínas pRb, p27 y Akt se llevó a cabo según se ha descrito previamente (Muñoz, et al. *Neurobiol Aging* **2008**, 29, 1474-84). Los cultivos primarios de neuronas corticales se prepararon a partir de embriones de rata (E15-16) según proceder descrito (Alquezar, C., Barrio, E., Esteras, N., de la Encarnación, A., Bartolome, F., Molina, J. A. and Martin-Requero, A. (2015). "Targeting cyclin D3/CDK6 activity for treatment of Parkinson's disease." *J Neurochem* **133**(6): 886).

30

Inicialmente se realizaron experimentos de dosis-respuesta para analizar la influencia de **NP137** y **NP148** en la viabilidad celular. La administración de dosis crecientes de estos compuestos reduce la viabilidad celular preferentemente en los linfoblastos de pacientes de Alzheimer como se aprecia en la Figura 3A).

EJEMPLO 23. Evaluación en un modelo animal de la enfermedad de Alzheimer (ratón 5xFAD)

Animales transgénicos 5xFAD (modelo animal de enfermedad de Alzheimer en roedores),
 5 que contienen cinco mutaciones por las que sobreexpresan el péptido beta amiloide humano (Oakley y cols, *Journal of Neuroscience* **2006**, 26, 10129-10140) y sus correspondientes ratones con fenotipo no mutado ("wild type"), de 6 meses de edad fueron tratados durante doce días con una dosis de 3mg/kg de **NP43**, o de vehículo (DMSO-Cremophor-Salino [1:1:18]), administrados por vía intraperitoneal.

10

Los ratones fueron sacrificados mediante dislocación cervical y sus cerebros rápidamente extraídos y congelados en isopentano líquido a -80°C. Posteriormente, se procedió a diseccionar la corteza cerebral y a extraer el ARNm con el kit Tripure (Roche Diagnostics, Manheim, Alemania). La determinación de la expresión de parámetros inflamatorios se
 15 realizó mediante PCR cuantitativa a tiempo real, utilizando la tecnología LightCycler (Roche Diagnostics). Para la amplificación se utilizó el kit QuantiMix Easy Probes (Biotools, Madrid, España). Para cada PCR se usaron 2microlitros del cDNA y la concentración de los primers y sondas fue de 0.5 y 0.2 micromolar, respectivamente. Como control de carga se utilizó la expresión del gen 18S y en cada carrera se incluyó un control negativo sin molde. Los genes
 20 estudiados incluyeron los de las enzimas óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), ciclooxigenasa de tipo 2 (COX-2) y las citoquinas interleuquina 1-beta (IL1b) y factor de necrosis tumoral-alfa (TNFa). El análisis de los resultados se llevó a cabo mediante ANOVA, utilizando el programa Graphpad Prism 5.0.

25 Los resultados obtenidos indican que el compuesto testado **NP43** posee una significativa actividad antiinflamatoria, que tiene su reflejo en los descensos observados en la expresión de las enzimas iNOS y COX-2, así como de las citoquinas TNF-alfa e IL1b.

EJEMPLO 24. Evaluación en un modelo animal de la enfermedad de Alzheimer (ratón macho TgAPP)

30

Para comprobar el posible efecto beneficioso del compuesto **NP137** en un modelo transgénico de la enfermedad de Alzheimer, se trataron ratones macho TgAPP (línea 2576), de 10 meses de edad al inicio del tratamiento. Ratones silvestres ("wild type" o wt) de las

mismas camadas se utilizaron como controles. Los compuestos se administraron en el agua de bebida a una dosis de 1mg/kg/día durante 3 meses y medio, y los ratones control (Tg APP o wt) recibieron vehículo (DMSO, 0.25%).

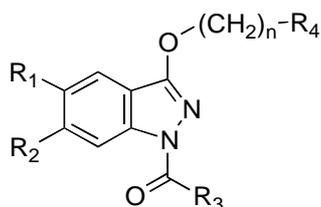
- 5 Los animales silvestres control aprendieron una tarea espacial (Morris wáter maze) durante 5 días, mientras que los ratones TgAPP tratados con vehículo mostraron un déficit en el aprendizaje. El compuesto **NP137** en ratones “wild type” no alteró el desempeño de la tarea el último día, aunque retrasó el aprendizaje. Hay que destacar que este compuesto, **NP137**, normalizó totalmente la memoria espacial de los ratones TgAPP.

10

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula general (I)

5



Fórmula (I)

10

sus sales, tautómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables donde,

- n se selecciona entre 1, 2, 3 y 4;
- R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -NO₂ y -NH₂;
- R₃ se selecciona entre cicloalquilo, heteroarilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido;
- R₄ se selecciona entre heterocicloalquilo y -NR₅R₆;
- R₅ y R₆ se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno y alquilo.

15

20

2.- Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde R₃ se selecciona entre arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, 2-tienilo y 4-cloro-3-piridilo.

25

3.- Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde R₃ se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, 4-tolilo, 3,4,5-trimetifenilo, 2-benciloxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 4-bifenililo, 4-clorobencilo, 4-metoxibencilo y 1-adamantilo.

4.- Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde R₃ se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, 2-benciloxifenilo, 2,3-diclorofenilo y 4-metoxibencilo.

30

5.- Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde R₄ se selecciona entre heterocicloalquilo, diisopropilamino, dimetilamino y dietilamino.

- 6.- Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde R₄ es un heterocicloalquilo.
- 7.- Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde R₄ se selecciona entre
- 5 piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo.
- 8.- Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde n se selecciona entre 2 y 3.
- 10 9.- Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que se selecciona de la lista que comprende
- | | |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------|
| (1-naftil)(3-(2-piperidinoetoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona | (NP40) |
| (2,3-diclorofenil)(3-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)-1-indazolil)cetona | (NP43) |
| (3-(2-(diisopropilamino)etoxi)-5-nitro-1-indazolil)(4-tolil)cetona | (NP46) |
| (2-naftil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona | (NP73) |
| (3-(2-(dietilamino)etoxi)-1-indazolil)(4-tolil)cetona | (NP75) |
| (3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-indazolil)(1-naftil)cetona | (NP76) |
| (2,3-diclorofenil)(3-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona | (NP79) |
| (3-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)-1-indazolil)(2-tienil)cetona | (NP83) |
| (4-bifenilil)(3-(2-(diisopropilamino)etoxi)-1-indazolil)cetona | (NP89) |
| (2,4,6-trimetilfenil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona | (NP91) |
| (1-adamantil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona | (NP93) |
| (4-cloro-3-piridil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona | (NP94) |
| (3-(2-morpholinoetoxi)-1-indazolil)(1-naftil)cetona | (NP100) |
| (2,3-diclorofenil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona | (NP101) |
| (2-clorofenil)(3-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)-1-indazolil)cetona | (NP104) |
| (2,3-difluorofenil)(3-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)-1-indazolil)cetona | (NP107) |
| (3-fluorofenil)(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1- | (NP108) |

indazolil)cetona (2,3,6-trifluorofenil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-	(NP111)
indazolil)cetona (2,3-diclorofenil)(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-	(NP113)
indazolil)cetona (3,4,5-trimetoxifenil)(3-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)-1-	(NP116)
indazolil)cetona (3-(2-(diisopropilamino)etoxi)-1-indazolil)(4-	(NP117)
metoxifenil)cetona (2,6-diclorofenil)(3-(3-(dimetilamino)propoxi)-1-	(NP118)
indazolil)cetona (2,6-diclorofenil)2-(2-(piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona	(NP119)
(2,3-diclorofenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-	(NP120)
indazolil)cetona (2,3-diclorofenil)(3-(2-morpholinoetoxi)-1-	(NP121)
indazolil)cetona (4-bifenilil)(3-(3-(dimetilamino)propoxi)-1-	(NP123)
indazolil)cetona (1-naftil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP124)
(3-(3-(dimetilamino)propoxi)-1-indazolil)(4-	(NP125)
metoxifenil)cetona (2-clorofenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP127)
(2,4,6-trimetilfenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-	(NP128)
indazolil)cetona (3-cloro-2-fluorofenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-	(NP129)
indazolil)cetona (4-clorobencil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-	(NP132)
indazolil)cetona (4-metoxibencil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-	(NP137)
indazolil)cetona (1-naftil)(3-(3-piperidinopropoxi)-6-cloro-1-	(NP145)
indazolil)cetona (2-benciloxifenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-	(NP148)
indazolil)cetona	

(1-naftil)(3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)cetona	(NP152)
(2-naftil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP153)
(1-naftil)(3-(3-(1-pirrolidinil)propoxi)-1-indazolil)cetona	(NP154)
(4-bifenilil)(3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP174)
(2-benciloxifenil)(3-(2-piperidinoetoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona	(NP181)
(2,3-diclorofenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona	(NP182)
(2-benciloxifenil)(3-(2-piperidinopropoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona	(NP183)
(1-naftil)(3-(3-piperidinopropoxi)-5-nitro-1-indazolil)cetona	(NP184)
(2-benciloxifenil)(3-(2-piperidinoetoxi)-5-amino-1-indazolil)cetona	(NP192)
(2,3-diclorofenil)(3-(3-piperidinopropoxi)-5-amino-1-indazolil)cetona	(NP193)
(2-benciloxifenil)(3-(2-piperidinopropoxi)-5-amino-1-indazolil)cetona	(NP194)
(1-naftil)(3-(2-piperidinopropoxi)-5-amino-1-indazolil)cetona	(NP195)
(6-cloro-3-(2-piperidinoetoxi)-1-indazolil)(1-naftil)(cetona)	(NP196)
(2-benciloxifenil)(5-cloro-3-(3-piperidinopropoxi)-1-indazolil)cetona	(NP197)

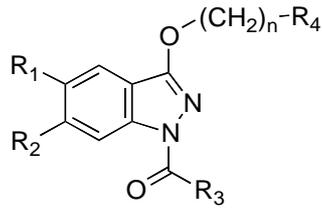
10.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos, un adyuvante, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5

11.- Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para la preparación de un medicamento.

12.- Uso de un compuesto de fórmula general (I)

10



sus sales, tautómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables donde,

- n se selecciona entre 1, 2, 3 y 4;
 - 5 - R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -NO₂ y -NH₂;
 - R₃ se selecciona entre cicloalquilo, heteroarilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido;
 - R₄ se selecciona entre heterocicloalquilo y -NR₅R₆;
 - R₅ y R₆ se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno y alquilo;
- 10

para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, desorden o profilaxis mediada por los receptores cannabinoides CB1 y/o CB2, los enzimas AChE y/o BuChE y/o el enzima BACE-1.

- 15 13.- Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 12, donde la enfermedad mediada por los receptores cannabinoides CB1 y/o CB2, los enzimas colinérgicos AChE y/o BuChE, y/o el enzima BACE-1 se selecciona entre las enfermedades neurodegenerativas y las demencias.
- 20 14.- Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación anterior, donde la enfermedad mediada por los receptores cannabinoides CB1 y/o CB2, los enzimas colinérgicos AChE y/o BuChE, y/o el enzima BACE-1 se selecciona entre entre Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple.
- 25 15.- Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 11, donde la enfermedad mediada por los receptores cannabinoides CB1 y/o CB2, los enzimas colinérgicos AChE y/o BuChE, y/o el enzima BACE-1 es la demencia con cuerpos de Lewy.

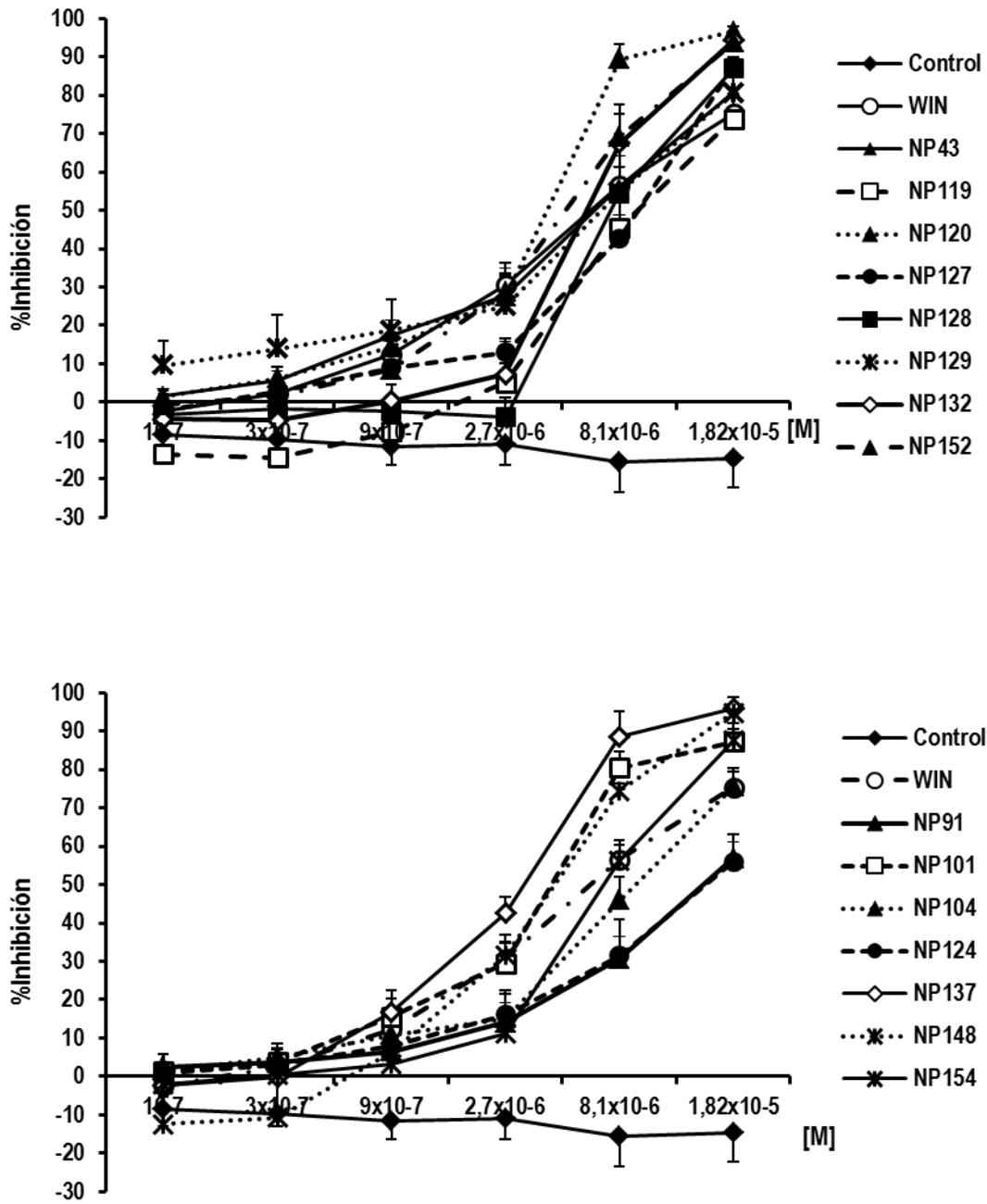


FIG.1

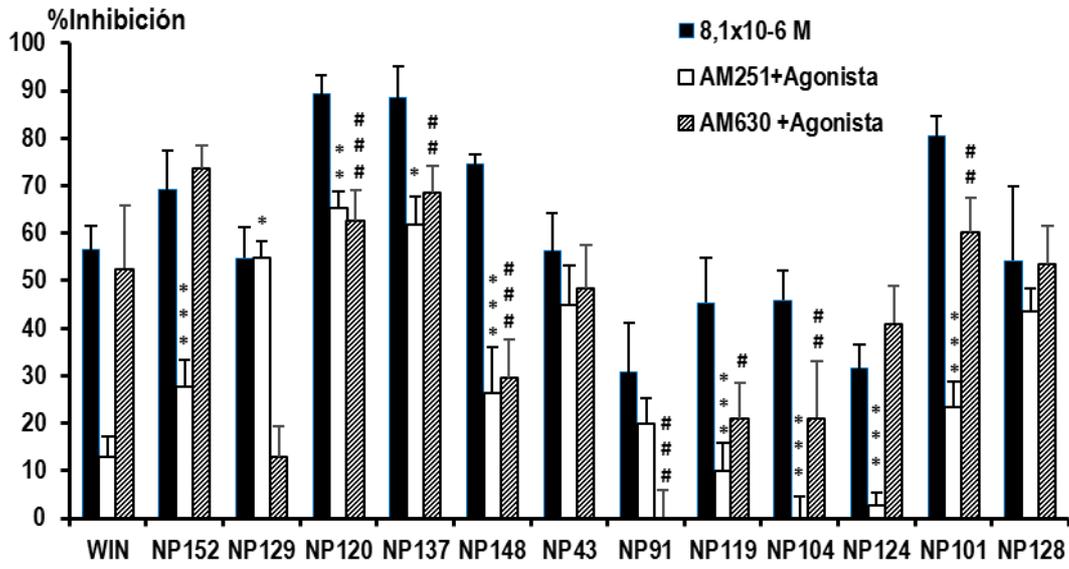


FIG.2

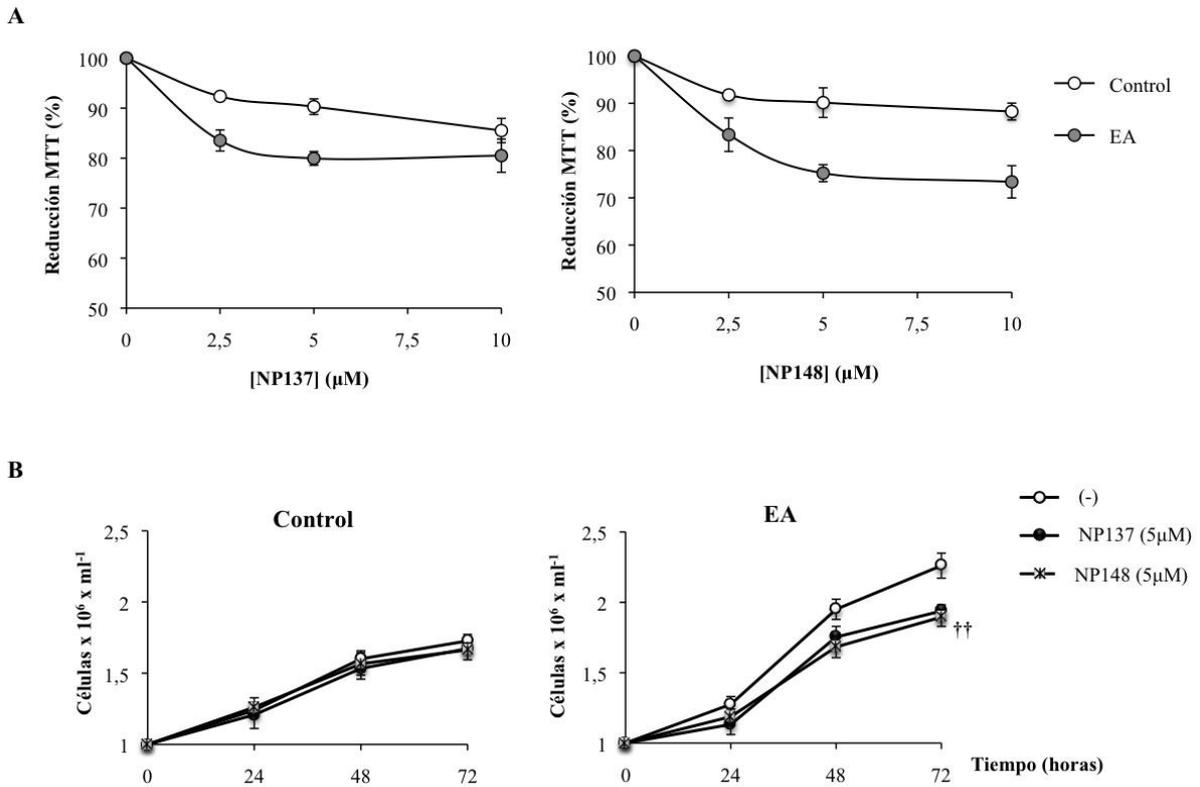


FIG.3

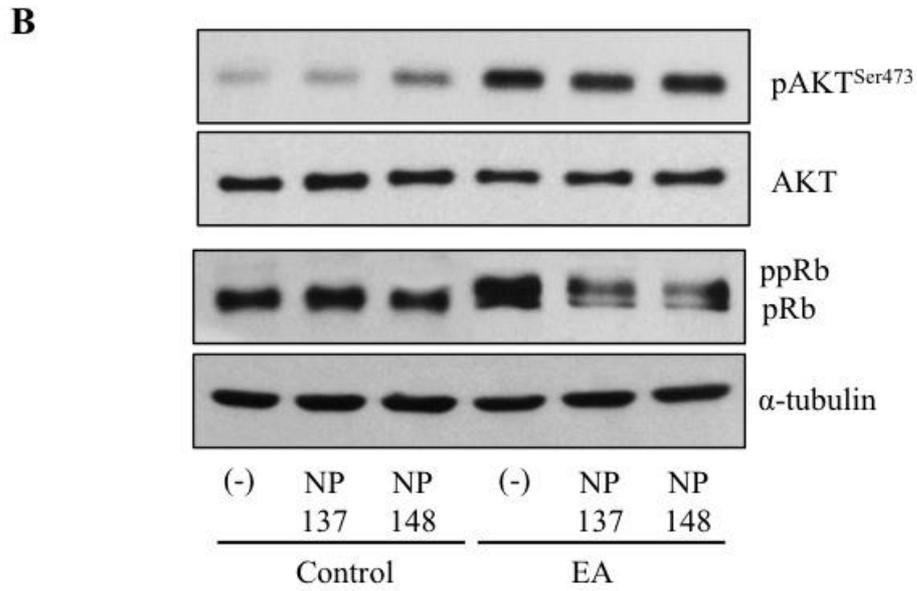
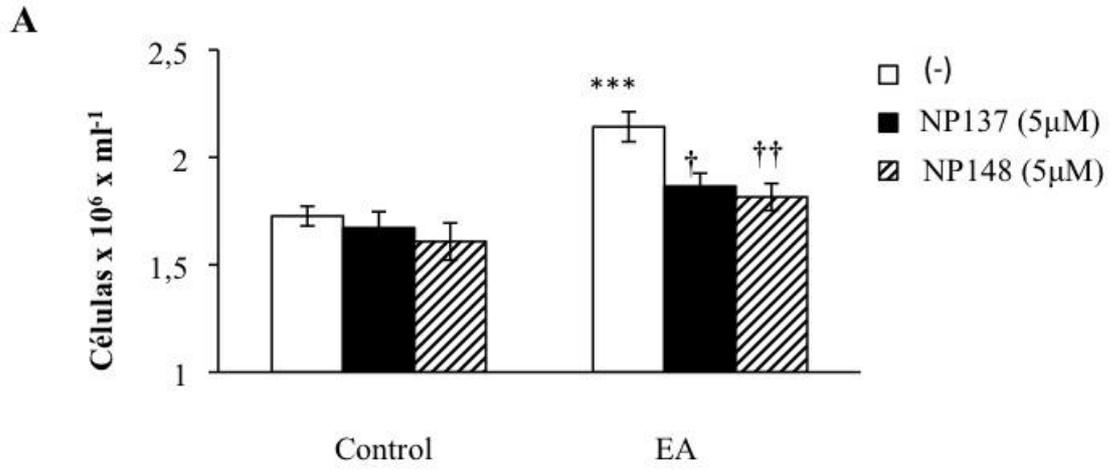


FIG.4

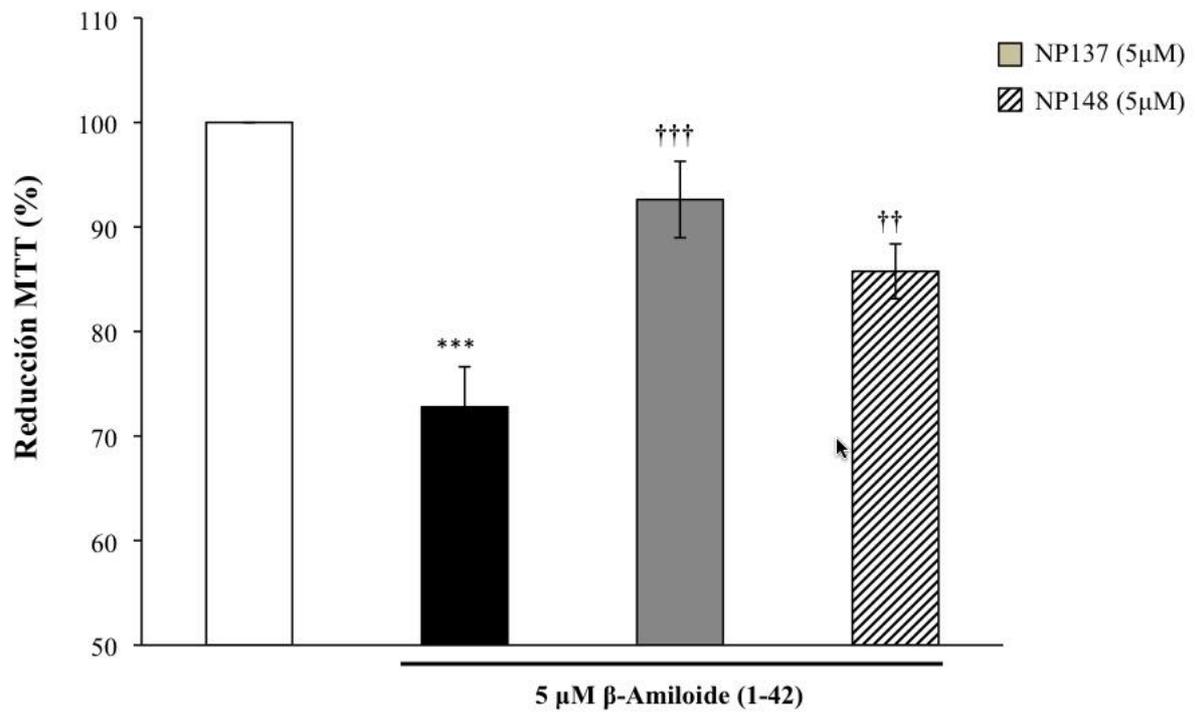


FIG.5

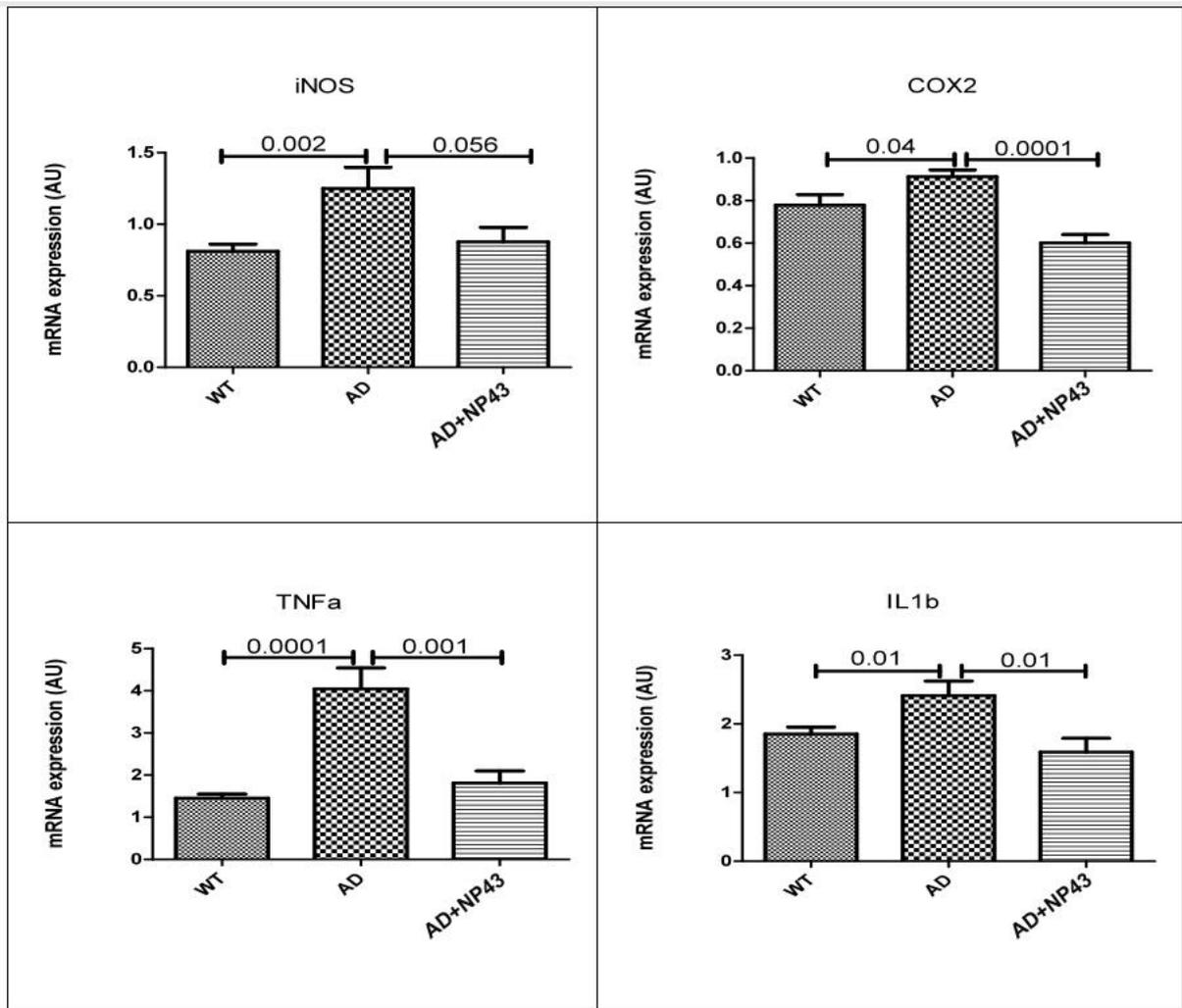


FIG.6

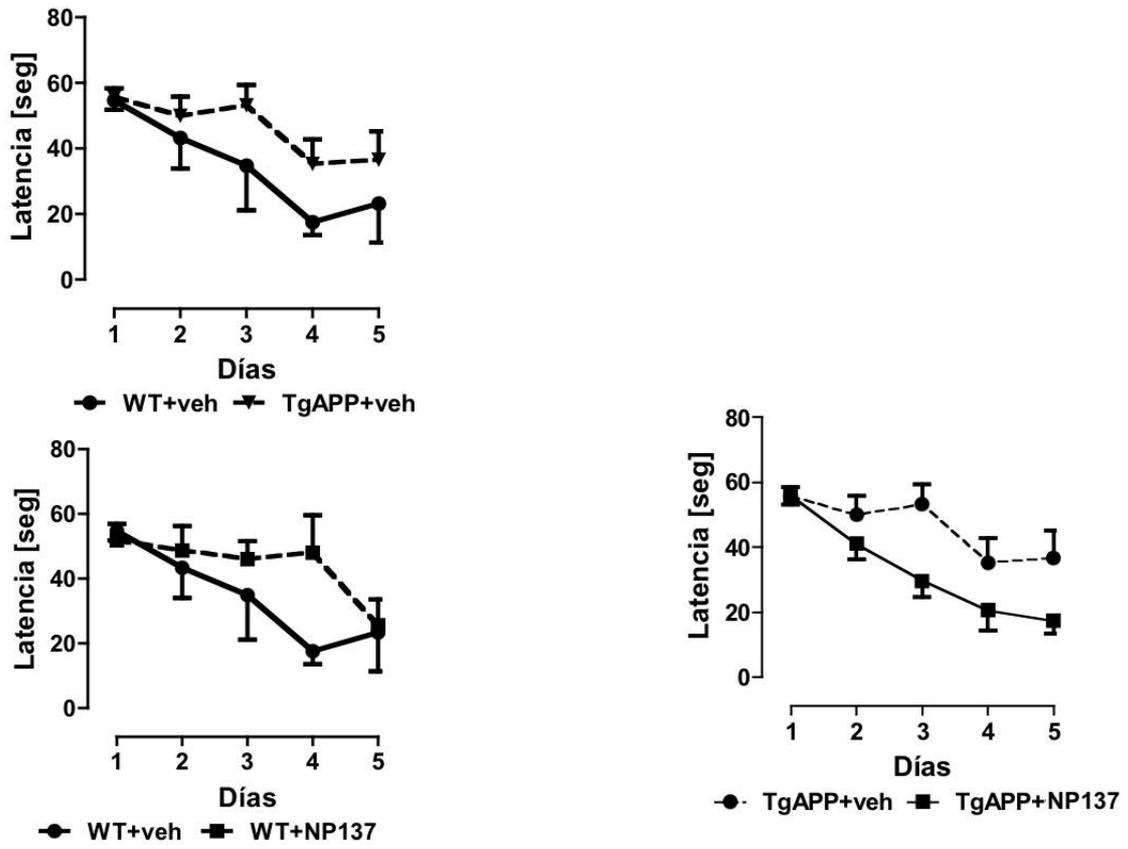


FIG.7