(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 710 020**

(51) Int. Cl.:

C07D 409/14 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2012** **PCT/US2012/056999**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2013** **WO13048989**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2012** **E 12835282 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018** **EP 2632919**

(54) Título: **Compuestos de pirazol**

(30) Prioridad:

30.09.2011 US 201161541182 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.04.2019

(73) Titular/es:

NATIONAL HEALTH RESEARCH INSTITUTES (100.0%)
No. 35 Keyan Road Zhunan Town
Miaoli County 350, TW

(72) Inventor/es:

SHIA, KAK-SHAN;
CHANG, CHUN-PING y
CHAO, YU-SHENG

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 710 020 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazol

Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de EE.UU. nº. 61/541.182, presentada el 30 de septiembre de 2011.

Antecedentes

Los receptores cannabinoides 1 (CB1) centrales se expresan en el cerebro. Sus funciones afectan a muchos problemas neurológicos y psicológicos. Véase, por ejemplo, Goutopoulos et al., *Pharmacol. Ther.*, 2002, 95, 103-7; y Shia et al., patente de EE.UU. 7.834.046. Se ha utilizado Rimonabant, un antagonista del receptor CB1 central, para tratar la obesidad. Sin embargo, este fármaco produce efectos secundarios psiquiátricos adversos. Véase, por ejemplo, Wu et al., *Curr. Top. Med. Chem.,* 2011, 11, 1421-29.

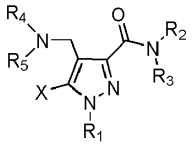
Los receptores CB1 también se expresan en varios tejidos periféricos, por ejemplo, hígado, tejidos grasos, tejidos adiposos, y glándulas suprarrenales. Véase, Marzo et al., *Nat. Rev. Endocrinol.,* 2009, 5, 633-638. Los antagonistas de los receptores CB1 periféricos son posibles fármacos para tratar muchos trastornos, tales como obesidad, sobrepeso, enfermedades del hígado graso no alcohólico, diabetes tipo 2, nefropatía, fibrosis renal, osteoporosis, y osteoartritis. Véase, por ejemplo, Bioorg. *Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 639-643; *J. Clin. Invest.* 2010, 120, 2953-2966; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 4573-4577; y *Diabetes* 2010, 59, 1046-1054. Se acepta ampliamente que dichos fármacos no deben tener efectos secundarios indeseables como se observa con el rimonabant. Véase, por ejemplo, Wu et al., Curr. Top. Med. Chem., 2011, 11, 1421-29.

Quedan aún por identificar posibles fármacos seguros y eficaces de antagonistas de receptores CB1 periféricos, tanto los sintetizados como los no todavía sintetizados.

Compendio

Esta descripción se basa en el descubrimiento de que ciertos compuestos de pirazol son eficaces en el tratamiento de trastornos mediados por receptores CB1 periféricos.

En un aspecto, esta invención presenta compuestos de pirazol de fórmula (I):



(I),

en la que

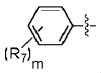
R_1 es H, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_2 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; o R_2, junto con R_3 y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_3 es heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_4 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo C_3-C_{20}, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(S)NR_aR_b$, $C(=NH)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}CN)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}NO_2)NR_aR_b$, $S(O)R_a$, $S(O_2)R_a$, $S(O)NR_aR_b$, o $S(O_2)NR_aR_b$;

R_5 es $C(S)NR_aR_b$, $C(=NH)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}CN)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}NO_2)NR_aR_b$, $S(O)R_a$, $S(O_2)R_a$, $S(O)NR_aR_b$, o $S(O_2)NR_aR_b$; en la que cada uno de R_a y R_b, independientemente, es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; o R_a, junto con R_b y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; y

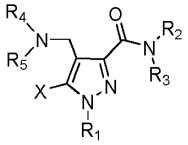
X es  , en la que R_7 es H, halo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10}, alcoxi, nitro, ciano, amino, o hidroxi C_1-C_{10}; y m es 0, 1, 2, 3, 4, o 5,

en la que cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_1-C_{20} , heterocicloalquenilo C_1-C_{20}, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino C_1-C_{10}, alquilamino C_1-C_{10}, dialquilamino, arilamino, diarilamino C_1-C_{20}, alquilsulfonamino, arilsulfonamino C_1-C_{10}, alquilimino, arilimino C_1-C_{10}, alquilsulfonimino, arilsulfonimino, hidroxilo, halo, tio C_1-C_{10}, alquiltio, ariltio C_1-C_{10}, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, acilamino, aminoacilo, aminotioacilo, amido, amidino, guanidina, ureido, tioureido, ciano, nitro, nitroso, azido, acilo, tioacilo, aciloxi, carboxilo, o éster carboxílico C_1-C_{10};

cada uno de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_{10}; y

cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente condensados uno con otro.

En otro aspecto, esta invención presenta compuestos de pirazol de fórmula (I'):



(I'),

en la que

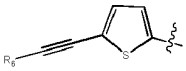
R_1 es H, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_2 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; o R_2, junto con R_3 y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_3 es heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_4 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo C_3-C_{20}, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(O)NR_aR_b$, $C(S)NR_aR_b$, $C(=NH)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}CN)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}NO_2)NR_aR_b$, $S(O)R_a$, $S(O_2)R_a$, $S(O)NR_aR_b$, o $S(O_2)NR_aR_b$;

R_5 es $C(O)NR_aR_b$, $C(S)NR_aR_b$, $C(=NH)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}CN)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}NO_2)NR_aR_b$, $S(O)R_a$, $S(O_2)R_a$, $S(O)NR_aR_b$, o S(O2)NR_aR_b; en la que cada uno de R_a y R_b, independientemente, es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; o R_a, junto con R_b y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; y

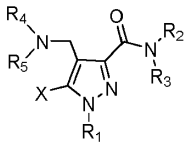
X es  , en la que R_6 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20},

en la que cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_1-C_{20} , heterocicloalquenilo C_1-C_{20}, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino C_1-C_{10}, alquilamino C_1-C_{10}, dialquilamino, arilamino, diarilamino C_1-C_{20}, alquilsulfonamino, arilsulfonamino C_1-C_{10}, alquilimino, arilimino C_1-C_{10}, alquilsulfonimino, arilsulfonimino, hidroxilo, halo, tio C_1-C_{10}, alquiltio, ariltio C_1-C_{10}, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, acilamino, aminoacilo, aminotioacilo, amido, amidino, guanidina, ureido, tioureido, ciano, nitro, nitroso, azido, acilo, tioacilo, aciloxi, carboxilo, o éster carboxílico C_1-C_{10};

cada uno de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_{10}; y

cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente condensados uno con otro.

En otro aspecto más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I") para su uso en un método para tratar un trastorno mediado por el receptor cannabinoide 1 periférico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de dicho compuesto de fórmula (I"):



(I").

en la que,

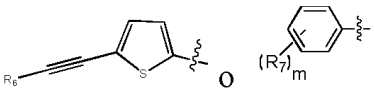
R_1 es H, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_2 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; o R_2, junto con R_3 y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_3 es heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_4 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo C_3-C_{20}, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(S)NR_aR_b$, $C(=NH)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}CN)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}NO_2)NR_aR_b$, $S(O)R_a$, $S(O_2)R_a$, $S(O)NR_aR_b$, o $S(O_2)NR_aR_b$;

R_5 es $C(S)NR_aR_b$, $C(=NH)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}CN)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}NO_2)NR_aR_b$, $S(O)R_a$, $S(O_2)R_a$, $S(O)NR_aR_b$, o $S(O_2)NR_aR_b$; en la que cada uno de R_a y R_b, independientemente, es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; o R_a, junto con Rb y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo. o heteroarilo C_3-C_{20}; y

X es  , en la que R_6 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; R_7 es H, halo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10}, alcoxi, nitro, ciano, amino, o hidroxi C_1-C_{10}; y m es 0, 1, 2, 3, 4, o 5

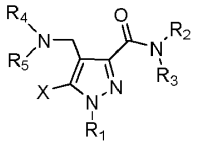
en la que cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_1-C_{20} , heterocicloalquenilo C_1-C_{20}, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino C_1-C_{10}, alquilamino C_1-C_{10}, dialquilamino, arilamino, diarilamino C_1-C_{20}, alquilsulfonamino, arilsulfonamino C_1-C_{10}, alquilimino, arilimino C_1-C_{10}, alquilsulfonimino, arilsulfonimino, hidroxilo, halo, tio C_1-C_{10}, alquiltio, ariltio C_1-C_{10}, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, acilamino, aminoacilo, aminotioacilo, amido, amidino, guanidina, ureido, tioureido, ciano, nitro, nitroso, azido, acilo, tioacilo, aciloxi, carboxilo, o éster carboxílico C_1-C_{10};

cada uno de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_{10}; y

cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente condensados uno con otro, y

el trastorno mediado por el receptor cannabinoide 1 periférico es la obesidad, el sobrepeso, la diabetes tipo 2, la enfermedad del hígado graso no alcohólico, la hiperlipidemia, la dislipidemia, la aterosclerosis, el infarto de miocardio, el derrame cerebral, la hipertensión, la broncodilatación, el shock hemorrágico, la fibrosis hepática, la cirrosis hepática, un trastorno neurológico, un trastorno de adicción, un trastorno metabólico, glaucoma, osteoporosis, osteoartritis, nefropatía, fibrosis renal, o una enfermedad inflamatoria crónica.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I"):



(I"),

en la que

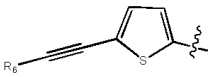
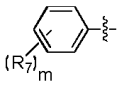
R_1 es H, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_2 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; o R_2, junto con R_3 y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_3 es heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_4 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo C_3-C_{20}, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(S)NR_aR_b$, $C(=NH)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}CN)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}NO_2)NR_aR_b$, $S(O)R_a$, $S(O_2)R_a$, $S(O)NR_aR_b$, o $S(O_2)NR_aR_b$;

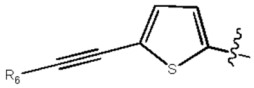
R_5 es $C(S)NR_aR_b$, $C(=NH)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}CN)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}NO_2)NR_aR_b$, $S(O)R_a$, $S(O_2)R_a$, $S(O)NR_aR_b$, o $S(O_2)NR_aR_b$; en la que cada uno de R_a y R_b, independientemente, es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; o R_a, junto con R_b y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; y

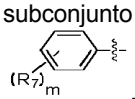
X es  o  , en la que R_6 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; R_7 es H, halo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10}, alcoxi, nitro, ciano, amino, o hidroxi C_1-C_{10}; y m es 0, 1, 2, 3, 4, o 5

en la que cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_1-C_{20} , heterocicloalquenilo C_1-C_{20}, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino C_1-C_{10}, alquilamino C_1-C_{10}, dialquilamino, arilamino, diarilamino C_1-C_{20}, alquilsulfonamino, arilsulfonamino C_1-C_{10}, alquilimino, arilimino C_1-C_{10}, alquilsulfonimino, arilsulfonimino, hidroxilo, halo, tio C_1-C_{10}, alquiltio, ariltio C_1-C_{10}, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, acilamino, aminoacilo, aminotioacilo, amido, amidino, guanidina, ureido, tioureido, ciano, nitro, nitroso, azido, acilo, tioacilo, aciloxi, carboxilo, o éster carboxílico C_1-C_{10};

cada uno de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_{10}; y

cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente condensados uno con otro.

Un subconjunto de los compuestos descritos anteriormente son los compuestos de pirazol de fórmula (I') o (I"), en los que X es  . En estos compuestos, R_1 es arilo sustituido con halo (por ejemplo, 2,4-diclorofenilo); R_2 es H y R_3 es piperidinilo; R_4 es H y R_5 es $S(O_2)NR_aR_b$, en la que cada uno de R_a y R_b, independientemente, es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; o R_a, junto con R_b y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; R_6 es alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo, o arilo C_3-C_{20}.

Otro subconjunto de los compuestos descritos anteriormente son compuestos de pirazol de fórmula (I) o (I"), en la que X es  . En estos compuestos, R_1 es arilo sustituido con halo (por ejemplo, 2,4-diclorofenilo); R_2 es H y R_3 es piperidinilo; R_4 es H y R_5 es $S(O_2)NR_aR_b$, en la que cada uno de R_a y R_b, independientemente, es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; o R_a, junto con R_b y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; R_7 es H, halo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10}, alcoxi, nitro, ciano, amino o hidroxilo C_1-C_{10} y, preferiblemente, R_7 es H, halo o trifluorometilo; y m es 1 o 2, preferiblemente, 1.

El término "alquilo" se refiere a un resto hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, tal como $-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. El término "alquenilo" se refiere a un resto hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene al menos un doble enlace, tal como $-CH=CH-CH_3$. El término "alquinilo" se refiere a un resto hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene al menos un enlace triple, tal como $-C\equiv C-CH_3$. El término "alcoxi" se refiere a un -O-alquilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. El término "cicloalquilo" se refiere a un resto hidrocarbonado cíclico saturado, tal como ciclohexilo. El término "cicloalquenilo" se refiere a un resto hidrocarbonado cíclico no aromático que contiene al menos un doble enlace, tal como ciclohexenilo. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un resto cíclico saturado que tiene al menos un heteroátomo de anillo (por ejemplo, N, O, o S), tal como 4-tetrahidropiranilo. El término "heterocicloalquenilo" se refiere a un resto cíclico no aromático que tiene al menos un heteroátomo de anillo (por ejemplo, N, O o S) y al menos un enlace doble en el anillo, tal como piranilo. El término "arilo" se refiere a un resto hidrocarbonado que tiene uno o más anillos aromáticos. Los ejemplos de restos arilo incluyen fenilo (Ph), fenileno, naftilo, naftileno, pirenilo, antrilo, y fenantrilo. El término "heteroarilo" se refiere a un resto que tiene uno o más anillos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo, N, O, o S). Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen furilo, furileno, fluorenilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, e indolilo.

Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo mencionados en la presente memoria incluyen restos tanto sustituidos como no sustituidos, a menos que se especifique lo contrario. Los posibles sustituyentes sobre cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_1-C_{20}, heterocicloalquenilo C_1-C_{20}, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino C_1-C_{10}, alquilamino C_1-C_{10}, dialquilamino, arilamino, diarilamino C_1-C_{20}, alquilsulfonamino, arilsulfonamino C_1-C_{10}, alquilimino, arilimino C_1-C_{10}, alquilsulfonimino, arilsulfonimino, hidroxilo, halógeno, tio C_1-C_{10}, alquiltio, ariltio C_1-C_{10}, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, acilamino, aminoacilo, aminotioacilo, amidino, guanidina, ureido, ciano, nitro, nitroso, azido, acilo, tioacilo, aciloxi, carboxilo, y éster carboxílico C_1-C_{10}. Por otra parte, los posibles sustituyentes sobre alquilo, alquenilo, o alquinilo incluyen todos los sustituyentes indicados anteriormente, excepto alquilo C_1-C_{10}. Los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo también pueden estar condensados entre sí.

En otro aspecto, esta invención presenta un método para tratar un trastorno mediado por el receptor CB1 periférico. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de pirazol de fórmula (I), (I') o (I") anteriormente mostrados. Los ejemplos de trastornos mediados por el receptor CB1 periférico incluyen la obesidad, el sobrepeso, la diabetes tipo 2, la enfermedad del hígado graso no alcohólico, la hiperlipidemia, la dislipidemia, la aterosclerosis, el infarto de miocardio, el derrame cerebral, la hipertensión, la broncodilatación, el shock hemorrágico, la fibrosis hepática, la cirrosis hepática, un trastorno neurológico, un trastorno de adicción, un trastorno metabólico, glaucoma, osteoporosis, osteoartritis, nefropatía, fibrosis renal, o una enfermedad inflamatoria crónica.

El término "tratar" o "tratamiento" se refiere a administrar uno o más compuestos de pirazol a un sujeto, que tiene un trastorno descrito anteriormente, un síntoma de dicho trastorno, o una predisposición hacia dicho trastorno, con el fin de conferir un efecto terapéutico, por ejemplo, para curar, aliviar, alterar, afectar, mejorar, o prevenir el trastorno descrito anteriormente, el síntoma del mismo, o la predisposición hacia el mismo.

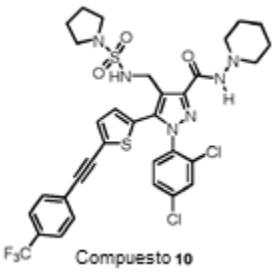
Los compuestos de pirazol descritos anteriormente incluyen los propios compuestos, así como sus sales, y solvatos, si corresponde. Por ejemplo, se puede formar una sal entre un anión y un grupo positivamente cargado (por ejemplo, amino) en un compuesto de pirazol. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, acetato, malato, tosilato, tartrato, fumurato, glutamato, glucuronato, lactato, glutarato y maleato. Del mismo modo, también se puede formar una sal entre un catión y un grupo negativamente cargado (por ejemplo, carboxilato) sobre un compuesto de pirazol. Los cationes adecuados incluyen ion sodio, ion potasio, ion magnesio, ion calcio, y un catión amonio tal como ion tetrametilamonio. Los compuestos de pirazol también incluyen las sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternario. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables que, tras su administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos de pirazol. Un solvato se refiere a un complejo formado entre un compuesto activo de pirazol y un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, etanol, isopropanol, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina.

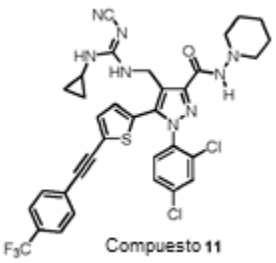
También está dentro del alcance de esta invención una composición farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos de pirazol descritos anteriormente para su uso en el tratamiento de uno de los trastornos descritos anteriormente, y el uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento para este tratamiento.

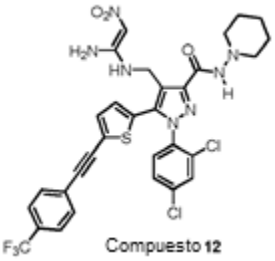
Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la descripción a continuación. Otras características, objetos, y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

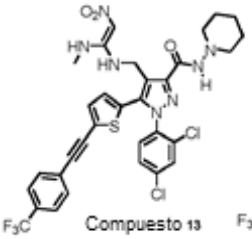
Descripción detallada

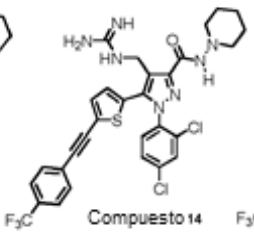
A continuación, se muestran ejemplos de compuestos de esta invención:

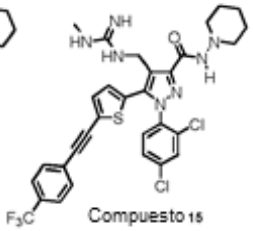

Compuesto 10

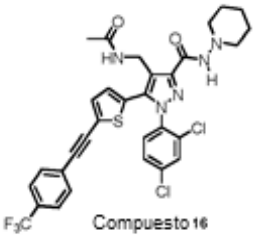

Compuesto 11

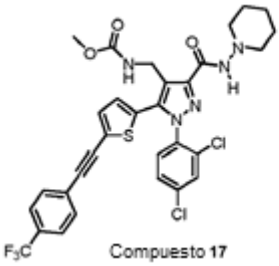

Compuesto 12

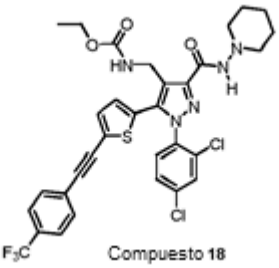

Compuesto 13

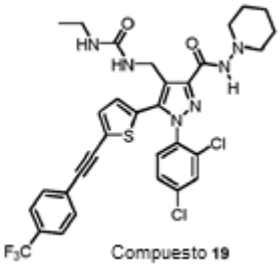

Compuesto 14

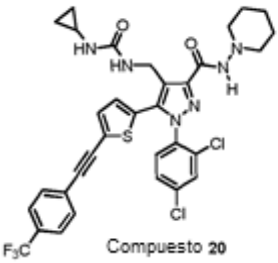

Compuesto 15

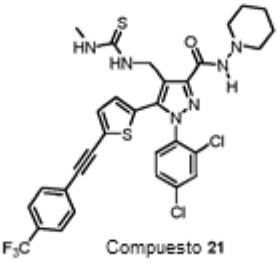

Compuesto 16

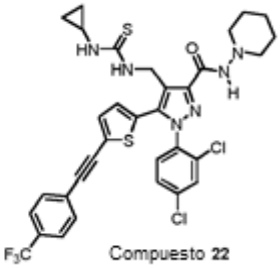

Compuesto 17

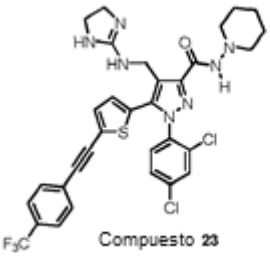

Compuesto 18

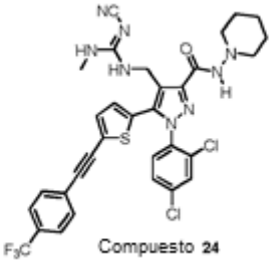

Compuesto 19

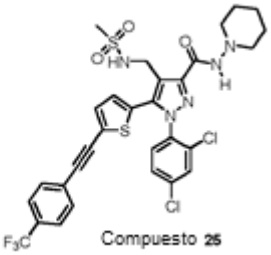

Compuesto 20

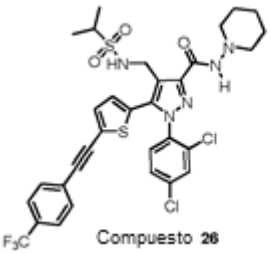

Compuesto 21

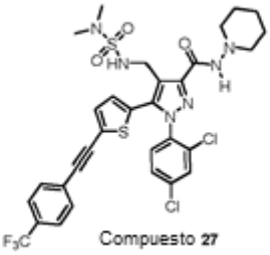

Compuesto 22

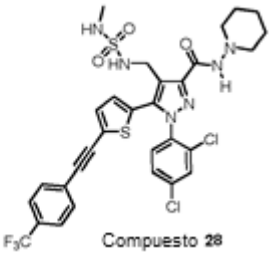

Compuesto 23

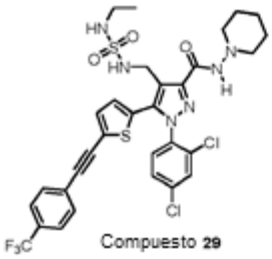

Compuesto 24

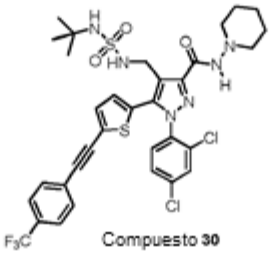

Compuesto 25

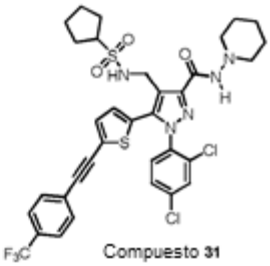

Compuesto 26

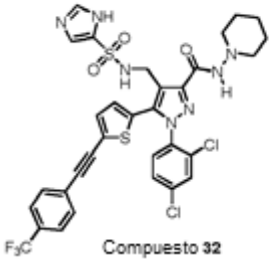

Compuesto 27

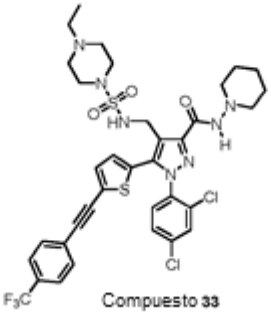

Compuesto 28

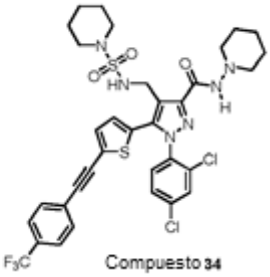

Compuesto 29

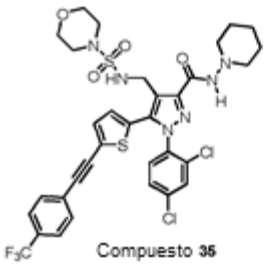

Compuesto 30

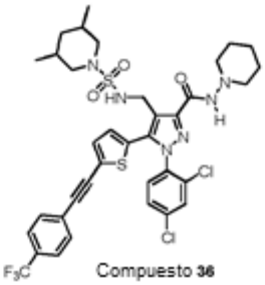

Compuesto 31

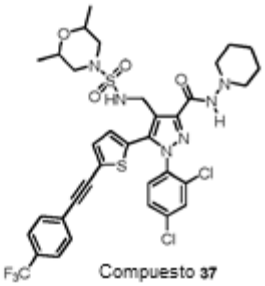

Compuesto 32

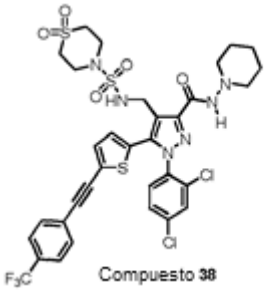

Compuesto 33

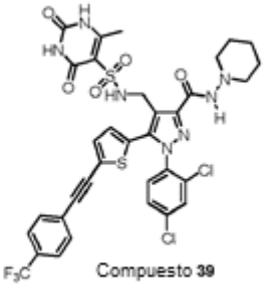

Compuesto 34

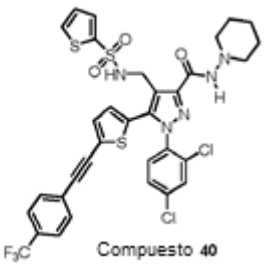

Compuesto 35

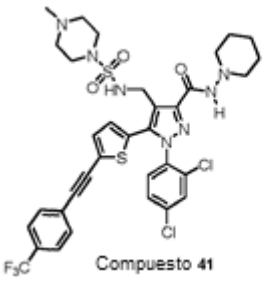

Compuesto 36

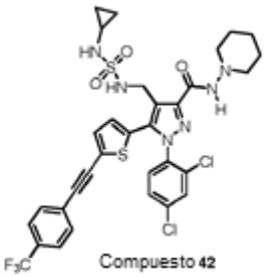

Compuesto 37

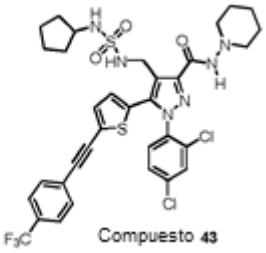

Compuesto 38

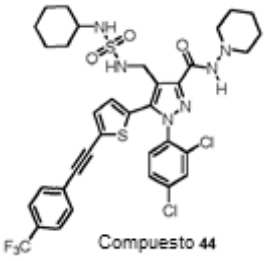

Compuesto 39

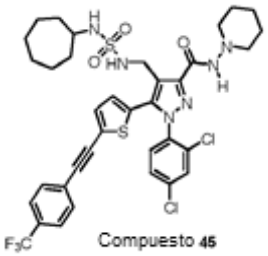

Compuesto 40

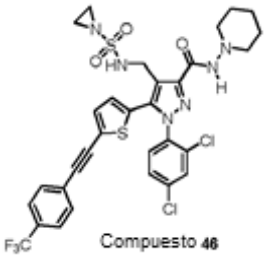

Compuesto 41

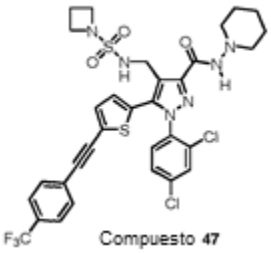

Compuesto 42

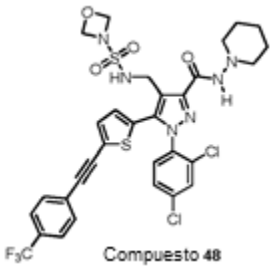

Compuesto 43

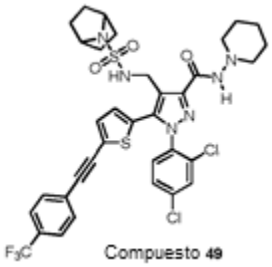

Compuesto 44

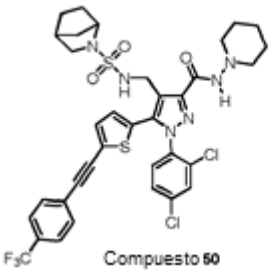

Compuesto 45

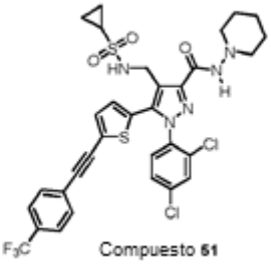

Compuesto 46


Compuesto 47

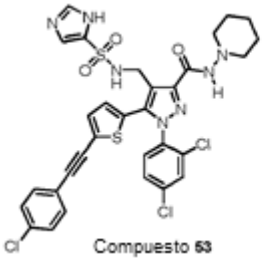

Compuesto 48

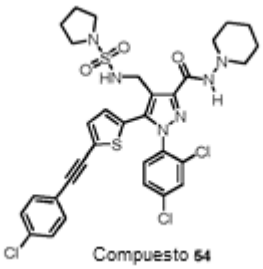

Compuesto 49

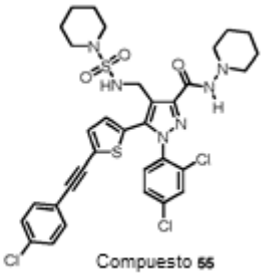

Compuesto 50

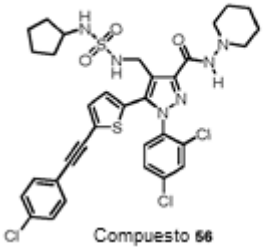

Compuesto 51

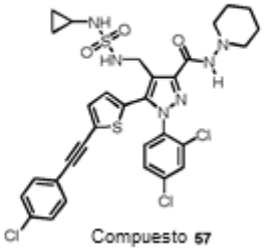
Compuesto 52

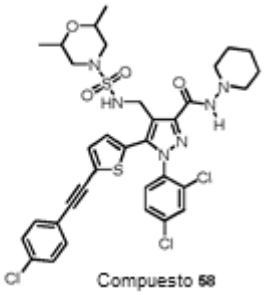

Compuesto 53

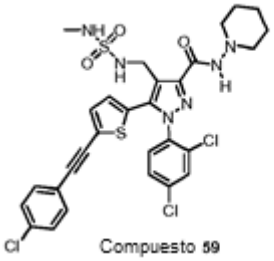

Compuesto 54

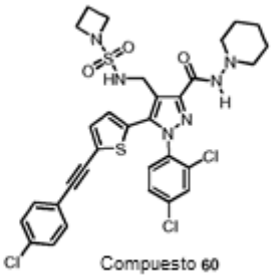

Compuesto 55

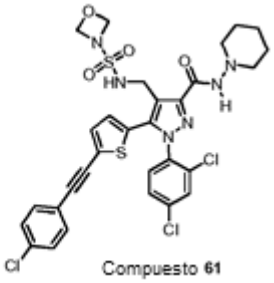

Compuesto 56

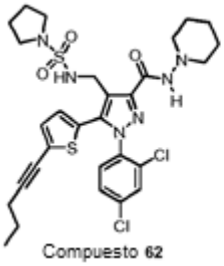

Compuesto 57

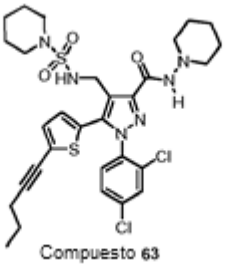

Compuesto 58

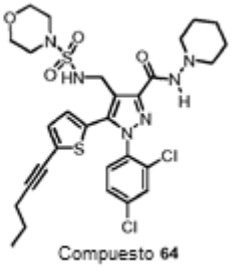

Compuesto 59

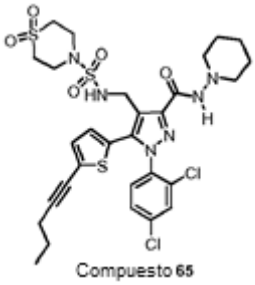

Compuesto 60

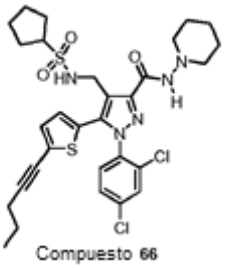

Compuesto 61

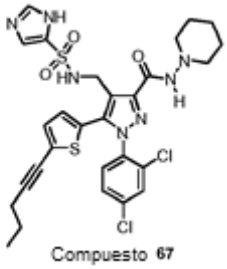

Compuesto 62

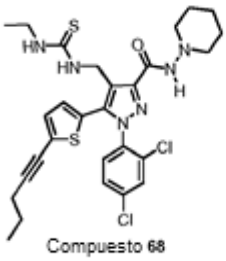

Compuesto 63

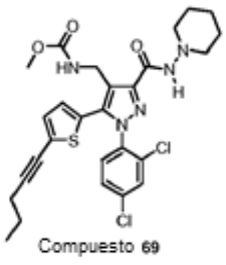

Compuesto 64

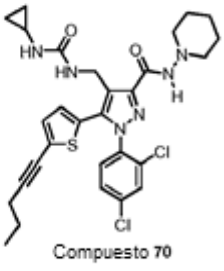

Compuesto 65

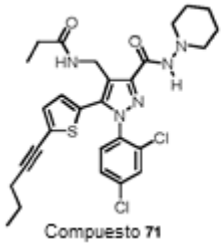

Compuesto 66

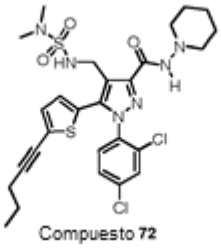

Compuesto 67

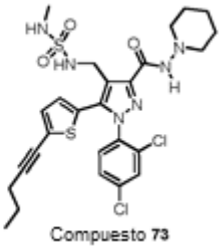

Compuesto 68

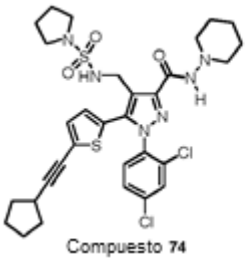

Compuesto 69

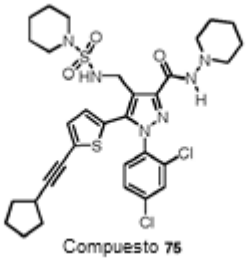

Compuesto 70

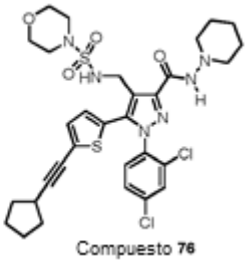

Compuesto 71

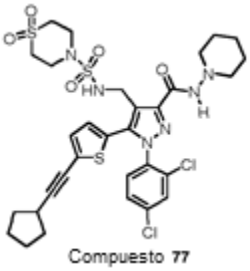

Compuesto 72

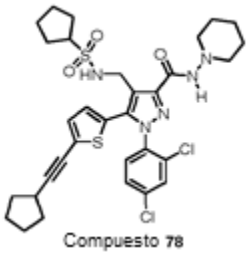

Compuesto 73

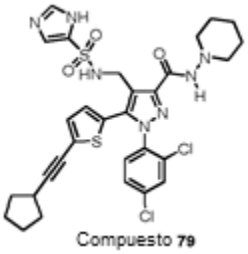

Compuesto 74

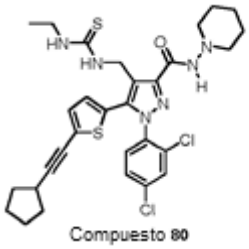

Compuesto 75

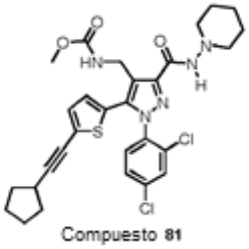

Compuesto 76

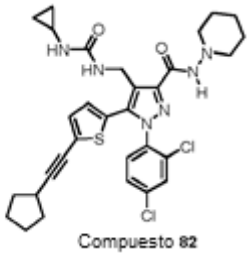

Compuesto 77

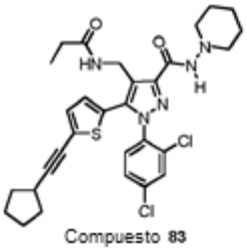

Compuesto 78

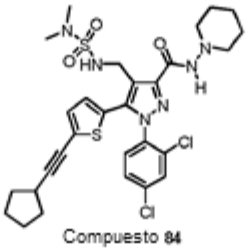

Compuesto 79

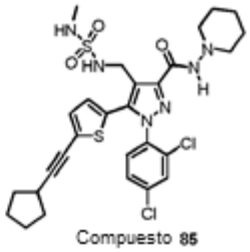

Compuesto 80

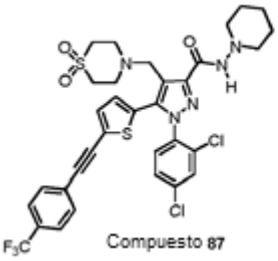

Compuesto 81

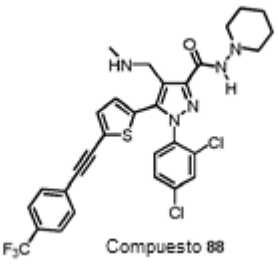

Compuesto 82

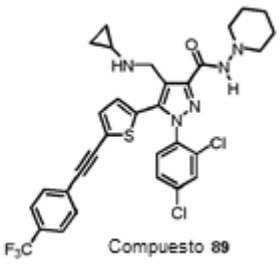

Compuesto 83

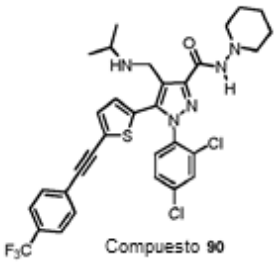

Compuesto 84

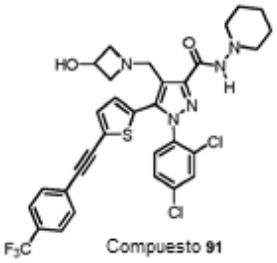

Compuesto 85

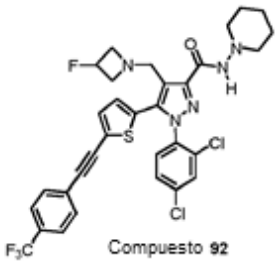

Compuesto 87

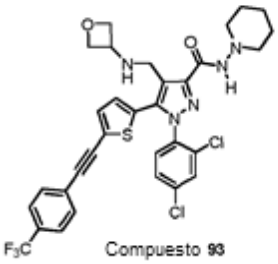

Compuesto 88

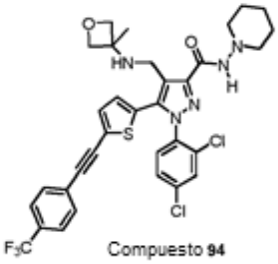

Compuesto 89

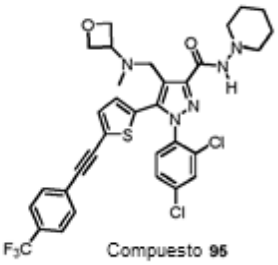

Compuesto **90**

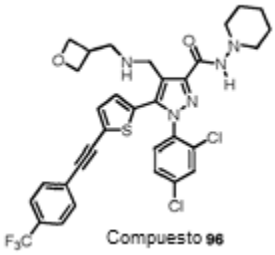

Compuesto **91**

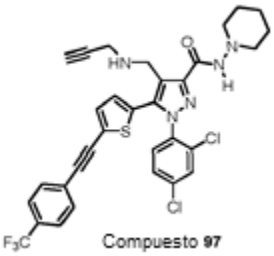

Compuesto **92**

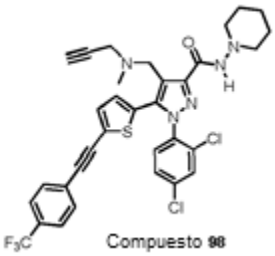

Compuesto **93**

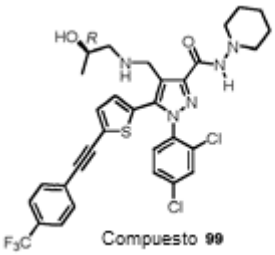

Compuesto **94**

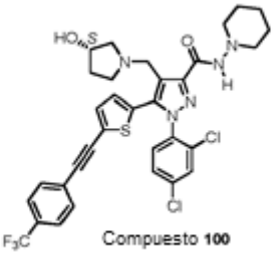

Compuesto **95**

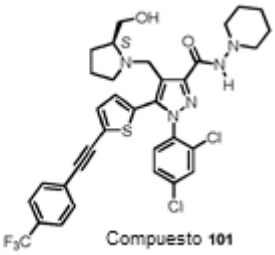

Compuesto **96**

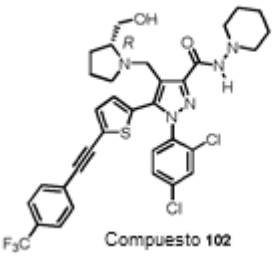

Compuesto **97**

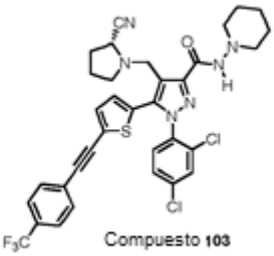

Compuesto **98**

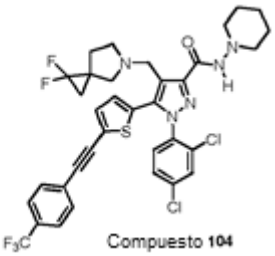

Compuesto **99**

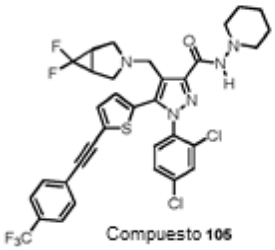

Compuesto **100**

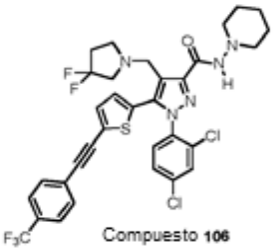

Compuesto **101**

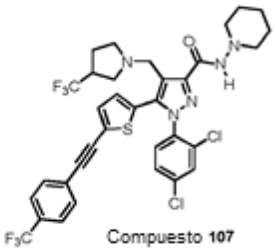

Compuesto **102**

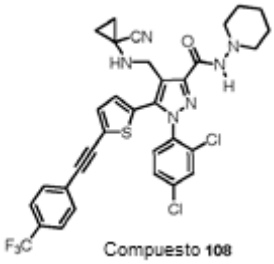

Compuesto **103**

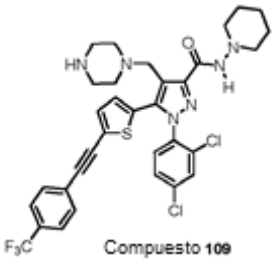

Compuesto **104**

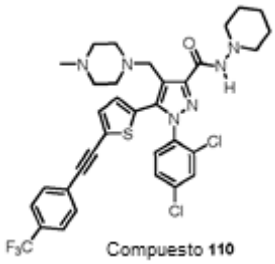

Compuesto **105**

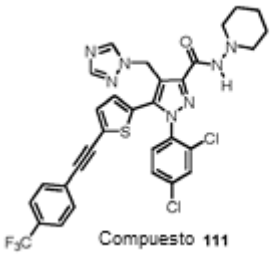

Compuesto **106**

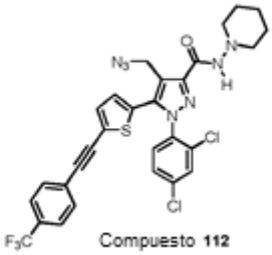

Compuesto **107**

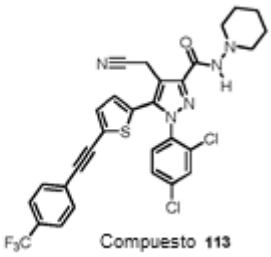

Compuesto **108**

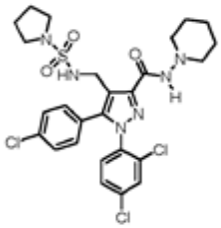

Compuesto **109**

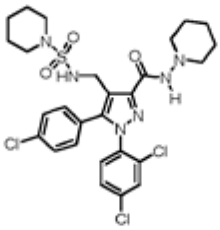

Compuesto **110**

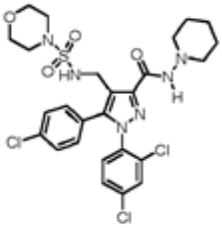

Compuesto **111**

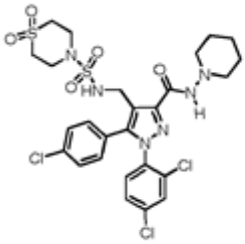

Compuesto **112**

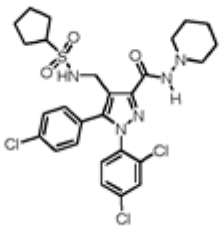

Compuesto **113**

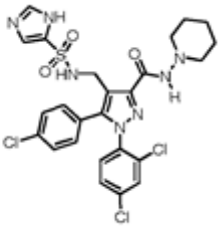

Compuesto **119**

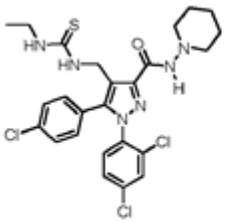

Compuesto **120**

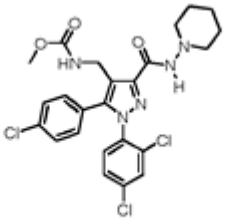

Compuesto **121**

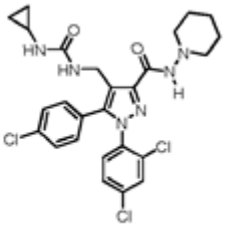

Compuesto **122**

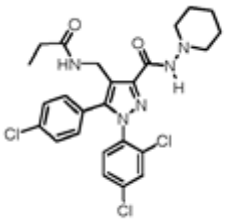

Compuesto **123**

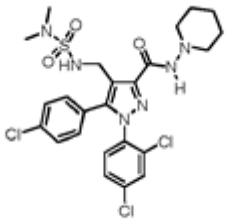

Compuesto **124**

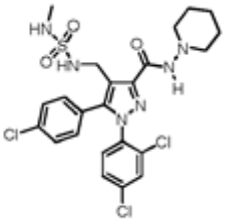

Compuesto **125**

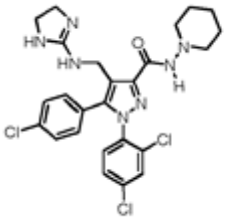

Compuesto **126**

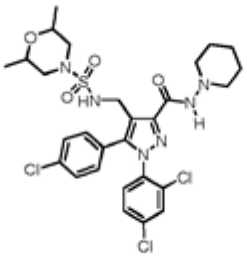

Compuesto **127**

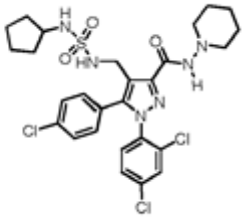

Compuesto **128**

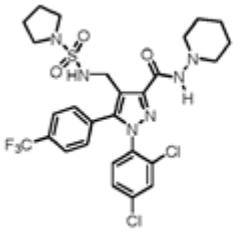

Compuesto **129**

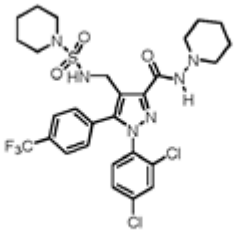

Compuesto **130**

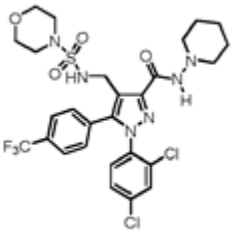

Compuesto **131**

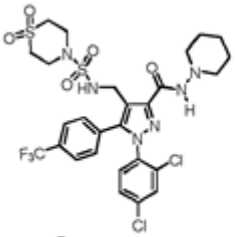

Compuesto **132**

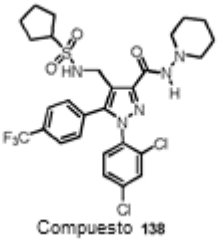

Compuesto **133**

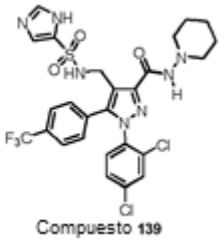

Compuesto **134**

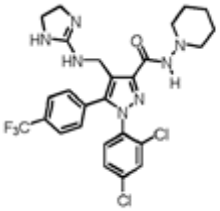

Compuesto **135**

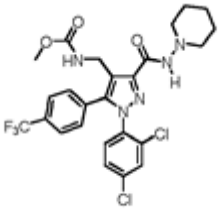

Compuesto **136**

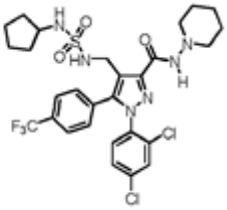

Compuesto **137**

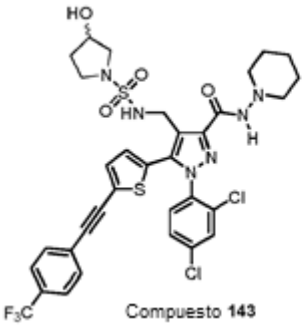

Compuesto **138**

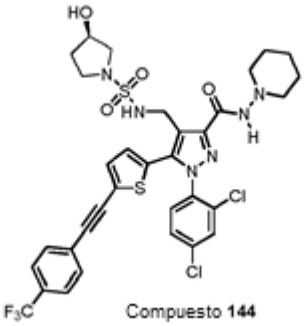

Compuesto **139**

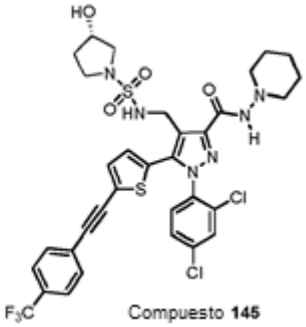

Compuesto **140**

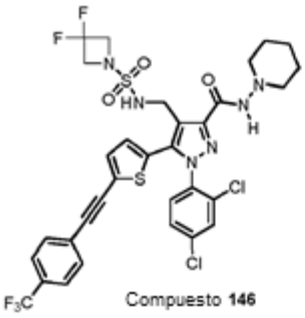

Compuesto **141**

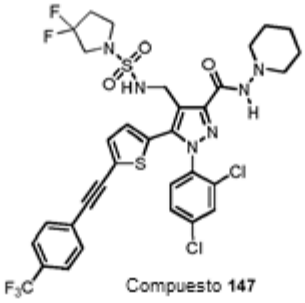

Compuesto **142**

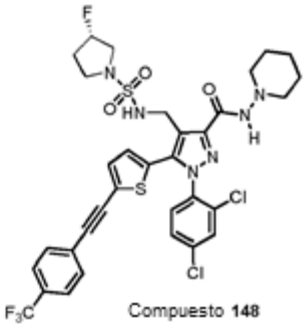

Compuesto **143**

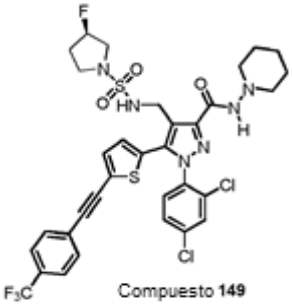

Compuesto **144**

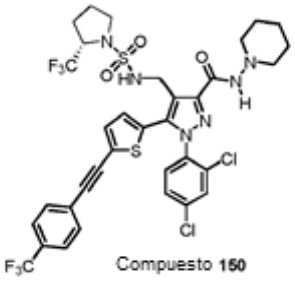

Compuesto **145**

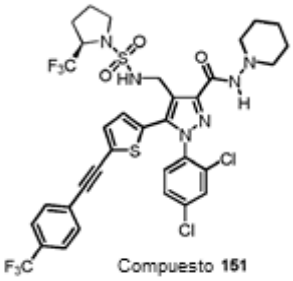

Compuesto **146**

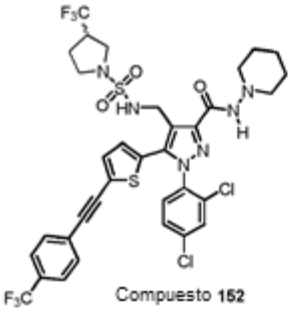

Compuesto **147**

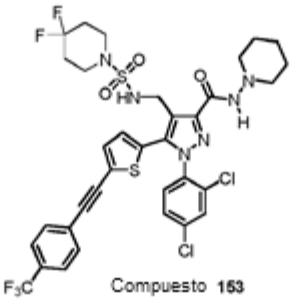

Compuesto **148**

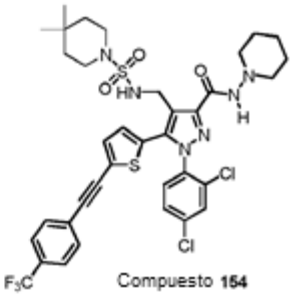

Compuesto **149**

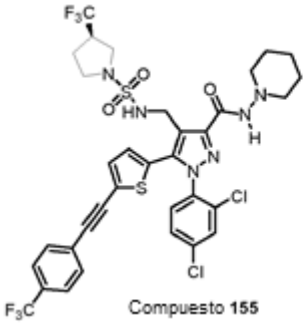

Compuesto **150**

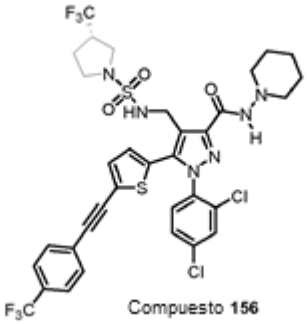

Compuesto **151**

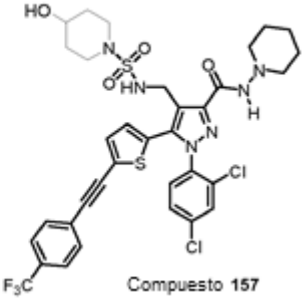

Compuesto **152**


Compuesto **153**


Compuesto **154**

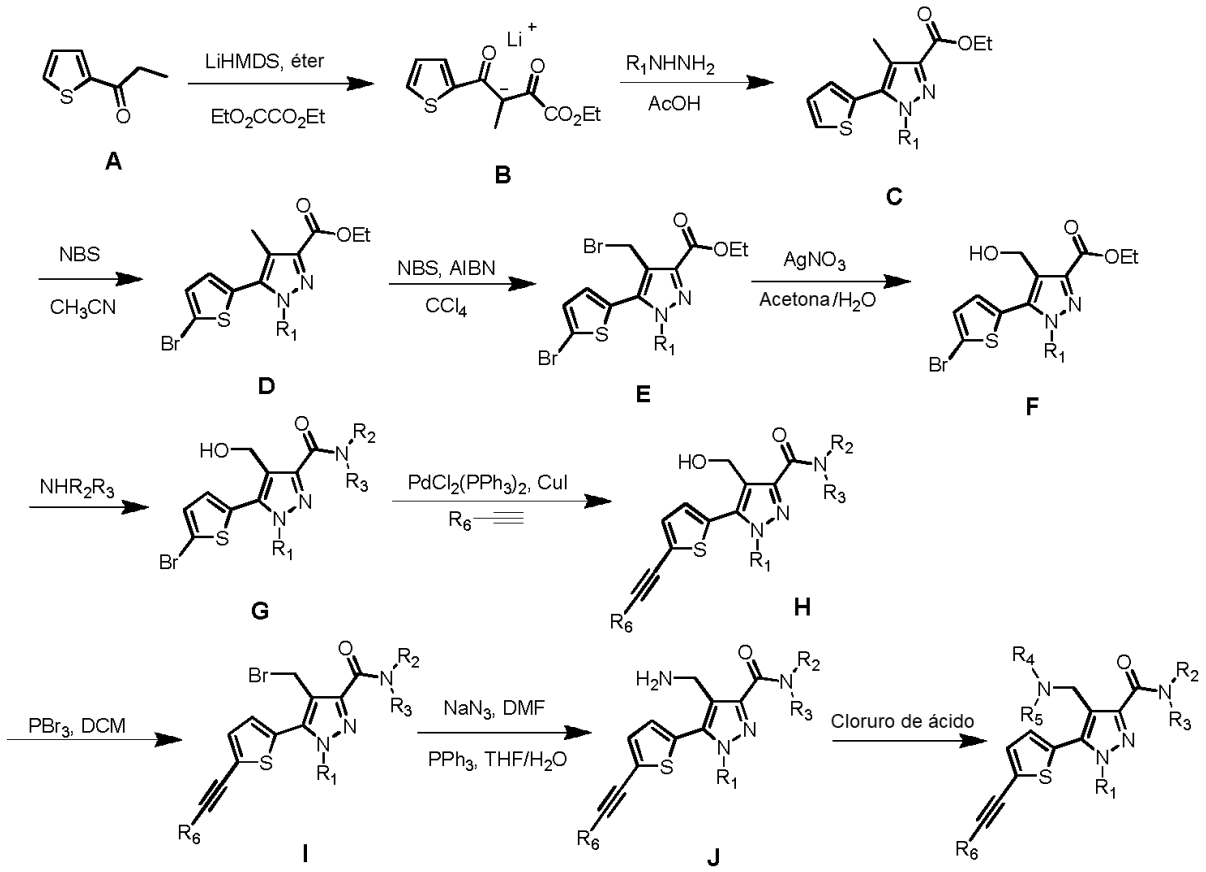

Compuesto **155**


Compuesto **156**


Compuesto **157**

Los compuestos de pirazol descritos en la presente memoria se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica. La ruta mostrada en el Esquema I a continuación ejemplifica la síntesis de compuestos de pirazol de esta invención.

Esquema 1



Específicamente, un compuesto de tiofeno que contiene un grupo cetona (compuesto A) puede reaccionar con un compuesto de oxalato (oxalato de dietilo) en presencia de una base para formar un compuesto de 1,3-diona que contiene un grupo éster (compuesto B). El compuesto de 1,3-diona se puede acoplar con una hidracina seguido por ciclación intramolecular bajo ácido acético a reflujo para producir un compuesto de pirazol que contiene un grupo éster (compuesto C). La bromación regioselectiva del compuesto de pirazol se puede lograr utilizando N-bromosuccinimida en THF a temperatura ambiente para producir el correspondiente compuesto de 5-bromo (compuesto D). Este compuesto se puede bromar más para producir un compuesto de dibromuro (compuesto E), que a su vez se trata con nitrato de plata en acetona/agua (1:1) para obtener un compuesto de bromuro de hidroxilo (compuesto F). Éste puede reaccionar con diferentes aminas en diversas condiciones de reacción (en presencia de cloruro de aluminio) para formar amida (compuesto G). El grupo bromo en la amida se puede convertir posteriormente en un grupo alquino al utilizar $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y CuI como catalizadores. El grupo hidroxilo en el compuesto así formado (compuesto H) se somete a bromación (PBr_3) para formar un bromuro (compuesto I).

El compuesto I puede reaccionar con azida sódica seguido de una reducción de Staudinger (PPh_3) para producir la correspondiente amina primaria (compuesto J), que se puede acoplar con diferente cloruro de ácido (por ejemplo, cloruro de sulfonilo) para obtener ciertos compuestos de la invención (por ejemplo, los compuestos 10-85 y 143-157). Opcionalmente, el compuesto I puede sufrir directamente la sustitución de S_N2 para formar otros compuestos de la invención (por ejemplo, los compuestos 87-113).

Un compuesto de pirazol así sintetizado se puede purificar mediante cualquier método adecuado, tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión, o recristalización.

Otros compuestos de pirazol de esta invención (por ejemplo, los compuestos 119-142) se pueden preparar usando otros materiales de partida adecuados a través de las rutas sintéticas descritas anteriormente y otras conocidas en la técnica. Los métodos expuestos anteriormente también pueden incluir adicionalmente etapas para añadir o eliminar

grupos protectores adecuados con el fin de permitir finalmente la síntesis de los compuestos de pirazol. Además, se pueden realizar varias etapas sintéticas en una secuencia u orden alternativos para producir los compuestos deseados. Las transformaciones de química sintética y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar compuestos de pirazol aplicables son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis,* 2ª ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,* John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,* John Wiley and Sons (1995) y sus posteriores ediciones.

Los compuestos de pirazol mencionados en la presente memoria pueden contener un doble enlace no aromático y uno o más centros asimétricos. Por lo tanto, pueden darse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales, mezclas diastereoméricas y formas cis o trans-isoméricas. Se contemplan todas estas formas isoméricas.

También está dentro del alcance de esta invención una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de al menos un compuesto de pirazol descrito anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, esta invención abarca un método para administrar una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de pirazol a un paciente que tiene una enfermedad descrita en la sección de resumen anterior. La expresión "una cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto activo de pirazol que se requiere para conferir un efecto terapéutico al sujeto tratado. Las dosis eficaces variarán, como será evidente para los expertos en la técnica, dependiendo de los tipos de enfermedades tratadas, la vía de administración, el uso de excipientes, y la posibilidad de uso conjunto con otro tratamiento terapéutico.

Para llevar a la practicar el método de la presente invención, una composición que contenga uno o más compuestos de pirazol se puede administrar por vía parenteral, oral, nasal, rectal, tópica o bucal. El término "parenteral", como se usa en la presente memoria, se refiere a una inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional o intracraneal, así como cualquier técnica de infusión adecuada.

Una composición inyectable estéril puede ser una disolución o una suspensión en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, tal como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el manitol, el agua, la disolución de Ringer, y la disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles como un disolvente o un medio de suspensión (por ejemplo, mono o diglicéridos sintéticos). Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, en especial en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, carboximetilcelulosa, o agentes dispersantes similares. Para la formulación también se pueden usar otros tensioactivos que se utilizan habitualmente, tales como los Tween o Span, u otros agentes emulgentes o potenciadores de la biodisponibilidad similares que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas, u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

Una composición para la administración oral puede ser cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral que incluye cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y disoluciones acuosas. En el caso de los comprimidos, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se suelen añadir agentes lubricantes, tal como el estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz secado. Cuando las suspensiones o emulsiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo se puede suspender o disolver en una fase oleosa combinada con agentes emulgentes o suspensores. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saborizantes, o colorantes.

Se puede preparar un aerosol nasal o una composición de inhalación de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Por ejemplo, esta composición se puede preparar como una disolución en disolución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Una composición que contenga uno o más compuestos activos de pirazol también se puede administrar en forma de supositorios para la administración rectal.

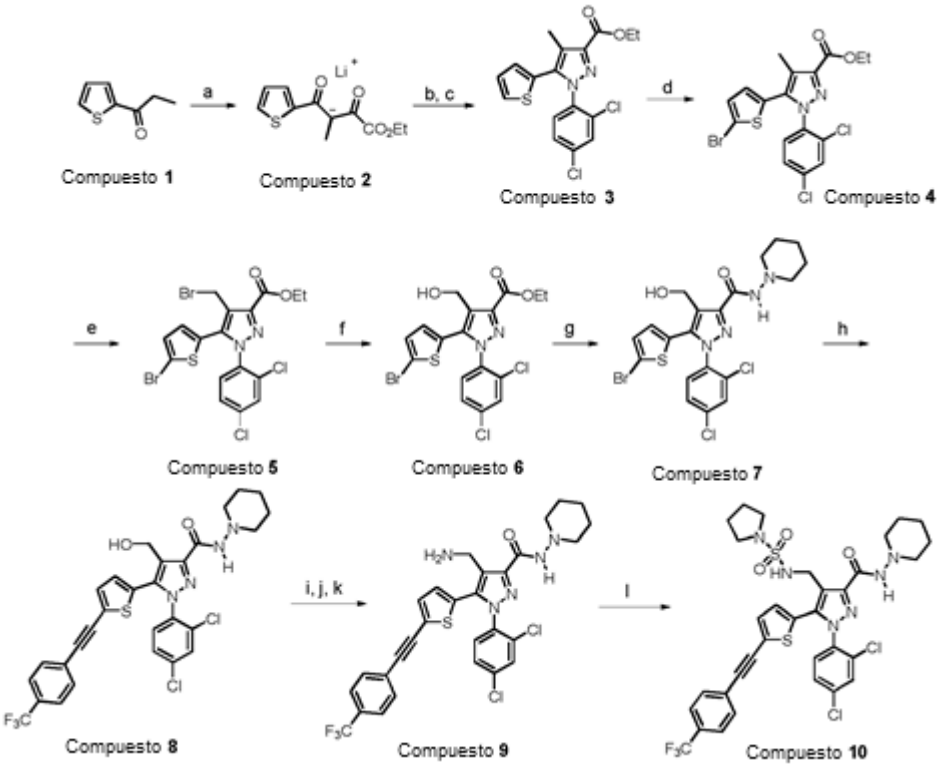
El vehículo en la composición farmacéutica debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con el ingrediente activo de la composición (y preferiblemente, capaz de estabilizar el ingrediente activo) y no perjudicial para el sujeto que se va a tratar. Se pueden utilizar uno o más agentes solubilizantes como excipientes farmacéuticos para la administración de un compuesto activo de pirazol. Los ejemplos de otros vehículos incluyen óxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa, laurilsulfato de sodio y amarillo D&C n.º 10.

Los compuestos de pirazol descritos anteriormente pueden seleccionarse de modo preliminar por su eficacia en el tratamiento de las enfermedades descritas anteriormente mediante un ensayo *in vitro* y luego confirmarse mediante experimentos en animales y ensayos clínicos. Otros métodos también serán evidentes para los expertos en la técnica.

Los ejemplos específicos a continuación deben considerarse solamente ilustrativos y no limitativos del resto de la descripción de ninguna manera. Sin entrar más en detalles, se cree que los expertos en la técnica, basándose en la descripción en la presente memoria, pueden utilizar la presente invención en todo su alcance. Todos los documentos publicados citados en la presente memoria se incorporan en la misma en su totalidad como referencia.

Ejemplo 1: Síntesis de los compuestos 10-85 y 143-157

El procedimiento general se ilustra inmediatamente a continuación utilizando el compuesto 10 como un ejemplo específico.



Reactivos y condiciones: (a) LiHMDS, oxalato de dietilo, THF/Et_2O, de -78 ºC a temperatura ambiente, 20 h, 85 %; (b) clorhidrato de 2,4-diclorofenilhidracina, EtOH, temperatura ambiente, 22 h; (c) AcOH, 120 ºC, 24 h, 50 % en dos etapas; (d) NBS, CH_3CN, de 0 ºC a temperatura ambiente, 16 h, 95 %; (e) NBS, AIBN, CCl_4, 80 ºC, 16 h; (f) $AgNO_3$, Acetona/H_2O = 1/1, 60 ºC, 16 h, 68% en dos etapas; (g) $AlCl_3$, 1-aminopiperidina, DCE, temperatura ambiente, 16 h, 97 %; (h) $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI, 1-etinil-4-(trifluorometil) benceno, 2-etanolamina, THF/H_2O (1/1), 80 ºC, 12 h, 70 %; (i) PBr_3, CH_2Cl_2, de 0 ºC a temperatura ambiente, 2 h; (j) NaN_3, DMF, temperatura ambiente, 3h; (k) PPh_3, THF/H_2O (1/1), temperatura ambiente, 16 h, 66 % en tres etapas; (1) cloruro de pirrolidina-1-sulfonilo, Et_3N, DMF, de 0 ºC a temperatura ambiente, 16 h; 87 %.

Sal de litio del 3-metil-2,4-dioxo-4-tiofen-2-il-butanonato de etilo (Compuesto 2):

A una disolución magnéticamente agitada de bis-(trimetilsilil)amida de litio (22,2 ml, 22,20 mmol, 1,0 M en THF) en dietiléter (40 ml) a -78 ºC se añadió 1-(2-tienil)-1-propanona (2,81 g, 20,04 mmol) en dietiléter (15 ml) gota a gota bajo una atmósfera de argón. Después de agitar la mezcla a la misma temperatura durante 45 minutos adicionales, se añadió gota a gota oxalato de dietilo (3,3 ml, 24,40 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante otras 16 h. El precipitado de reacción se filtró, se lavó con dietiléter y se secó a vacío para producir la sal de litio en bruto 2 (4,21 g, 85 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

Éster etílico del ácido 1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 3):

A una disolución de sal de litio 2 (3,21 g, 13,04 mmol) en etanol (35 ml) se añadió clorhidrato de 2,4-diclorofenilhidracina (3,01 g, 14,05 mmol) en una parte a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 22 h. Una vez completada la reacción, el precipitado se filtró, se lavó con etanol y dietiléter, se secó al vacío para dar un sólido amarillo claro (3,31 g). Este sólido en bruto, sin purificación, se disolvió en ácido acético (30 ml) y se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se evaporaron. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con n-hexano/acetato de etilo (9:1) produjo el éster 3 (2,49 g, 50 % en dos etapas) como un sólido blanco: mp 121-122 ºC; ^{1}H RMN (CDCl3) δ 7,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,45 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 162,7, 142,8, 137,8, 136,3, 136,0, 133,9, 131,0, 129,6, 128,8, 128,5, 127,7, 127,6, 127,2, 119,9, 60,9, 14,4, 9,9; ESMS m/z: 381,0 (M + 1), 403,0 (M + 23).

Éster etílico del ácido 5-(5-bromotiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 4):

A una disolución magnéticamente agitada de 3 (2,21 g, 5,79 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió NBS (1,24 g, 6,96 mmol) en pequeñas partes bajo argón a 0 ºC. La mezcla resultante se calentó luego hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se detuvo con tiosulfato de sodio acuoso saturado y se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con *n*-hexano/acetato de etilo (9:1) para producir 5-bromo éster 4 (2,53 g, 95 %) como un sólido blanco: mp 93-94 ºC; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,36-7,35 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,44 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 161,7, 142,2, 136,1, 135,8, 134,9, 133,0, 130,3, 129,5, 129,3, 128,6, 127,2, 119,5, 114,2, 114,1, 60.2, 13,8, 9,3; ESMS *m/z*: 460,9 (M + 1), 482,9 (M + 23);

4-(bromometil)-5-(5-bromotiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Compuesto 5):

A una disolución magnéticamente agitada de 4 (2,20 g, 4,78 mmol) en CCl_4 (22 ml) se añadió NBS (1,1 g, 6,21 mmol) y AIBN (0,05 g, 0,33 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró el precipitado. El disolvente se eliminó del filtrado a presión reducida para dar dibromuro 5 en forma de un líquido amarillo pálido; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 161,5, 142,2, 138,4, 137,1, 135,0, 133,8, 130,8, 130,5, 130,3, 130,2, 128,2, 128,0, 120,6, 116,4, 61,6, 22,4, 14,3; ESMS *m/z*: 538,8 (M + 1)

5-(5-bromotiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-4-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Compuesto 6):

A una disolución magnéticamente agitada de nitrato de plata (3,25 g, 19,12 mmol) en 100 ml de acetona acuosa al 50 % a temperatura ambiente se añadió una suspensión del compuesto en bruto 5 en acetona acuosa al 70 % (50 ml). La mezcla se agitó a 60 ºC durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el residuo insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío para eliminar la acetona. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con n-hexano/acetato de etilo (2:1). para producir hidroxiéster 6 (1,55 g, 68 % en dos etapas) en forma de un sólido blanco: ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,46 (dd, *J* = 1,2, 1,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,76 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 163,3, 142,9, 137,3, 136,8, 135,0, 133,7, 130,7, 130,4, 130,3, 130,1, 128,4, 127,8, 124,2, 115,8, 61,9, 54,5, 14,2; ESMS *m/z*: 498,9 (M + 23).

5-(5-bromotiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-4-(hidroximetil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 7):

A una disolución magnéticamente agitada de 6 (4,40 g, 9,24 mmol) y tricloruro de aluminio (2,46 g, 18,48 mmol) en dicloruro de etano (88 ml) se añadió 1-aminopiperidina (3,70 g, 36,96 mmol) lentamente bajo argón a 0 ºC. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, luego se detuvo la reacción con agua helada. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con n-hexano/acetato de etilo (1:1) para producir el Compuesto 7 (4,75 g, 97 %) en forma de un sólido blanco: ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,73 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,83 (brs, 4H), 1,78-1,73 (m, 4H), 1,42 (brs, 2H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 160,0, 144,7, 136,9, 136,6, 135,0, 133,6, 130,7, 130,3, 130,2, 128,6, 128,1, 124,0, 115,8, 57,1, 54,7, 25,3, 23,2; ESMS *m/z*: 529,1 (M + 1).

1-(2,4-diclorofenil)-5-(5-(2-(4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-4-(hidroximetil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 8):

Se agitó una disolución de bromotiofeno 7 (1,20 g, 2.26 mmol), $PdCl_2$ $(PPh_3)_2$ (0,16 g, 0,23 mmol), CuI (0,06 g, 0,28 mmol) y 2-etanolamina (0,5 M (ac)), 14 mL, 6,78 mmol) en THF (50 ml) y se desgasificó bajo argón en un recipiente a presión durante 10 minutos, momento en el que se añadió 1-etinil-4-(trifluorometil)benceno (0,58 g, 3,39 mmol) en una parte. La mezcla resultante se calentó a 80ºC en un baño de aceite durante 12 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida con n-hexano/acetato de etilo (1:1) para producir el compuesto 8 (0,98 g, 70 %) en forma de un sólido blanco: ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,75 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,21 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 2,83 (brs, 4H), 1,77-1,75 (m, 4H), 1,43 (brs, 2H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 160,0, 144,8, 136,8, 136,6, 135,1, 133,6, 132,6, 131,5, 130,7, 130,2 (q, J_{C-F} = 32,6 Hz), 130,3, 129,7, 129,1, 128,0, 126,1, 125,7, 125,3 (q, J_{C-F} = 3,6 Hz), 123,7 (q, J_{C-F} = 270,9 Hz), 93,6, 83,7, 57,1, 54,8, 25,3, 23,1; ESMS *m/z*: 619,1 (M + 1).

4-(aminometil)-1-(2,4-diclorofenil)-5-(5-(2-(4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 9):

A una disolución magnéticamente agitada del compuesto 8 (1,00 g, 1,62 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a 0 ºC se le añadió PBr_3 (0,87 g, 3,23 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, y luego se detuvo la reacción con agua helada. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el bromuro correspondiente que, a su vez, sin purificación, se dejó reaccionar con NaN_3 (0,53 g, 8,08 mmol). en DMF (10 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el azida correspondiente. Este compuesto azido, sin purificación, se trató adicionalmente con PPh_3 (0,51 g, 1,94 mmol) en THF/H_2O (1/1) (20 ml) a temperatura ambiente durante 16 h para producir el compuesto 9 (0,66 g, 66 % en tres etapas) en forma de un sólido amarillo pálido después de la purificación cromatográfica (CH_2Cl_2: MeOH = 9:1): ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,85 (brs, 1H), 7,62-7,56 (m, 4H), 7,51 (d, *J* = 1,8 Hz , 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,87-2,79 (m, 4H), 2,01 (s, 1H), 1,76 (quinteto, *J* = 5,4 Hz, 4H), 1,49-1,38 (m, 2H); ESMS *m/z*: 618,0 (M + 1).

1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-4-((pirrolidina-1-sulfonamido)metil)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofeno-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 10):

A una disolución magnéticamente agitada de Compuesto 9 (1,15 g, 1,86 mmol) y Et_3N (0,38 g, 3,72 mmol) en DMF (10 mL) a 0 ºC se añadió cloruro de pirrolidina-1-sulfonilo (0,47 g, 2,79 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 16 h, y luego se detuvo la reacción con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida con n-hexano/acetato de etilo (1:1) como disolvente eluyente para producir el producto deseado 10 (1,21 g, 87 %) en forma de un sólido blanco: mp 163-164 ºC; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,71 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 4H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,50 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,28-3,25 (m, 4H), 2,87-2,81 (m, 4H), 1,86 (quinteto, *J* = 3,6 Hz, 4H), 1,78 (quinteto, *J* = 5,6 Hz, 4H), 1,48-1,42 (m, 2H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 159,2, 144,3, 137,4, 136,7, 134,8, 133,3, 132,7, 131,3, 130,6, 130,2, 130,1, 130,0 (q, J_{C-F} = 33,0 Hz), 128,5, 127,9, 125,9, 125,6, 125,0 (q, J_{C-F} = 4,0 Hz), 123,5 (q, J_{C-F} = 270,5 Hz), 119,7, 93,4, 83,7, 56,9, 47,7, 37,2, 25.3, 25,0, 22,9; ESMS *m/z*: 751,0 (M + 1).

(Z)-4-((2-ciano-3-ciclopropilguanidin)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)-tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 11):

ES-MS (M + 1): 725,1.

(E)-4-((1-amino-2-nitrovinilamino)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 12):

ES-MS (M + 1): 704,1.

(E)-1-(2,4-diclorofenil)-4-((1-(metilamin)-2-nitrovinilamin)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 13):

ES-MS (M + 1): 718,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-(guanidinmetil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 14):

ES-MS (M + 1): 660,2.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((3-metilguanidin)metil)-N-(piperidin-1il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il))-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 15):

ES-MS (M + 1): 674,2.

4-(acetamidometil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 16):

ES-MS (M + 1): 660,1.

(1-(2,4-diclorofenil)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-4-il)metilcarbamato de metilo (Compuesto 17):

ES-MS (M + 1): 676,1.

(1-(2,4-diclorofenil)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-4-il)metilcarbamato de etilo (Compuesto 18):

ES-MS (M + 1): 690,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((3-etilureido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 19):

ES-MS (M + 1): 689,1.

4-((3-ciclopropilureido)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 20):

ES-MS (M + 1): 701,1.

1-*(2,4-diclorofenil)-4-((3-metiltioureido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 21):*

ES-MS (M + 1): 691,1.

4-((3-ciclopropiltioureido)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 22):

ES-MS (M + 1): 717.1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamin)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 23):

ES-MS (M + 1): 686,1.

(E)-4-((2-ciano-3-metilguanidin)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil))fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 24):

ES-MS (M + 1): 699,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-(metilsulfonamidometil)-N(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 25):

ES-MS (M + 1): 696,0.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((1-metiletilsulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 26):

ES-MS (M + 1): 724,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((N,N-dimetilsulfamoilamin)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 27):

ES-MS (M + 1): 725,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((N-metilsulfamoilamin)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 28):

ES-MS (M + 1): 711,0.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((N-isopropilsulfamoilamin)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 29):

ES-MS (M + 1): 739,1.

4-((N-terc-butilsulfamoilamin)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 30):

ES-MS (M + 1): 753,1.

4-(ciclopentansulfonamidometil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 31):

ES-MS (M + 1): 750,1.

4-((1H-imidazol-5-sulfonamido)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 32):

ES-MS (M + 1): 748,0.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((4-etilpiperazin-1-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 33):

ES-MS (M + 1): 794,1.

1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-4-((piperidin-1-sulfonamido)metil)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 34):

ES-MS (M + 1): 765,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((morfolin-4-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 35):

ES-MS (M + 1): 767,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((3,5-dimetilpiperidin-1-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 36):

ES-MS (M + 1): 793,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((2,6-dimetilmorfolin-4-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 37):

ES-MS (M + 1): 795,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-({[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]amino}metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-{[4-(trifluorometil)fenil]etinil}tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 38):

ES-MS (M + 1): 815,0.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 39):

ES-MS (M + 1): 806,1.

1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-4-((tiofen-2-sulfonamido)metil)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 40):

ES-MS (M + 1): 764,0.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((4-metilpiperazin-1-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 41):

ES-MS (M + 1): 780,1.

4-((N-ciclopropilsulfamoilamin)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 42):

ES-MS (M + 1): 737,1.

4-((N-ciclopentilsulfamoilamin)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 43):

ES-MS (M + 1): 765,1.

4-((N-ciclohexilsulfamoilamin)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 44):

ES-MS (M + 1): 779,1.

4-((N-cicloheptilsulfamoilamin)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 45):

ES-MS (M + 1): 793,1.

4-((aziridin-1-sulfonamido)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 46):

ES-MS (M + 1): 723,1.

4-((azetidin-1-sulfonamido)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N(piperidin-1il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 47):

ES-MS (M + 1): 737,1.

4-((1,3-oxazetidin-3-sulfonamido)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il) -1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 48):

ES-MS (M + 1): 739,1.

4-{[(7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilsulfonil)amin]metil}-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-{[4-(trifluorometil)fenil]etinil }tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 49):

ES-MS (M + 1): 777,1.

4-((2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-sulfonamido)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 50):

ES-MS (M + 1): 737,1.

4-(ciclopropansulfonamidometil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 51):

ES-MS (M + 1): 722,1.

4-(ciclohexansulfonamidometil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 52):

ES-MS (M + 1): 764,1.

4-((1H-imidazol-5-sulfonamido)metil)-5-(5-((4-clorofenil)etinil)tiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidina)1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 53):

ES-MS (M + 1): 716,1.

5-(5-((4-clorofenil)etinil)tiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1il)-4-((pirrolidin-1-sulfonamido)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 54):

ES-MS (M + 1): 719,1.

5-(5-((4-clorofenil)etinil)tiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-4-((piperidin-1-sulfonamido)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 55):

ES-MS (M + 1): 733,1.

5-(5-((4-clorofenil)etinil)tiofen-2-il)-4-((N-ciclopentilsulfamoilamin)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 56):

ES-MS (M + 1): 733,1.

5-(5-((4-clorofenil)etinil)tiofen-2-il)-4-((N-ciclopropilsulfamoilamin)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 57):

ES-MS (M + 1): 705,0.

5-(5-((4-clorofenil)etinil)tiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-4-((2,6-dimetilmorfolin-4-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 58):

ES-MS (M + 1): 763,1.

5-(5-((4-clorofenil)etinil)tiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-4-((N-metilsulfamoilamin)metil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 59):

ES-MS (M + 1): 679,1.

4-((azetidin-1-sulfonamido)metil)-5-(5-((4-clorofenil)etinil)tiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-)il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 60):

ES-MS (M + 1): 705,0.

4-((1,3-oxazetidin-3-sulfonamido)metil)-5-(5-((4-clorofenil)etinil)tiofen-2-il)-1(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin)-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 61):

ES-MS (M + 1): 707,1.

1-(2,4-diclorofenil)-5-(5-(pent-1-inil)tiofen-2-il)-N-(piperidin-1-il)-4-((pirrolidin-1-sulfonamido)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 62):

ES-MS (M + 1): 649,2.

1-(2,4-diclorofenil)-5-(5-(pent-1-inil)tiofen-2-il)-N-(piperidin-1-il)-4-((piperidin-1-sulfonamido)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 63):

ES-MS (M + 1): 663,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((morfolin-4-sulfonamido)metil)-5-(5-(pent-1-inil)tiofen-2-il)-N-(piperidin-1-il))-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 64):

ES-MS (M + 1): 665,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-({[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]amino}metil)-5-[5-(pent-1-in-1-il)tiofen-2-il]-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 65):

ES-MS (M + 1): 713,1.

4-(ciclopentansulfonamidometil)-1-(2,4-diclorofenil)-5-(5-(pent-1-inil)tiofen-2-il)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 66):

ES-MS (M + 1): 648,2.

4-((1H-imidazol-5-sulfonamido)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-5-(5-(pent-1-inil)tiofen-2-il)-N-(piperidin-1)-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 67):

ES-MS (M + 1): 646,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((3-etiltioureido)metil)-5-(5-(pent-1-inil)tiofen-2-il)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 68):

ES-MS (M + 1): 603,2.

(1-(2,4-diclorofenil)-5-(5-(pent-1-inil)tiofen-2-il)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-il)metilcarbamato de metilo (Compuesto 69):

ES-MS (M + 1): 574,1.

4-((3-ciclopropilureido)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-5-(5-(pent-1-inil)tiofen-2-il)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 70):

ES-MS (M + 1): 599,1.

1-(2,4-diclorofenil)-5-(5-(pent-1-inil)tiofen-2-il)-N-(piperidin-1-il)-4-(propionamidmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 71):

ES-MS (M + 1): 572,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((N,N-dimetilsulfamoilamin)metil)-5-(5-(pent-1-inil)tiofen-2-il)-N-(piperidin-1-il))-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 72):

ES-MS (M + 1): 623,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((N-metilsulfamoilamin)metil)-5-(5-(pent-1-inil)tiofen-2-il)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 73):

ES-MS (M + 1): 609,1.

5-(5-(ciclopentiletinil)tiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-4-((pirrolidin-1-sulfonamido)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 74):

ES-MS (M + 1): 675,1.

5-(5-(ciclopentiletinil)tiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-4-((piperidin-1-sulfonamido)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 75):

ES-MS (M + 1): 689,1.

5-(5-(ciclopentiletinil)tiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-4-((morfolin-4-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 76):

ES-MS (M + 1): 691,1.

5-[5-(ciclopentiletinil)tiofen-2-il]-1-(2,4-diclorofenil)-4-({[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]amin}metil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 77):

ES-MS (M + 1): 739,1.

4-(ciclopentansulfonamidometil)-5-(5-(ciclopentiletinil)tiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 78):

ES-MS (M + 1): 674,1.

4-((1H-imidazol-5-sulfonamido)metil)-5-(5-(ciclopentiletinil)tiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 79):

ES-MS (M + 1): 672,1.

5-(5-(ciclopentiletinil)tiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-4-((3-etiltioureido)metil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol 3-carboxamida (Compuesto 80):

ES-MS (M + 1): 629,1.

(5-(5-(ciclopentiletinil)tiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-il)metilcarbamato de metilo (Compuesto 81) :

ES-MS (M + 1): 600,1.

5-(5-(ciclopentiletinil)tiofen-2-il)-4-((3-ciclopropilureido)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 82):

ES-MS (M + 1): 625,1.

5-(5-(ciclopentiletinil)tiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-4-(propionamidometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 83):

ES-MS (M + 1): 598,1.

5-(5-(ciclopentiletinil)tiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-4-((N,N-dimetilsulfamoilamin)metil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 84):

ES-MS (M + 1): 649,1.

5-(5-(ciclopentiletinil)tiofen-2-il)-1-(2,4-diclorofenil)-4-((N-metilsulfamoilamin)metil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 85):

ES-MS (M + 1): 635,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((3-hidroxipirrolidin-1-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 143):

ES-MS (M + 1): 767,0.

1-(2,4-diclorofenil)-4-(((R)-3-hidroxipirrolidin-1-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil))fenil) etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 144):

ES-MS (M + 1): 767,0.

1-(2,4-diclorofenil)-4-(((S)-3-hidroxipirrolidin-1-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil))fenil)etinil) tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 145):

ES-MS (M + 1): 767,0.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((3-fluoro-3-metilazetidin-1-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometilo))fenil) etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 146):

ES-MS (M + 1): 772.9.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((3,3-difluoropirrolidin-1-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenilo)etinil) tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 147):

ES-MS (M + 1): 786,9.

1-(2,4-diclorofenil)-4-(((S)-3-fluoropirrolidin-1-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil))fenil)etinil) tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 148):

ES-MS (M + 1): 769,0.

1-(2,4-diclorofenil)-4-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometilo))fenil)etinil) tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 149):

ES-MS (M + 1): 769,0.

1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-4-(((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-sulfonamido)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 150):

ES-MS (M + 1): 819.0.

1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-4-(((R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-sulfonamido)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 151):

ES-MS (M + 1): 819,0.

1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-4-((3-(trifluorometil)pirrolidin-1-sulfonamido)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 152):

ES-MS (M + 1): 819,0.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((4,4-difluoropiperidin-1-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenilo)etinil) tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 153):

ES-MS (M + 1): 800,9.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((4,4-dimetilpiperidin-1-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenilo)etinil) tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 154):

ES-MS (M + 1): 793,1.

1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-4-(((R)-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-sulfonamido)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 155):

ES-MS (M + 1): 819,0.

1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-4-(((S)-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-sulfonamido)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 156):

ES-MS (M + 1): 819,0.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((4-hidroxipiperidin-1-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil) tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 157):

ES-MS (M + 1): 781,0

Ejemplo 2: Síntesis de los compuestos 87-113

El procedimiento general se ilustra inmediatamente a continuación utilizando el compuesto 87 como un ejemplo específico.

4-(bromometil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 86):

A una disolución magnéticamente agitada del compuesto 8 (0,15 g, 0,24 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0 ºC se añadió PBr_3 (0,13 g, 0,48 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 2 h, y luego la reacción se detuvo con agua helada. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar bromuro 86 en forma de un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,58 (m, 4H), 7,53-7,52 (m, 1H), 7,38-7,37 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,85 (brs, 4H), 1,77-1,71 (m, 4H), 1,42 (brs, 2H); ESMS *m/z*: 681,1 (M + 1).

1-(2,4-diclorofenil)-4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-N-(piperidin-1-il)-5-(5-{[4-(trifluorometil)fenil]etinil}tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 87):

A una disolución magnéticamente agitada de bromuro 86 (0,16 g, 0,24 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente se añadió 1,1-dióxido de tiomorfolina (0,07 g, 0,48 mmol) en una parte. La mezcla resultante se calentó hasta 60 ºC durante 16 h, y luego la reacción se detuvo con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo en bruto, que se sometió a purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con n-hexano/acetato de etilo (1:1) para producir el producto deseado 87 (0,14 g, 79 % en dos etapas) en forma de un sólido blanco: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,72 (s, 1H), 7,61 (m, 4H), 7,52 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,14- 3,05 (m, 8H), 2,85-2,82 (m, 4H), 1,79-1,74 (m, 4H), 1,44-1,40 (m, 2H); ESMS *m/z*: 735.8 (M + 1).

1-(2,4-diclorofenil)-4-((metilamin)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-ilo)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 88):

ES-MS (M + 1): 632,1.

4-((ciclopropilamin)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il))-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 89):

ES-MS (M + 1): 658,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((isopropilamin)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il))-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 90):

ES-MS (M + 1): 660,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((3-hidroxiazetidin-1-il)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 91):

ES-MS (M + 1): 674,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 92):

ES-MS (M + 1): 676,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((oxetan-3-ilamin)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 93):

ES-MS (M + 1): 674,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((3-metiloxetan-3-ilamin)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 94):

ES-MS (M + 1): 688,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((metil(oxetan-3-il)amin)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil))etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 95):

ES-MS (M + 1): 688,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((oxetan-3-ilmetilamin)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 96):

ES-MS (M + 1): 688,1.

1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-4-((prop-2-inilamin)metil)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 97):

ES-MS (M + 1): 656,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((metil(prop-2-inil)amin)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil))etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 98):

ES-MS (M + 1): 670,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-(((R)-2-hidroxipropilamin)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 99):

ES-MS (M + 1): 676,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-(((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil))fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 100):

ES-MS (M + 1): 688,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-(((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 101):

ES-MS (M + 1): 702,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-(((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 102):

ES-MS (M + 1): 702,1.

4-(((R)-2-cianopirrolidin-1-il)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil))fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 103):

ES-MS (M + 1): 697,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-[(1,1-difluoro-5-azaspiro[2.4]hept-5-il)metil]-N-(piperidin-1-il)-5-(5-{[4-(trifluorometil)fenil]etinil} tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 104):

ES-MS (M + 1): 734,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((6,6-difluoro-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil) etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 105):

ES-MS (M + 1): 720,2.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-N(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenilo)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 106):

ES-MS (M + 1): 708,1.

1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-4-((3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 107):

ES-MS (M + 1): 740,1.

4-((1-dianociclopropilamin)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 108):

ES-MS (M + 1): 683,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-(piperazin-1-ilmetil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 109):

ES-MS (M + 1): 687,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 110):

ES-MS (M + 1): 701,1.

4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 111):

ES-MS (M + 1): 670,1.

4-(azidometil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 112):

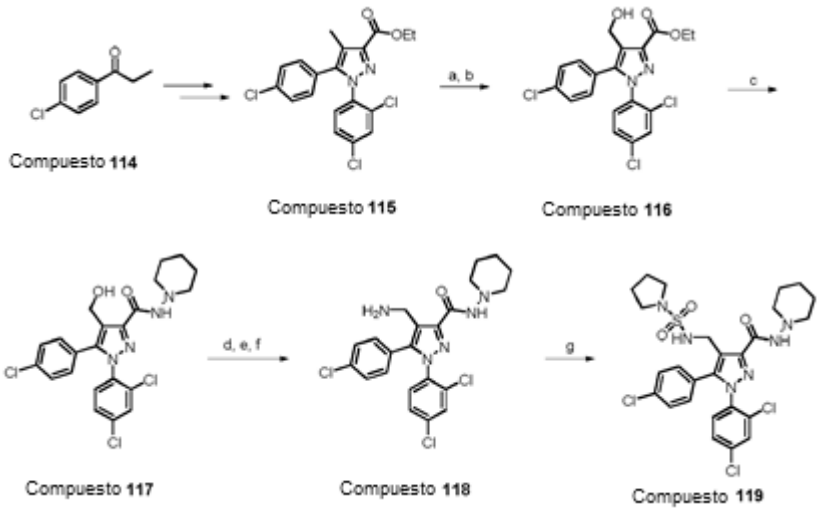
ES-MS (M + 1): 644,2.

4-(cianometil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(5-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 113):

ES-MS (M + 1): 628,1.

Ejemplo 3: Síntesis de los compuestos 119-142

Los Compuestos 119-142 se prepararon de acuerdo con un método general de síntesis ilustrado a continuación usando el Compuesto 119 como ejemplo.



Reactivos y condiciones: (a) NBS, AIBN, CCl_4, 80 ºC, 16 h; (b) $AgNO_3$, acetona/H_2O = 1/1, 60 ºC, 16 h, 66 % en dos etapas; (c) $AlCl_3$, 1-aminopiperidina, DCE, temperatura ambiente, 16 h, 93 %; (d) PBr_3, CH_2Cl_2, temperatura ambiente, 2 h; (e) NaN_3, DMF, temperatura ambiente, 3h; (f) PPh_3, THF/H_2O = 1/1, temperatura ambiente, 16 h, 75 % en tres etapas; (g) cloruro de pirrolidin-1-sulfonilo, Et_3N, DMF, de 0 ºC a temperatura ambiente, 16 h; 85 %.

El éster intermedio 115 se preparó fácilmente basándose en un procedimiento de tres atapas descrito en la bibliografía a partir del Compuesto 114 disponible comercialmente (*J. Med. Chem.* 1999, 42, 769-776).

5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Compuesto 116):

A una disolución magnéticamente agitada del compuesto 115 (2,00 g, 4,88 mmol) en CCl_4 (20 ml) se añadió NBS (1,13 g, 6,34 mmol) y AIBN (0,06 g, 0,39 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 16 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró el precipitado. El disolvente se eliminó del filtrado a presión reducida para dar bromuro en bruto en forma de un líquido amarillo pálido. A una disolución magnéticamente agitada de nitrato de plata (3,32 g, 19,52 mmol) en 100 ml de acetona acuosa al 50 % a temperatura ambiente se añadió una suspensión de bromuro en acetona acuosa al 70 %. La mezcla se agitó a 60ºC durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el residuo insoluble se separó por filtración y el filtrado resultante se concentró a vacío para eliminar la acetona. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 y la capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo en bruto, que se sometió a purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con n-hexano/acetato de etilo 1:1) para producir el éster 116 (1,37 g, 66 % en dos etapas) en forma de un sólido blanco: ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,41 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 4H), 7,13-7,10 (m, 2H), 4,63 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,60 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,45 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); ESMS *m/z*: 447,0 (M + 1).

5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-(hidroximetil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 117):

A una disolución magnéticamente agitada de 116 (1,21 g, 2,84 mmol) y tricloruro de aluminio (1,52 g, 11,36 mmol) en dicloruro de etano (20 ml) se añadió 1-amino piperidina (1,14 g, 11,36 mmol) lentamente bajo argón a 0 ºC. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 16 h, y luego la reacción se detuvo con agua helada y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un

residuo en bruto, que se sometió a purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con n-hexano/acetato de etilo (1:1) para producir el compuesto 117 (1,27 g, 93%) en forma de un sólido blanco: ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,78 (brs, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,33-7,20 (m, 4H), 7,08-7,03 (m, 2H), 5,16 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,88-2,80 (m, 4H), 1,78 (quinteto, *J* = 5,4 Hz, 4H), 1,50-1,40 (m, 2H); ESMS *m/z*: 479,0 (M + 1).

4-(aminometil)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 118):

A una disolución magnéticamente agitada de 117 (0,34 g, 0,72 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0 ºC se añadió PBr_3 (0,39 g, 1,43 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 2 h, y luego la reacción se detuvo con agua. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el bromuro correspondiente en forma de un sólido amarillo pálido. Sin purificación, el compuesto de bromo así obtenido se trató con NaN_3 (0,23 g, 3,58 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir azida en bruto que, sin purificación, se trató adicionalmente con PPh_3 (0,38 g, 1,43 mmol) en THF/H_2O (1/1) (7 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo en bruto, que se sometió a purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con CH_2Cl_2/MeOH (9:1) para producir el compuesto 118 (0,26 g, 75 % en tres etapas) en forma de un sólido blanco: ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,84 (brs, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,88-2,80 (m, 4H), 1,83 (brs, 1H), 1,83 -1,71 (m, 4H), 1,48-1,38 (m, 2H); ESMS *m/z*: 478,0 (M + 1)

5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-4-((pirrolidin-1-sulfonamido)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 119):

A una disolución magnéticamente agitada de 118 (0,26 g, 0,54 mmol) y Et_3N (0,11 g, 1,08 mmol) en DMF (3 ml) a 0 ºC se le añadió gota a gota cloruro de pirrolidin-1-sulfonilo (0,14 g, 0,81 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 16 h, y luego la reacción se detuvo con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida con n-hexano/acetato de etilo (1:1) para obtener el producto deseado 119 (0,28 g, 85 %) en forma de un sólido blanco: ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,72 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 3H), 7,24-7,19 (m, 3H), 6,52 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,26- 3,22 (m, 4H), 2,88-2,80 (m, 4H), 1,85 (quinteto, J = 3,6 Hz, 4H), 1,78 (quinteto, *J* = 5,6 Hz, 4H), 1,48-1,41 (m, 2H); ESMS *m/z*: 611,1 (M + 1).

5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-4-((piperidin-1-sulfonamido)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 120):

ES-MS (M + 1): 627,1.

5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-((morfolin-4-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 121) :

ES-MS (M + 1): 629,1.

5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-({[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]amino}metil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 122):

ES-MS (M + 1): 677,1.

5-(4-clorofenil)-4-(ciclopentanosulfonamidometil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 123):

ES-MS (M + 1): 612,1

4-((1H-imidazol-5-sulfonamido)metil)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 124):

ES-MS (M + 1): 610,1.

5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-((3-etiltioureido)metil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 125):

ES-MS (M + 1): 567,1.

(5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-il)metilcarbamato de metilo (Compuesto 126):

ES-MS (M + 1): 536,1.

5-(4-clorofenil)-4-((3-ciclopropilureido)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 127):

ES-MS (M + 1): 561,1

5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-4-(propionamidometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 128):

ES-MS (M + 1): 534,1.

5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-((N,N-dimetilsulfamoilamin)metil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 129):

ES-MS (M + 1): 587,1.

5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-((N-metilsulfamoilamin)metil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 130):

ES-MS (M + 1): 573,1.

5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamin)metil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 131):

ES-MS (M + 1): 546,1.

5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-((2,6-dimetilmorfolin-4-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 132):

ES-MS (M + 1): 655,1.

5-(4-clorofenil)-4-((N-ciclopentilsulfamoilamin)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 133):

ES-MS (M + 1): 625,1.

1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-4-((pirrolidin-1-sulfonamido)metil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 134):

ES-MS (M + 1): 645,1.

1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-4-((piperidin-1-sulfonamido)metil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 135):

ES-MS (M + 1): 659,2.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((morfolin-4-sulfonamido)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 136):

ES-MS (M + 1): 661,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-({[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]amino}metil)-N-(piperidin-1-il)-5-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 137):

ES-MS (M + 1): 709,1.

4-(ciclopentanosulfonamidometil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 138):

ES-MS (M + 1): 644,1.

4-((1H-imidazol-5-sulfonamido)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 139):

ES-MS (M + 1): 642,1.

1-(2,4-diclorofenil)-4-((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamin)metil)-N-(piperidin-1-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 140):

ES-MS (M + 1): 580,1.

(1-(2,4-diclorofenil)-3-(piperidin-1-ilcarbamoil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-il)metilcarbamato de metilo (Compuesto 141):

ES-MS (M + 1): 570,1.

4-((N-ciclopentilsulfamoilamino)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(piperidin-1-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 142):

ES-MS (M + 1): 659,2.

Ejemplo 4: Ensayo de unión a radioligando

Los receptores CB1 y CB2 humanos se obtuvieron a partir de líneas celulares HEK293 que expresan de forma estable los receptores CB1 y CB2. Brevemente, las células que expresan un receptor CB1 o CB2 se recogieron y se sometieron a sonicación. Las células lisadas se centrifugaron durante 30 minutos a 43.000 x g a 4 ºC. Los sedimentos resultantes se resuspendieron en un tampón (Tris 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 2,5 mM, pH 7,4, sacarosa al 10 %) y se almacenaron a -80ºC. La concentración de proteína de la membrana purificada se determinó mediante el método de Bradford como se describe en el manual proporcionado por Bio-Rad Laboratories, Inc. (Hercules, CA).

La afinidad por los receptores CB1 y CB2 se determinó mediante un ensayo de unión de radioligandos *in vitro* de la siguiente manera. Se mezclaron 0,2~8 µg de fracciones de membrana preparadas a partir de líneas celulares que expresan CB1 o CB2 descritas anteriormente con un tampón (pH 7,4, Tris-HCl 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM y BSA al 0,3%) que contenía 0,75 nM de [^{3}H]CP55,940 (un ligando que se une específicamente a los receptores CB1 y CB2) y un compuesto de ensayo. Se utilizó CP no radiactivo 55.940 (1 µM) en lugar del compuesto de ensayo en un ensayo de control. La mezcla se incubó durante 1,5 horas a 30 ºC en microplacas Multiscreen (Millipore, Billerica, MA) para permitir que el compuesto de ensayo o [^{3}H]CP55,940 se uniera al receptor. La reacción de unión se terminó por filtración Manifold, en la que las fracciones de membrana (que contenían un receptor CB1 o CB2) se retuvieron en los filtros. Los filtros se lavaron luego con un tampón de lavado enfriado con hielo (Tris 50 mM, pH 7,4, BSA al 0,25 %) cuatro veces para retirar [^{3}H]CP55,940 libre. La radioactividad de las fracciones de membrana unidas a los filtros se midió mediante Topcount (Perkin Elmer Inc.). Se calculó la CI_{50} (la concentración del compuesto de ensayo requerida para inhibir el 50 % de la unión de [^{3}H]CP55.940 al receptor).

Los compuestos 10-85, 87-113, y 119-157 se probaron en este ensayo. Fue inesperado que todos los compuestos de ensayo tuvieran valores de CI_{50} entre 1 nM y 10 µM para inhibir la unión de [^{3}H]CP55,940 por los receptores CB1 y CB2, respectivamente.

Ejemplo 5: Ensayo de unión a GTP por DELFIA

La actividad de un compuesto de ensayo en la modulación del receptor CB1 se determinó mediante el método descrito en el siguiente párrafo utilizando el kit de unión a GTP por DELFIA suministrado por PerkinElmer Inc. (Boston, MA). El ensayo de unión a GTP por DELFIA es un ensayo fluorométrico de resolución temporal que se basa en el intercambio de GDP-GTP sobre subunidades de proteína G después de la activación de un receptor acoplado a la proteína G. Cabe señalar que la estimulación de un receptor CB1 por CP 55.940 dio lugar a la sustitución del PIB por GTP en la subunidad α de la proteína G, lo que produjo el complejo Gα-GTP, es decir, la forma activada de la proteína G. Se usó Eu-GTP, un GTP no hidrolizable marcado con el quelato de europio, para monitorizar la activación dependiente de agonistas de la proteína G. Véase Peltonen et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 355, 275.

La membrana plasmática derivada de células HEK293 que expresan el receptor CB1 humano se suspendió en un tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, saponina 100 µg/ml, $MgCl_2$ 5 mM, GDP 2 µM, BSA al 0,5 %). Se añadió una parte alícuota de la membrana a cada pocillo de AcroPlate (Pall Life Sciences, Ann Arbor, MI), junto con un compuesto de ensayo (varias concentraciones en DMSO al 0,1%) y CP55,940 (20 nM en el tampón de ensayo). La placa de ensayo se incubó en oscuridad a 30ºC durante 60 minutos. Luego se añadió Eu-GTP a cada pocillo y la placa se incubó durante otros 30 minutos a 30ºC en oscuridad. La placa se lavó cuatro veces con una disolución de lavado incluida en el kit de ensayo. La unión de Eu-GTP se detectó basándose en la señal de fluorescencia

determinada por un lector de placa de etiquetas múltiples Victor 2. El valor de EC_{50} (es decir, el 50 % de inhibición de la unión de Eu-GTP estimulada por CP55,940) para cada compuesto de ensayo se determinó mediante una curva de concentración-respuesta usando regresión no lineal (Prism; GraphPad, San Diego, CA).

Los compuestos 10-85, 87-113, y 119-157 se probaron en este ensayo. Inesperadamente, todos los compuestos de ensayo tuvieron valores de EC_{50} entre 1 nM y 10 μM para inhibir la unión de Eu-GTP mediante la modulación de la activación del receptor CB1 estimulada por CP55,940.

Ejemplo 6: ensayo de respuestas en tétradas

La temperatura corporal y las respuestas de retirada de cola se midieron con un termómetro rectal (Natsume, Japón) y un medidor de analgesia de retirada de cola RS232 (Columbus, EE. UU.), respectivamente, en ratones C57BL/6 machos. Una hora después de la administración oral de un compuesto de ensayo disuelto en DMSO/Tween 80/H_2O (1/1/8 en volumen), se inyectó por vía intraperitoneal 1 mg/kg de CP55,940 en disolución salina que contenía DMSO al 0,5 %. La temperatura corporal se midió en un punto de tiempo entre 30 y 65 min, y la respuesta de retirada de cola se midió en un punto de tiempo de 35 min después de la inyección.

Se sometieron a ensayo múltiples compuestos. No se esperaba que, los compuestos 10, 63 y 119, no revirtieran o revirtieran ligeramente, tanto la hipotermia inducida por el agonista CB1 como las respuestas analgésicas a una dosis oral de hasta 100 mg/kg en los ratones. En cambio, estas respuestas se revirtieron significativamente con rimonabant, un antagonista central de CB1 típico, en una dosis tan baja como de 2 mg/kg.

Ejemplo 7: Tratamiento de ratones obesos inducidos por dieta con los compuestos de ensayo

Los ratones C57BL/6 de seis semanas de edad recibieron una dieta rica en grasas (Research Diet D 12451; 45 % de grasa, 20 % de proteínas, y 35 % de carbohidratos) durante más de 12 semanas antes de ser tratados con un compuesto de ensayo. Los ratones con el mismo peso se asignaron a diferentes grupos a los cuales se administraron por sonda oral una vez al día un vehículo (DMSO al 10 %/Tween 80 al 10 %/H_2O al 80 %) o un compuesto de ensayo en una dosis definida (por ejemplo, 10 y 20 mg/kg) durante al menos dos semanas. La suma de los alimentos tomados durante cada tratamiento y el peso corporal se midieron diariamente.

Se sometieron a ensayo múltiples compuestos. Inesperadamente, el tratamiento crónico de ratones obesos inducidos por dieta con el Compuesto 10 durante 21 días dio lugar a una velocidad relativa de pérdida de peso del 26,4 % (frente al 29,1% con rimonabant) y del 32,8 % para los grupos de 10 y 20 mg/kg, respectivamente.

Ejemplo 8: sensibilidad a la insulina en ratones *db/db*

Se trataron ratones *db/db* machos de seis semanas de edad con un compuesto de ensayo (es decir, los compuestos 10, 63, y 119) a una dosis definida (por ejemplo, de 10 o 20 mg/kg) durante al menos dos semanas. La suma de los alimentos tomados para cada tratamiento y el peso corporal se midieron diariamente. Los ratones después del tratamiento se mantuvieron en ayunas durante la noche y luego se inyectaron con glucosa (2 g/kg, sonda oral). Los niveles de glucosa se midieron con un glucómetro a los 0, 30, 60, 90, y 120 minutos. Las muestras y tejidos de sangre y orina (por ejemplo, riñón) se recolectaron al final del estudio. Después del tratamiento, la sensibilidad a la insulina de los ratones mejoró significativamente.

Ejemplo 9: Tratamiento de ratones con osteoporosis inducida por deficiencia de estrógenos

Ratones hembra de tres meses de edad fueron sometidos a ovariectomía bilateral u operación simulada. Dos semanas después de la operación, se administró un antagonista de CB1 (es decir, los compuestos 10, 63, y 119) o un vehículo 5 días a la semana durante 2, 4, y 8 semanas. La densidad mineral ósea y el contenido mineral óseo en fémures, tibias y columna vertebral L1-L5 se midieron mediante absorciometría con rayos X de doble energía. La microestructura del hueso trabecular (es decir, el volumen, el espesor, el número, la separación, la porosidad, y el índice de volumen óseo del hueso trabecular) en fémures, tibias y columna vertebral se analizó mediante exploración con μCT. La resistencia mecánica de los huesos fue detectada por una máquina de ensayo de materiales. Los resultados mostraron tanto el aumento de la densidad mineral ósea como la mejora en la microestructura.

Ejemplo 10: Tratamiento de ratones que tenían osteoartritis

Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley macho de cuatro meses de edad utilizando atropina intramuscular (1 mg/kg) y pentobarbital intraperitoneal. Las rodillas izquierdas de las ratas se sometieron a una artrotomía parapatelar medial y corte del ligamento cruzado anterior (TACC) para inducir osteoartritis de rodilla. Las ratas osteoartríticas recibieron un antagonista de CB1 (es decir, los compuestos 10, 63, y 119) o vehículo durante 8 semanas. La radiografía de la articulación de la rodilla se evaluó mediante un sistema de mamografía. Los perfiles de la marcha de las articulaciones en ratas osteoartríticas se analizaron mediante un sistema CatWalk. La morfología articular se evaluó histológicamente

mediante un sistema de puntuación Mankin. Los resultados mostraron una reducción de la puntuación en el sistema Mankin.

Ejemplo 11: Tratamiento de ratas que tenían nefropatía y fibrosis renal

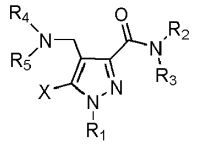
A ratas Wistar macho de tres meses se les administró estreptozotocina intraperitoneal (50 mg/kg) para inducir la diabetes. Dos semanas después, se seleccionaron ratas diabéticas que tenían niveles de glucosa en sangre en ayunas de 200-300 mg/ml para los estudios. Enjauladas en un sistema de jaula metabólica, a las ratas diabéticas se les administró un antagonista de CB1 (es decir, los compuestos 10, 63 y 119) durante 4 semanas a la vez que se recogió la orina. Para evaluar la función renal, se midieron los niveles de proteína y creatinina en la orina mediante ELISA. Para evaluar la fibrosis renal, los riñones se diseccionaron, se sujetaron, se incrustaron en cera parafínica, y se seccionaron para obtener una evaluación histológica después de la tinción periódica con ácido de Schiff. Los resultados mostraron tanto la disminución del nivel de albúmina en la orina como la reducción de la fibrosis renal.

Otras realizaciones

Todas las características descritas en esta memoria descriptiva se pueden combinar en cualquier combinación. Cada característica descrita en esta memoria descriptiva puede ser reemplazada por una característica alternativa que tenga un fin igual, equivalente o similar. Por lo tanto, a menos que se indique expresamente lo contrario, cada característica descrita es sólo un ejemplo de una serie genérica de características equivalentes o similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I),

en la que

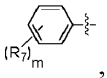
R_1 es H, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_2 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; o R_2, junto con R_3 y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_3 es heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_4 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo C_3-C_{20}, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(S)NR_aR_b$, $C(=NH)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}CN)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}NO_2)NR_aR_b$, $S(O)R_a$, $S(O_2)R_a$, $S(O)NR_aR_b$, o $S(O_2)NR_aR_b$;

R_5 es $C(S)NR_aR_b$, $C(=NH)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}CN)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}NO_2)NR_aR_b$, $S(O)R_a$, $S(O_2)R_a$, $S(O)NR_aR_b$, o $S(O_2)NR_aR_b$; en la que cada uno de R_a y R_b, independientemente, es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; o R_a, junto con R_b y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; y

X es  , en la que R_7 es H, halo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10}, alcoxi, nitro, ciano, amino, o hidroxi C_1-C_{10}; y m es 0, 1, 2, 3, 4, o 5,

en la que cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_1-C_{20} , heterocicloalquenilo C_1-C_{20}, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino C_1-C_{10}, alquilamino C_1-C_{10}, dialquilamino, arilamino, diarilamino C_1-C_{20}, alquilsulfonamino, arilsulfonamino C_1-C_{10}, alquilimino, arilimino C_1-C_{10}, alquilsulfonimino, arilsulfonimino, hidroxilo, halo, tio C_1-C_{10}, alquiltio, ariltio C_1-C_{10}, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, acilamino, aminoacilo, aminotioacilo, amido, amidino, guanidina, ureido, tioureido, ciano, nitro, nitroso, azido, acilo, tioacilo, aciloxi, carboxilo, o éster carboxílico C_1-C_{10};

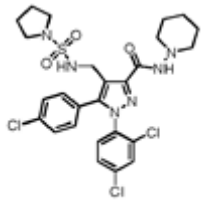
cada uno de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_{10}; y

cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente condensados uno con otro.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_7 es H, halo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10}, alcoxi, nitro, ciano, amino, o hidroxi C_1-C_{10}; y m es 1 o 2.

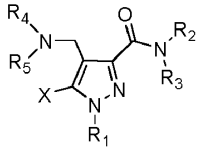
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_7 es H, halo, o trifluorometilo; y m es 1.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es



Compuesto 119 .

5. Un compuesto de formula (I'):



(I'),

en la que

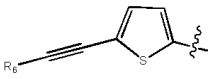
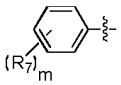
R_1 es H, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_2 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; o R_2, junto con R_3 y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_3 es heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_4 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo C_3-C_{20}, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(S)NR_aR_b$, $C(=NH)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}CN)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}NO_2)NR_aR_b$, $S(O)R_a$, $S(O_2)R_a$, $S(O)NR_aR_b$, o $S(O_2)NR_aR_b$;

R_5 es $C(S)NR_aR_b$, $C(=NH)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}CN)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}NO_2)NR_aR_b$, $S(O)R_a$, $S(O_2)R_a$, $S(O)NR_aR_b$, o $S(O_2)NR_aR_b$; en la que cada uno de R_a y R_b, independientemente, es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; o R_a, junto con R_b y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; y

X es  o  , en la que R_6 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

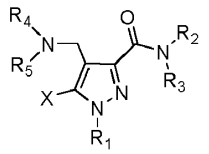
en la que cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_1-C_{20} , heterocicloalquenilo C_1-C_{20}, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino C_1-C_{10}, alquilamino C_1-C_{10}, dialquilamino, arilamino, diarilamino C_1-C_{20}, alquilsulfonamino, arilsulfonamino C_1-C_{10}, alquilimino, arilimino C_1-C_{10}, alquilsulfonimino, arilsulfonimino, hidroxilo, halo, tio C_1-C_{10}, alquiltio, ariltio C_1-C_{10}, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, acilamino, aminoacilo, aminotioacilo, amido, amidino, guanidina, ureido, tioureido, ciano, nitro, nitroso, azido, acilo, tioacilo, aciloxi, carboxilo, o éster carboxílico C_1-C_{10};

cada uno de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_{10}; y

cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente condensados uno con otro.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R_6 es alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo, o arilo C_3-C_{20}.

7. Un compuesto de fórmula (I") para uso en un método para tratar un trastorno mediado por el receptor cannabinoide 1 periférico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de dicho compuesto de fórmula (I"):



(I").

en la que

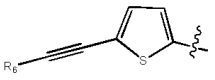
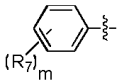
R_1 es H, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_2 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; o R_2, junto con R_3 y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_3 es heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_4 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo C_3-C_{20}, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(S)NR_aR_b$, $C(=NH)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}CN)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}NO_2)NR_aR_b$, $S(O)R_a$, $S(O_2)R_a$, $S(O)NR_aR_b$, o $S(O_2)NR_aR_b$;

R_5 es $C(S)NR_aR_b$, $C(=NH)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}CN)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}NO_2)NR_aR_b$, $S(O)R_a$, $S(O_2)R_a$, $S(O)NR_aR_b$, o $S(O_2)NR_aR_b$; en la que cada uno de R_a y R_b, independientemente, es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; o R_a, junto con R_b y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; y

X es  o  , en la que R_6 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; R_7 es H, halo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10}, alcoxi, nitro, ciano, amino, o hidroxi C_1-C_{10}; y m es 0, 1, 2, 3, 4, o 5

en la que cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_1-C_{20} , heterocicloalquenilo C_1-C_{20}, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino C_1-C_{10}, alquilamino C_1-C_{10}, dialquilamino, arilamino, diarilamino C_1-C_{20}, alquilsulfonamino, arilsulfonamino C_1-C_{10}, alquilimino, arilimino C_1-C_{10}, alquilsulfonimino, arilsulfonimino, hidroxilo, halo, tio C_1-C_{10}, alquiltio, ariltio C_1-C_{10}, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, acilamino, aminoacilo, aminotioacilo, amido, amidino, guanidina, ureido, tioureido, ciano, nitro, nitroso, azido, acilo, tioacilo, aciloxi, carboxilo, o éster carboxílico C_1-C_{10};

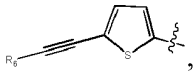
cada uno de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_{10}; y

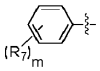
cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente condensados uno con otro.

el trastorno mediado por el receptor cannabinoide 1 periférico es la obesidad, el sobrepeso, la diabetes tipo 2, la enfermedad del hígado graso no alcohólico, la hiperlipidemia, la dislipidemia, la aterosclerosis, el infarto de miocardio, el derrame cerebral, la hipertensión, la broncodilatación, el shock hemorrágico, la fibrosis hepática, la cirrosis hepática, un trastorno neurológico, un trastorno de adicción, un trastorno metabólico, glaucoma, osteoporosis, osteoartritis, nefropatía, fibrosis renal, o una enfermedad inflamatoria crónica.

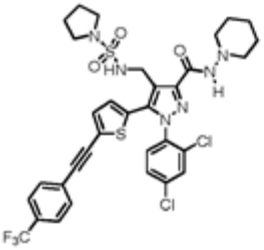
8. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el trastorno mediado por el receptor cannabinoide 1 periférico es la obesidad, la diabetes tipo 2, la nefropatía, la fibrosis renal, la osteoporosis, la osteoartritis, o una enfermedad del hígado graso no alcohólico.

9. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde

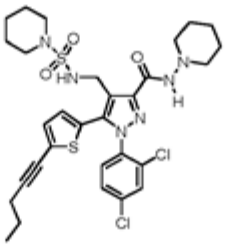
- X es  , en la que R_6 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20},

- X es  , en la que R_7 es H, halo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10}, alcoxi, nitro, ciano, amino, o hidroxi C_1-C_{10}; y m es 1 o 2.

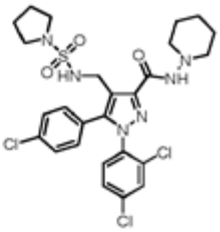
10. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto es uno de los compuestos 10, 63, y 119 como se muestra a continuación:



Compuesto 10

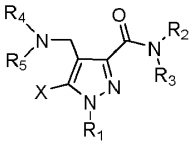


Compuesto 63



Compuesto 119

11. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I"):



(I"),

en la que

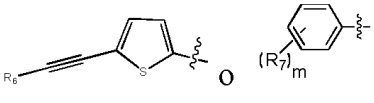
R_1 es H, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_2 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; o R_2, junto con R_3 y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_3 es heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20};

R_4 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo C_3-C_{20}, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(S)NR_aR_b$, $C(=NH)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}CN)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}NO_2)NR_aR_b$, $S(O)R_a$, $S(O_2)R_a$, $S(O)NR_aR_b$, o $S(O_2)NR_aR_b$;

R_5 es $C(S)NR_aR_b$, $C(=NH)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}CN)NR_aR_b$, $C(=N\text{-}NO_2)NR_aR_b$, $S(O)R_a$, $S(O_2)R_a$, $S(O)NR_aR_b$, o $S(O_2)NR_aR_b$; en la que cada uno de R_a y R_b, independientemente, es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; o R_a, junto con R_b y el átomo de nitrógeno al que están unidos, es heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; y

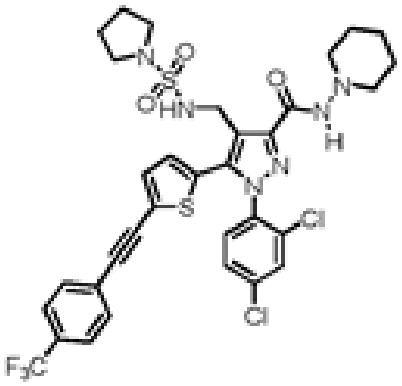
X es  , en la que R_6 es H, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_3-C_{20}, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo C_3-C_{20}; R_7 es H, halo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10}, alcoxi, nitro, ciano, amino, o hidroxi C_1-C_{10}; y m es 0, 1, 2, 3, 4, o 5

en la que cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{20}, cicloalquenilo C_3-C_{20}, heterocicloalquilo C_1-C_{20} , heterocicloalquenilo C_1-C_{20}, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino C_1-C_{10}, alquilamino C_1-C_{10}, dialquilamino, arilamino, diarilamino C_1-C_{20}, alquilsulfonamino, arilsulfonamino C_1-C_{10}, alquilimino, arilimino C_1-C_{10}, alquilsulfonimino, arilsulfonimino, hidroxilo, halo, tio C_1-C_{10}, alquiltio, ariltio C_1-C_{10}, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, acilamino, aminoacilo, aminotioacilo, amido, amidino, guanidina, ureido, tioureido, ciano, nitro, nitroso, azido, acilo, tioacilo, aciloxi, carboxilo, o éster carboxílico C_1-C_{10};

cada uno de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_{10}; y

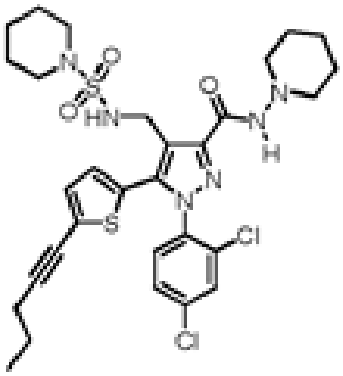
cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente condensados uno con otro.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto es



Compuesto 10

o



Compuesto 63