



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 344 850**

51 Int. Cl.:
C07D 231/12 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05717379 .1**
96 Fecha de presentación : **07.01.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1720837**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2006**

54 Título: **Derivados de N-[(1,5-difenil-1H-pirazol-3-il)metil]sulfonamida con afinidad por los receptores CB₁.**

30 Prioridad: **12.01.2004 FR 04 00257**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.09.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.09.2010

73 Titular/es: **Sanofi-Aventis**
174, avenue de France
75013 Paris, FR

72 Inventor/es: **Barth, Francis;**
Congy, Christian;
Martinez, Serge y
Rinaldi-Carmona, Murielle

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 344 850 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

Derivados de N-[(1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-il)metil]sulfonamida con afinidad por los receptores CB₁.

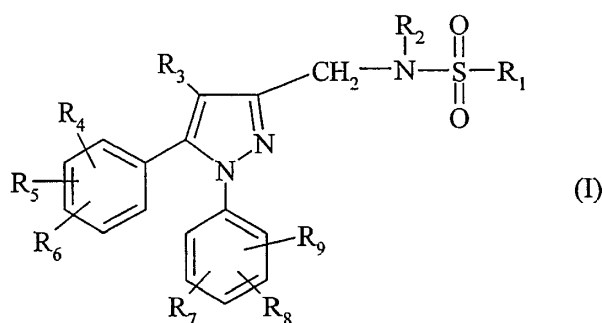
5 La presente invención tiene por objeto derivados de N-[(1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-il)metil]sulfonamida, su preparación y su aplicación en terapéutica.

Derivados de difenilpirazol que presentan una afinidad por los receptores CB₁ de los cannabinoides han sido descritos principalmente en las patentes EP 0 576 357, EP 0 656 354 y US 5 624 941.

10 Se han encontrado ahora nuevos derivados de N-[(1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-il)metil]sulfonamida que poseen propiedades antagonistas de los receptores CB₁ de los cannabinoides.

La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I):

15



25

30 en la que:

- R₁ representa
 - un alquilo (C₁-C₆);
 - un cicloalquilo (C₃-C₇) no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo alquilo (C₁-C₃);
 - un cicloalquil (C₃-C₇)-metilo no sustituido o sustituido una o varias veces en el carbociclo con un alquilo (C₁-C₃);
 - un fenilo no sustituido o mono-, di- o -trisustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₃), un ciano, un radical trifluorometilo, un radical trifluorometoxi, un grupo S(O)_nAlk, un grupo alquil (C₁-C₃)-carbonilo, un fenilo;
 - un bencilo no sustituido o mono- o disustituido con un sustituyente elegido independientemente entre un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₃), un alcoxi (C₁-C₃); un radical trifluorometilo;
 - un tienilo no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o con un isoxazolilo;
- R₂ representa un átomo de hidrógeno o alquilo (C₁-C₃);
- R₃ representa un átomo de hidrógeno o alquilo (C₁-C₅);
- R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₇), un alcoxi (C₁-C₃), un radical trifluorometilo o un grupo S(O)_nAlk;
- n representa 0, 1 o 2;
- Alk representa un alquilo (C₁₁-C₄).

60

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

65 Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o de sales de adición de ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

ES 2 344 850 T3

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman parte igualmente de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en forma de hidratos o de solvatos, a saber en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

Por átomo de halógeno se entiende un átomo de bromo, cloro, flúor o yodo.

Por alquilo(C₁-C₃) o respectivamente alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₅) o alquilo(C₁-C₆) o alquilo (C₁-C₇) se entiende un radical alquilo lineal o ramificado de uno a tres átomos de carbono o respectivamente de uno a cuatro átomos de carbono, de uno a cinco átomos de carbono, de uno a seis átomos de carbono o de uno a siete átomos de carbono, tal como el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo.

Por alcoxi (C₁-C₃) o respectivamente alcoxi (C₁-C₅), se entiende un radical alcoxi lineal o ramificado de uno a tres átomos de carbono o respectivamente de uno a cinco átomos de carbono, tal como el radical metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, isopentoxi.

Por cicloalquilo(C₃-C₇) se entiende un grupo alquilo cíclico de 3 a 7 átomos de carbono, tal como el grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención se pueden citar los compuestos preferidos que se definen como sigue:

- R₁ representa
 - . un etilo, un isopropilo, un n-butilo;
 - . un ciclohexilo;
 - . ciclohexilmetilo;
 - . un 2-clorofenilo, un 3-clorofenilo, un 2-fluorofenilo, un 3-cloro-4-fluorofenilo, un 4-bromo-2-etilfenilo, un 3-metilfenilo, un 4-*terc*-butilfenilo, un 3,5-dimetilfenilo, un 3-metoxifenilo, un 4-metoxifenilo, un 3-cianofenilo, un 4-cianofenilo, un 2-(trifluorometil)fenilo, un 3-(trifluorometil)fenilo, un 4-(trifluorometil)fenilo, un 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, un 2-(trifluorometoxi)fenilo, un 3-(trifluorometoxi)fenilo, un 2-(metilsulfonyl)fenilo, un 3-(metilsulfonyl)fenilo, un 3-acetilfenilo, un 3-bifenilo, un 2-bifenilo;
 - . un 3-clorobencilo, un 2-fluorobencilo, un 4-fluorobencilo, un 3-(trifluorometil)bencilo, un 4-(trifluorometil)bencilo;
 - . un 5-bromo-2-tienilo; un 5-isoxazol-3-il-2-tienilo;
 - y/o R₂ representa un átomo de hidrógeno o metilo;
 - y/o R₃ representa un metilo o un etilo;
 - y/o R₄ representa un átomo de hidrógeno;
 - y/o R₅ está en posición -4- del fenilo y representa un átomo de bromo, de cloro, de flúor o un metoxi;
 - y/o R₆ representa un átomo de hidrógeno;
 - y/o R₇ representa un átomo de hidrógeno;
 - y/o R₈ está en posición -4- del fenilo y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor;
 - y/o R₉ está en posición -2- del fenilo y representa un átomo de cloro o de flúor;
- en estado de base o sal de adición a un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

Entre estos últimos compuestos preferidos, se prefieren particularmente los compuestos de fórmula (I) para los que:

- R₁ representa
 - . un etilo, un isopropilo, un n-butilo;

ES 2 344 850 T3

. un ciclohexilo;

. ciclohexilmetilo;

. un 2-clorofenilo, un 3-clorofenilo, un 2-fluorofenilo, un 3-cloro-4-fluorofenilo, un 4-bromo-2-etilfenilo, un 3-metilfenilo, un 4-*terc*-butilfenilo, un 3,5-dimetilfenilo, un 3-metoxifenilo, un 4-metoxifenilo, un 3-cianofenilo, un 4-cianofenilo, un 2-(trifluorometil)fenilo, un 3-(trifluorometil)fenilo, un 4-(trifluorometil)fenilo, un 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, un 2-(trifluorometoxi)fenilo, un 3-(trifluorometoxi)fenilo, un 2-(metilsulfonyl)fenilo, un 3-(metilsulfonyl)fenilo, un 3-acetilfenilo, un 3-bifenilo, un 2-bifenilo;

. un 3-clorobencilo, un 2-fluorobencilo, un 4-fluorobencilo, un 3-(trifluorometil)bencilo, un 4-(trifluorometil)bencilo;

. un 5-bromo-2-tienilo; un 5-isoxazol-3-il-2-tienilo;

• R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

• R₃ representa un metilo o un etilo;

• R₄ representa un átomo de hidrógeno;

• R₅ está en posición -4- del fenilo y representa un átomo de bromo, de cloro, de flúor o un metoxi;

• R₆ representa un átomo de hidrógeno;

• R₇ representa un átomo de hidrógeno;

• R₈ está en posición -4- del fenilo y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor;

• R₉ está en posición -2- del fenilo y representa un átomo de cloro o de flúor;

en estado de base o sal de adición a un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

Entre los compuestos de fórmula (I) objetivo de la invención se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

• N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]butano-1-sulfonamida;

• N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]ciclohexanosulfonamida;

• N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]ciclohexilmetanosulfonamida;

• N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-clorobencenosulfonamida;

• N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-4-*terc*-butilbencenosulfonamida;

• N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida;

• N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-4-metoxibencenosulfonamida;

• N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;

• N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-2-(metilsulfonyl)bencenosulfonamida;

• N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-1-(3-clorofenil)metanosulfonamida;

• N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida;

• N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida;

• N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-butano-1-sulfonamida;

• 3-cloro-N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]bencenosulfonamida;

• 4-*terc*-butil-N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]bencenosulfonamida;

ES 2 344 850 T3

- N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-cianobencenosulfonamida;
- 5 • N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;
- 10 • N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-2-(metilsulfonyl)bencenosulfonamida;
- 3-cloro-N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-4-fluorobencenosulfonamida;
- 4-bromo-N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-2-etilbencenosulfonamida;
- 15 • N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]etanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]propano-2-sulfonamida;
- 20 • N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]butano-1-sulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]ciclohexanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-1-ciclohexilmetanosulfonamida;
- 25 • N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-clorobencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-2-clorobencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-metilbencenosulfonamida;
- 30 • N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-4-*terc*-butilbencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-4-metoxibencenosulfonamida;
- 35 • N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 40 • N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;
- 45 • N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;
- 3-acetil-N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]bencenosulfonamida;
- 50 • N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]bifenil-3-sulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-1-[4-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida;
- 55 • N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3,5-dimetilbencenosulfonamida;
- 60 • N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3,5-bis(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 3-cloro-N-[[1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]bencenosulfonamida;
- 65 • N-[[1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-2-fluorobencenosulfonamida;
- N-[[1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-cianobencenosulfonamida;
- N-[[1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida;

ES 2 344 850 T3

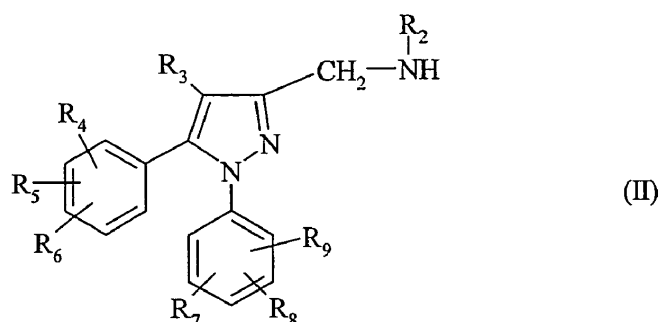
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-cianobencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-1-(2-fluorofenil)metanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-1-(4-fluorofenil)metanosulfonamida;
- 5-bromo-N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]tiofeno-2-sulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-5-isoxazol-3-iltiofeno-2-sulfonamida;
- 3-cloro-N-[[1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]bencenosulfonamida;
- N-[[1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-metilbencenosulfonamida;

en estado de base o sal de adición a un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

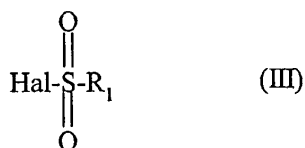
En el texto que sigue, se entiende por grupo protector Pg un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de desprotección se dan en "Protective Group in Organic Synthesis", Green *et al.*, 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), 1.991.

Se entiende por grupo saliente, en el texto que sigue, un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con salida de un par electrónico. Por ejemplo, este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución. Entre tales grupos lábiles están, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Ejemplos de grupos lábiles así como referencias para su preparación se dan en "Advances in Organic Chemistry", J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, 1985, p. 310-316.

Según la invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según un procedimiento que se caracteriza porque: se hace reaccionar, en presencia de una base y un disolvente, un compuesto de fórmula:



en la que R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con un halogenuro de sulfonilo de fórmula:



en la que R₁ es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno.

Opcionalmente, se transforma el compuesto de la fórmula (I) en una de sus sales de adición de ácido.

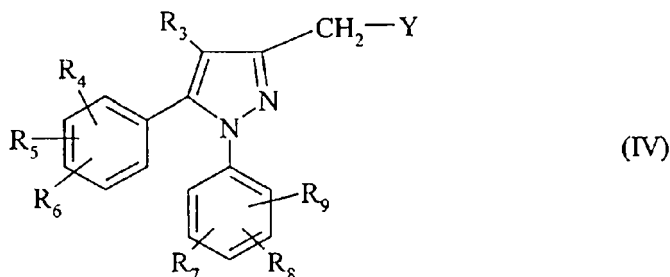
La reacción se efectúa en presencia de una base, tal como la di-isopropiletilamina o la trietilamina, en un disolvente tal como diclorometano o el tetrahydrofurano y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. La reacción se efectúa de preferencia utilizando un compuesto de fórmula (III) en la que Hal representa un átomo de cloro.

ES 2 344 850 T3

Según otra variante del procedimiento se puede preparar un compuesto de fórmula (I) en la que R_2 representa alquilo (C_1-C_3) por reacción de un compuesto de fórmula (I) en la que $R_2 = H$ con un halogenuro de alquilo (C_1-C_3), en presencia de una base tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (I) así obtenidos pueden separarse posteriormente del medio de reacción y purificarse según los métodos clásicos, por ejemplo por cristalización o cromatografía.

Los compuestos de fórmula (II) se preparan por reacción de un compuesto de fórmula:



en la que $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ y R_9 son tal como se han definido para un compuesto de fórmula (I) e Y representa un grupo lábil tal como se ha definido antes, con preferencia un átomo de halógeno o un grupo hidroxil activado tal como un grupo metanosulfonato, benzenosulfonato, *p*-toluenosulfonato o triflato, con un compuesto de fórmula:



en la que R_2 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I).

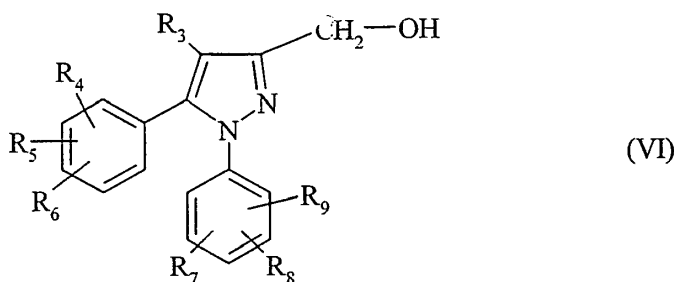
La reacción se efectúa en un disolvente tal como: N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano, tolueno o propan-2-ol y en presencia o en ausencia de una base. Cuando se utiliza una base, ésta se elige entre las bases orgánicas, tales como trietilamina, N,N-diisopropiltilamina o N-metilmorfolina. La reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre $0^\circ C$ y la temperatura de reflujo del disolvente.

Según una variante, se puede preparar igualmente un compuesto de fórmula (II) en la que $R_2 = H$ por reacción de un compuesto de fórmula (IV) en la que $Y = Cl$ con 1,3,5,7-tetraazatriciclo[3.3.1^{3,7}]decano (o hexametilentetramina) seguido de una hidrólisis por un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico.

Los compuestos de fórmula (III) están disponibles en el comercio o descritos en la bibliografía, o pueden ser preparados según los métodos que están descritos en *J. Org. Chem. USSR*, 1970, 6, 2454-2458; *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 2008; *J. Med. Chem.*, 1977, 20 (10), 1235-1239; EP 0469 984; y WO 95/18105.

Por ejemplo los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar por halogenación de los ácidos sulfónicos correspondientes o de sus sales, por ejemplo de sus sales de sodio o de potasio. La reacción se efectúa en presencia de un agente halogenante tal como oxiclorigenante de fósforo, cloruro de tionilo, triclorigenante de fósforo, tribromuro de fósforo o pentaclorigenante de fósforo, sin disolvente o en un disolvente tal como un hidrocarburo halogenado o N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre $-10^\circ C$ y $200^\circ C$.

Los compuestos de fórmula (IV) se preparan a partir de los compuestos de fórmula:



en la que $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ y R_9 son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I), según los métodos clásicos anteriormente citados.

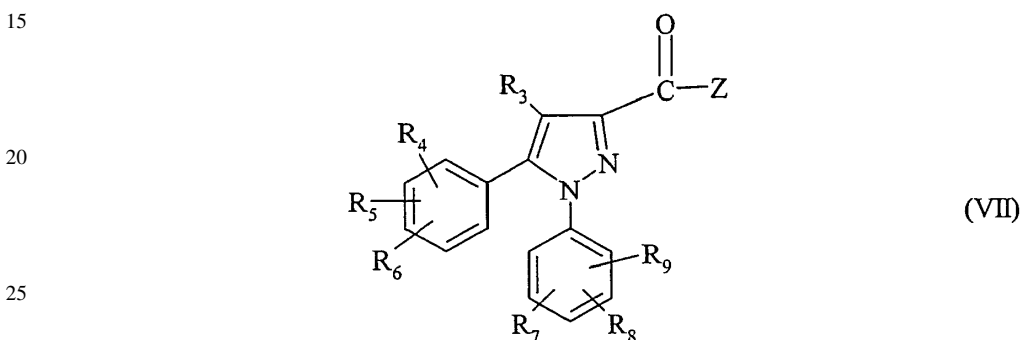
ES 2 344 850 T3

Así, por ejemplo, cuando en un compuesto de fórmula (IV), Y representa un átomo de halógeno, se trata un compuesto de fórmula (VI) por un agente de halogenación tal como PCl_5 , PBr_3 , HBr o BBr_3 , en un disolvente tal como diclorometano y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

5 Cuando, en un compuesto de fórmula (IV), Y representa metanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato o trifluorometanosulfonato, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un cloruro de sulfonilo de fórmula $\text{X-SO}_2\text{-Cl}$ en la que X representa metilo, fenilo, *p*-tolilo o trifluorometilo. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, piridina o *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente tal como diclorometano o tolueno y a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

10 Los compuestos de la fórmula (V) son conocidos.

Los compuestos de fórmula (VI) se preparan por una reacción de reducción de los compuestos de fórmula:



30 en la que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I) y Z representa un hidroxilo o un alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_2$).

35 La reacción se efectúa en presencia de un agente reductor, tal como borohidruro de sodio o hidruro de aluminio y litio, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, y a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura ambiente. Cuando se reduce un compuesto de fórmula (VII) en la que $\text{Z} = \text{OH}$, el ácido puede ser activado previamente por reacción con cloroformiato de etilo en presencia de trietilamina.

Los compuestos de fórmula (VII) son conocidos y se preparan según métodos conocidos, tales como los descritos en los documentos EP 0 656 354, EP 0 576 357 o en WO 00/46209.

40 Los Ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos ejemplificados remiten a los proporcionados en la tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

45 En las preparaciones y en los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

éter: éter dietílico

éter iso: éter diisopropílico

50 DMSO: sulfóxido de dimetilo

DMF: *N,N*-dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

55 DCM: diclorometano

AcOEt: acetato de etilo

60 DIPEA: diisopropiletilamina

TFA: ácido trifluoroacético

Éter clorhídrico 2N: disolución de ácido clorhídrico 2N en éter dietílico

65 F: punto de fusión

TA: temperatura ambiente

ES 2 344 850 T3

Eb: temperatura de ebullición

CLHP: cromatografía líquida de alta resolución

5 Sílice H: gel de sílice 60H comercializado por Merck (DARMSTAD)

Disolución tampón de pH = 2: solución de 16,66 g de KHSO₄ y 32,32 g de K₂SO₄ en 1 litro de agua.

10 Los espectros de resonancia magnética nuclear se registran a 200 MHz en DMSO-d₆. Para la interpretación de los espectros, se utilizan las siguientes abreviaturas: s: singlete, d: doblete, t: triplete, m: masivo, mt: multiplete, se: singlete ancho.

15 Los compuestos según la invención se analizan por acoplamiento LC/UV/MS (cromatografía líquida/detección UV/espectrometría de masas). Se mide el pico molecular (MH⁺) y el tiempo de retención (tr) en minutos.

El aparato utilizado, comercializado por Agilent, está compuesto por un cromatógrafo HP 1100 equipado con un detector de red de diodos Agilent y de un espectrómetro de masas cuadrupolar MSD Quad.

20 Método A

Se utiliza una columna Xterra Waters MS C18, comercializada por Waters, de 2,1 x 30 mm, 3,5 μm, a temperatura ambiente, caudal 1 mL/minuto.

25 El eluyente está compuesto como sigue:

- disolvente A: 0,025% de ácido trifluoroacético (TFA) en agua;
- disolvente B: 0,025% de TFA en acetonitrilo.

30 Gradiente: El porcentaje de disolvente B varía de 0 a 100% en 2 minutos con un plató al 100% de B durante 1 minuto.

35 La detección UV se efectúa entre 210 nm y 400 nm y la detección de masa en modo ionización química a presión atmosférica.

Método B

40 Se utiliza una columna Symmetry C18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 μm, a 30°C, caudal 0,4 ml/minuto.

El eluyente está compuesto como sigue:

- disolvente A: 0,005% de ácido trifluoroacético (TFA) en agua a pH 3,15;
- disolvente B: 0,005% de TFA en acetonitrilo.

Gradiente:

50

Tiempo (minutos)	% de A	% de B
0	100	0
55	10	90
15	10	90
60	100	0
20	100	0

65

La detección UV se efectúa a $\lambda = 210$ nm y la detección de masas se efectúa en modo electropulverización (ESI) positiva.

ES 2 344 850 T3

Método C

Se utiliza una columna Symmetry C18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 μm , a 30°C, caudal 0,4 ml/minuto.

5 El eluyente está compuesto como sigue:

- disolvente A: 0,005% de TFA en agua a pH 3,15;
- disolvente B: 0,005% de TFA en acetonitrilo.

10

Gradiente:

15

Tiempo (minutos)	% de A	% de B
0	100	0
20	10	90
30	10	90
35	100	0
40	100	0

20

25

30

La detección UV se efectúa a $\lambda = 210$ nm y la detección de masas se efectúa en modo electropulverización (ESI) positiva.

35

Método D

Se utiliza una columna Xterra MS C18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 μm , a 30°C, caudal 0,4 ml/minuto.

40 El eluyente está compuesto como sigue:

- disolvente A: acetato de amonio (AcONH_4) 10 nM en agua a pH 7;
- disolvente B: acetonitrilo.

45

Gradiente:

50

Tiempo (minutos)	% de A	% de B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	100	0
20	100	0

55

60

65

La detección UV se efectúa a $\lambda = 220$ nm y la detección de masas se efectúa en modo electropulverización (ESI) positiva.

ES 2 344 850 T3

Método E

Se utiliza una columna Xterra MS C18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 μ m, a 30°C, caudal 0,4 ml/minuto.

5 El eluyente está compuesto como sigue:

- disolvente A: AcONH₄ 10 mM en agua a pH 7;
- disolvente B: acetonitrilo.

10

Gradiente:

15

20

25

Tiempo (minutos)	% de A	% de B
0	100	0
20	10	90
30	10	90
35	100	0
40	100	0

Preparaciones

30

1. Preparaciones de los compuestos de fórmula (VII)

Preparación 1.1

35

Ácido 5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

(VII): R₃ = -CH₃; R₄ = H; R₅ = 4-Br; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = 4-Cl; R₉ = 2-Cl; Z = -OH.

40

A) Sal de litio del 4-(4-bromofenil)-3-metil-2-oxo-4-oxidobut-3-enoato de etilo

45

Se enfría a -60°C una disolución de 43 g de sal de litio del hexametildisilazano en 300 ml de éter, se añade, gota a gota, una disolución de 50 g de 4-bromopropiofenona en 500 ml de éter y se deja con agitación hasta que la temperatura sube a -30°C. A continuación se añaden rápidamente 38 g de oxalato de dietilo y se deja 18 horas con agitación dejando subir la temperatura a TA. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con éter y se seca a vacío. Se obtienen 62 g del producto esperado.

55

B) 5-(4-Bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

50

A una disolución de 30 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 150 ml de ácido acético se añaden 20 g de hidrocloreto de 2,4-diclorofenilhidracina y se calienta a reflujo durante 3 horas. Después de enfriamiento a TA, se vierte la mezcla de reacción en una mezcla agua/hielo, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄, se evapora parcialmente el disolvente a vacío y se filtra con succión el producto cristalizado formado. Se obtienen 33,4 g del producto esperado.

60

C) Ácido 5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

A una disolución de 26 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de EtOH se añaden 6,5 g de KOH, después 20 ml de agua y se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de enfriamiento a TA, se vierte la mezcla de reacción en una mezcla agua/hielo que contiene 10 ml de HCl concentrado, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y se seca a vacío. Se obtienen 24 g del producto esperado.

Preparación 1.2

65

5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

(VII): R₃ = -CH₃; R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = 4-Cl; R₉ = 2-Cl; Z = -OCH₃.

ES 2 344 850 T3

A) *Ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico*

Este compuesto se prepara según los métodos de operación descritos en el documento EP0 656 354B.

5 B) *5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo*

A una disolución de 30 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 500 ml de MeOH, se añaden 3 g de ácido paratoluenosulfónico y se calienta a reflujo durante 2 horas. Se concentra a vacío la mitad de la mezcla de reacción, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con MeOH y se seca. Se obtienen 30 g del producto esperado.

10

Preparación 1.3

15

Ácido 5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico

(VII): R₃ = -CH₂CH₃; R₄ = H; R₅ = 4-Br; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = 4-Cl; R₉ = 2-Cl; Z = -OH.

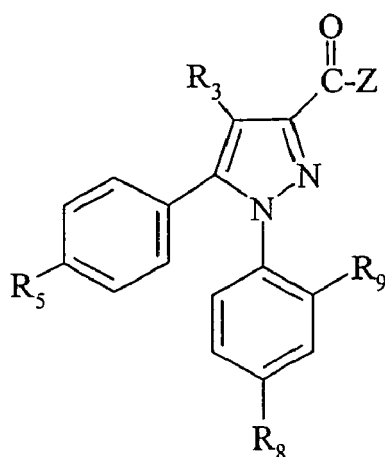
Este compuesto se prepara según los modos de operación descritos en el documento WO 00/46209.

20

Siguiendo los modos de operación descritos en las preparaciones 1 anteriores, se preparan los compuestos de fórmula (VII) recogidos en la tabla I siguiente.

TABLA I

25



(VII) : R₄ = H ;
R₆ = H ;
R₇ = H ;

40

45

Preparaciones	R3	R5	R8	R9	Z
1,1	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- OH
1,2	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	-OCH ₃
1,3	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- OH
1,4	-CH ₃	Cl	H	Cl	-OCH ₂ CH ₃
1,5	-CH ₃	F	H	Cl	-OCH ₂ CH ₃
1,6	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	-OCH ₂ CH ₃
1,7	-CH ₃	-OCH ₃	H	F	-OCH ₂ CH ₃
1,8	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl	-OCH ₂ CH ₃
1,9	-CH ₃	-OCH ₃	F	F	-OCH ₂ CH ₃

65

ES 2 344 850 T3

2. Preparaciones de los compuestos de fórmula (VI)

Preparación 2.1

5 [5-(4-Bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metanol

(VI): R₃ = -CH₃; R₄ = H; R₅ = 4-Br; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = 4-Cl; R₉ = 2-Cl.

10 Se enfría a -10°C una mezcla de 24 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.1 en 200 ml de THF, se añaden 7,8 ml de trietilamina, después gota a gota 5,38 ml de cloroformiato de etilo y se deja 15 minutos con agitación a -10°C. Se añaden a continuación, de una sola vez y a una temperatura inferior a -10°C, 6,3 g de borohidruro de sodio, después gota a gota, 100 ml de MeOH y se deja 30 minutos con agitación a 0°C. Se hidroliza la mezcla de reacción por adición de 100 ml de HCl al 10%, se concentra a vacío, se recoge el residuo con agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt (75/25; v/v). Se obtienen 22 g del producto esperado.

Preparación 2.2

20 [5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metanol

(VI): R₃ = -CH₃; R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = 4-Cl; R₉ = 2-Cl.

25 Se enfría a -5°C una disolución de 30 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.2 en 500 ml de THF, se añade, en pequeñas porciones y manteniendo la temperatura entre -5°C y 0°C, 4,6 g de hidruro de aluminio y de litio y se deja 1 hora con agitación a TA. Se enfría la mezcla de reacción a 0°C, se hidroliza por adición de 20 ml de NaOH 1N, se filtran los minerales, se lava con THF y se concentra a vacío el filtrado. Se extrae el residuo con éter, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora en parte el disolvente a vacío. El precipitado formado se filtra con succión, se lava con éter y se seca. Se obtienen 25 g del producto esperado.

Preparación 2.3

35 [5-(4-Bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metanol

(VI): R₃ = -CH₂CH₃; R₄ = H; R₅ = 4-Br; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = 4-Cl; R₉ = 2-Cl.

40 Se enfría a -10°C una mezcla de 24,6 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.3 en 200 ml de THF, se añaden 7,8 ml de trietilamina a continuación gota a gota, 5,38 ml de cloroformiato de etilo y se deja 15 minutos con agitación a -10°C. Se añaden a continuación, de una sola vez y a una temperatura inferior a -10°C, 6,3 g de borohidruro de sodio después, gota a gota, 100 ml de MeOH. Se hidroliza a 0°C la mezcla de reacción por adición de 100 ml de HCl al 10% después se concentra a vacío. Se extrae el residuo con AcOEt, se lava dos veces la fase orgánica con 50 ml de una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt (60/40; v/v). Se obtienen 20 g del producto esperado.

45 Siguiendo los modos de operación descritos en las Preparaciones 2 anteriores, se preparan los compuestos de fórmula (VI) recogidos en la tabla II siguiente.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

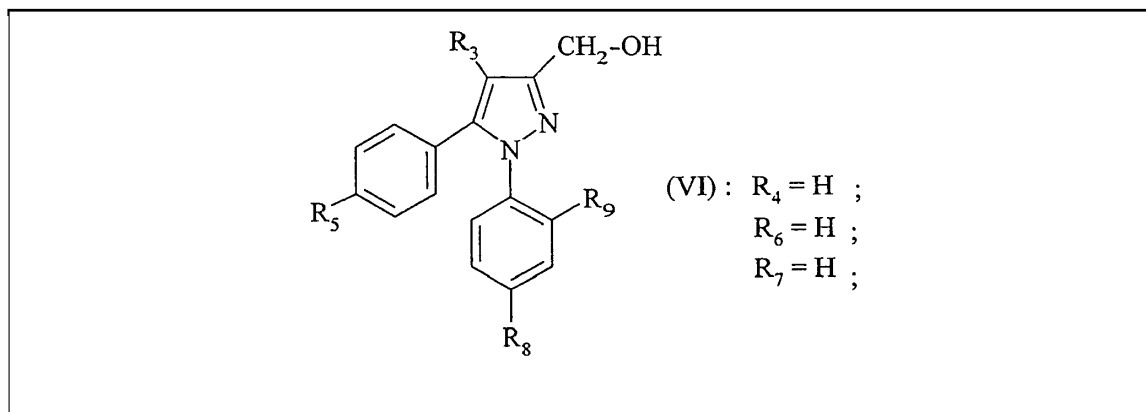
55

60

65

ES 2 344 850 T3

TABLA II



20

Preparaciones	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉
2,1	-CH ₃	Br	Cl	Cl
2,2	-CH ₃	Cl	Cl	Cl
2,3	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl
2,4	-CH ₃	Cl	H	Cl
2,5	-CH ₃	F	H	Cl
2,6	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl
2,7	-CH ₃	-OCH ₃	H	F
2,8	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	cl
2,9	-CH ₃	-OCH ₃	F	F

25

30

35

40

45

50

3. Preparaciones de los compuestos de fórmula (IV)

Preparación 3.1

55

5-(4-Bromofenil)-3-(clorometil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol

(IV): R₃ = -CH₃; R₄ = H; R₅ = 4-Br; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = 4-Cl; R₉ = 2-Cl; Y = Cl.

60

Se enfría a 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de 20 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.1 en 250 ml de DCM, se añade, en pequeñas fracciones y a una temperatura inferior a 5°C, 10,6 g de pentacloruro de fósforo y se deja 2 horas con agitación dejando que suba la temperatura a TA. Se vierte la mezcla de reacción en 150 ml de una mezcla agua/hielo y se deja 10 minutos con agitación. Se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con una disolución de NaHCO₃ al 5%, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se obtienen 24 g del producto esperado.

65

ES 2 344 850 T3

Preparación 3.2

3-(clorometil)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol

5 (IV): R₃ = -CH₃; R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = 4-Cl; R₉ = 2-Cl; Y = Cl.

Se enfría a 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de 25 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.2 en 250 ml de DCM, se añade, en pequeñas fracciones y a una temperatura comprendida entre 0°C y 5°C, 14,8 g de pentacloruro de fósforo y se deja 3 horas con agitación, dejando que la temperatura suba a TA. Se vierte la mezcla de
10 reacción en 200 ml de agua y se deja 10 minutos con agitación. Después de decantar, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se obtienen 25 g del producto esperado en forma de espumas.

15 Preparación 3.3

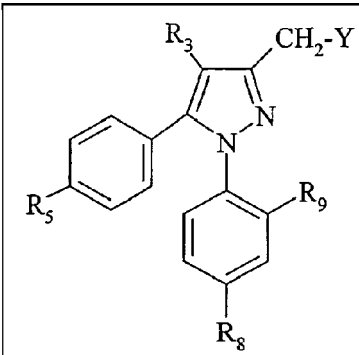
5-(4-Bromofenil)-3-(clorometil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol

20 (IV): R₃ = -CH₂CH₃; R₄ = H; R₅ = 4-Br; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = 4-Cl; R₉ = 2-Cl; Y = Cl.

Se prepara este compuesto según el modo de operación descrito en la Preparación 3.2 a partir de 9 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.3 en 200 ml de DCM y 4,6 g de pentacloruro de fósforo. Se obtienen 9,4 g del producto esperado.

25 Siguiendo los modos de operación descritos en las Preparaciones 3 anteriores, se preparan los compuestos de fórmula (IV) recogidos en la tabla III siguiente.

TABLA III

30						
35						(IV) : R ₄ = H ;
40						R ₆ = H ;
45						R ₇ = H ;
50	Preparaciones	R3	R ₅	R ₈	R ₉	Y
55	3.1	-CH ₃	Br	Cl	Cl	Cl
60	3.2	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	Cl
65	3.3	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	Cl
	3.4	-CH ₃	Cl	H	Cl	Cl
	3.5	-CH ₃	F	H	Cl	Cl
	3.6	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	Cl
	3.7	-CH ₃	-OCH ₃	H	F	Cl
	3.8	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl	Cl
	3.9	-CH ₃	-OCH ₃	F	F	Cl

ES 2 344 850 T3

4. Preparaciones de los compuestos de fórmula (II)

Preparación 4.1

5 Hidrocloruro de [[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]amina

(II), HCl: R₂ = H; R₃ = -CH₃; R₄ = H; R₅ = 4-Br; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = 4-Cl; R₉ = 2-Cl.

10 A una disolución de 20 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.1 en 200 ml de cloroformo, se añaden 7 g de hexametilentetramina y se deja 5 días con agitación a TA. Se añaden a continuación 50 ml de éter, se filtra con succión el precipitado formado y se seca. Se recoge el precipitado en 50 ml de EtOH, se añaden 15 ml de HCl concentrado y se calienta a 50°C durante 5 horas. Se filtra el insoluble blanco y se concentra al vacío el filtrado. Se recoge el residuo con éter, se lava la fase orgánica con 50 ml de NaOH 5N, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se recoge en residuo con una disolución de éter clorhídrico 2N, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con éter y se seca. Se obtienen 14,37 g del producto esperado.

Preparación 4.2

20 Hidrocloruro de [[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]amina

(II), HCl: R₂ = H; R₃ = -CH₃; R₄ = H; R₅ = 4-Cl; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = 4-Cl; R₉ = 2-Cl.

25 Se prepara este compuesto según el modo de operación descrito en la Preparación 4.1 a partir de 25 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.2 en 150 ml de cloroformo, 9 g de hexametilentetramina, 100 ml de éter, 250 ml de EtOH y 30 ml de HCl concentrado. Se obtienen 24 g del producto esperado.

Preparación 4.3

30 Hidrocloruro de [[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]amina

(II), HCl: R₂ = H; R₃ = -CH₂CH₃; R₄ = H; R₅ = 4-Br; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = 4-Cl; R₉ = 2-Cl.

35 A una disolución de 9 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.3 en 100 ml de cloroformo se añaden 2,9 g de hexametilentetramina y se deja 10 días con agitación a TA. Se añaden a continuación 50 ml de éter, se deja 10 minutos con agitación, se concentra a la mitad a vacío la mezcla de reacción, se añaden 50 ml de éter y se filtra con succión el precipitado formado. Se recoge el precipitado en 50 ml de EtOH, se añaden 15 ml de HCl concentrado y se calienta a reflujo durante 2 horas. Se filtra el insoluble blanco y se concentra al vacío el filtrado. Se extrae el residuo con éter, se lava la fase orgánica con 20 ml de NaOH 1N, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se recoge el residuo con una disolución de éter clorhídrico 2N y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 8,5 g del producto esperado.

45 Siguiendo los modos de operación descritos en las Preparaciones 4 anteriores, se preparan los compuestos de fórmula (II) recogidos en la tabla IV siguiente.

50 (Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 344 850 T3

TABLA IV

5

10

15

20

25

30

35

40

45

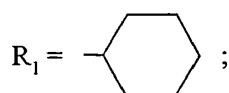
(II), HCl : $R_4 = H$;
 $R_6 = H$;
 $R_7 = H$;

Preparaciones	R_2	R_3	R_5	R_8	R_9
4,1	H	-CH ₃	Br	Cl	Cl
4.2	H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl
4,3	H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl
4.4	H	-CH ₃	Cl	H	Cl
4.5	H	-CH ₃	F	H	Cl
4,6	H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl
4,7	H	-CH ₃	-OCH ₃	H	F
4,8	H	-CH ₃	-OCH ₃	Cl	Cl
4.9	H	-CH ₃	-OCH ₃	F	F

5. Preparaciones de los compuestos de fórmula (III)

50 Cloruro de ciclohexanosulfonilo

(III) :



60 Hal = Cl.

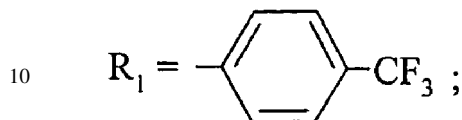
65 Se enfría a 0°C una mezcla de 25 g de ciclohexanotiol en 83 ml de ácido acético y 4 ml de agua, después se hace borbotear durante 3 horas cloro gaseoso hasta que el color amarillo persiste. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se extrae tres veces con éter, se lavan dos veces las fases orgánicas juntas con agua, se secan sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se destila el residuo a una presión de 4 Pa y se obtienen 13,3 g del producto esperado, Eb = 154°C.

ES 2 344 850 T3

Ejemplo 1: Compuesto N° 8

N-[[5-(4-Bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida

5 (I):



15 $R_2 = H; R_3 = -CH_3; R_4 = H; R_5 = 4-Br; R_6 = H; R_7 = H; R_8 = 4-Cl; R_9 = 2-Cl.$

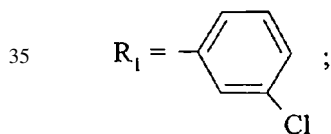
15 A una disolución de 0,7 g del compuesto obtenido en la Preparación 4.1 en 20 ml de DCM se añaden 0,42 ml de trietilamina después, gota a gota, 0,39 g de cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo y se deja una noche con agitación a TA. Se añaden 10 ml de agua y se deja 10 minutos con agitación. Después de decantar, se lava la fase orgánica dos veces con una disolución saturada de NaHCO₃, dos veces con una disolución tampón pH = 2, dos veces con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cristaliza el producto
20 obtenido en una mezcla de ciclohexano/AcOEt (95/5; v/v). Se obtienen 0,75 g del producto esperado, F = 195°C.

RMN ¹H: DMSO-d₆: δ (ppm): 1,95: s: 3H; 4,15: s: 2H; 7,0: d: 2H; 7,2-8,1: m: 9H; 8,5: s: 1H.

25 Ejemplo 2: Compuesto N° 28

N-[[5-(4-Bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-clorobencenosulfonamida

30 (I):



40 $R_2 = H; R_3 = -CH_2CH_3; R_4 = H; R_5 = 4-Br;$

$R_6 = H; R_7 = H; R_8 = 4-Cl; R_9 = 2-Cl.$

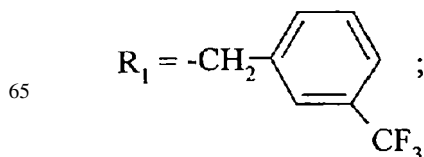
45 A una disolución de 0,7 g del compuesto obtenido en la Preparación 4.3 en 30 ml de DCM, se añaden 0,4 ml de trietilamina después, gota a gota, 0,32 g de cloruro de 3-clorobencenosulfonilo y se deja una noche con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción a vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica dos veces con una disolución saturada de NaHCO₃, dos veces con una disolución tampón pH = 2, dos veces con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt de (90/10; v/v) a (75/25; v/v). Se recoge el producto obtenido en 1,5 ml de AcOEt,
50 se añade ciclohexano, se filtra con succión le precipitado formado y se seca. Se obtienen 0,31 g del producto esperado, F = 169°C.

RMN ¹H: DMSO-d₆: δ (ppm): 1,0: t: 3H; 2,4: q: 2H; 4,15: s: 2H; 7,0: d: 2H; 7,2-7,9: m: 9H; 8,4: s: 1H.

55 Ejemplo 3: Compuesto N° 42

N-[[5-(4-Bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida

60 (I):



ES 2 344 850 T3

$R_2 = H$; $R_3 = -CH_2CH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = 4-Br$;

$R_6 = H$; $R_7 = H$; $R_8 = 4-Cl$; $R_9 = 2-Cl$.

5 A una disolución de 0,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 4.3 en 25 ml de DCM, se añaden 0,3 ml de trietilamina después 0,28 g de cloruro de [3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonilo y se deja una noche con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción a vacío, se recoge el residuo con agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de $NaHCO_3$, con una disolución tampón de $pH = 2$, con una disolución saturada de $NaCl$, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt de (90/10; v/v) a (85/15; v/v). Se obtienen 0,3 g del compuesto esperado, $F = 108^\circ C$.

RMN 1H : DMSO- d_6 : δ (ppm): 1,03: t: 3H; 2,5: mt: 2H; 4,23: d: 2H; 4,5: s: 2H; 7,13: d: 2H; 7,4-7,75: m: 9H; 7,80: t: 1H.

15

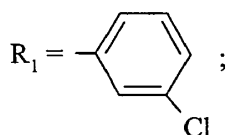
Ejemplo 4: Compuesto N° 73

N-[[5-(4-Bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-cloro-N-metilbencenosulfonamida

20

(I):

25



30

$R_2 = CH_3$; $R_3 = -CH_2CH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = 4-Br$;

$R_6 = H$; $R_7 = H$; $R_8 = 4-Cl$; $R_9 = 2-Cl$.

35

A una mezcla de 0,41 g del compuesto N° 28 y 0,1 g de K_2CO_3 en 34 ml de DMF se añaden 0,05 ml de yoduro de metilo después se calienta a reflujo durante 2 horas y se deja una noche con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción a vacío, se recoge el residuo con agua, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con una disolución tampón de $pH = 2$, con una disolución saturada de $NaHCO_3$, con una disolución saturada de $NaCl$, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt de (90/10; v/v) a (80/20; v/v). Se obtienen 0,263 g del compuesto esperado después de secar a vacío, $F = 78^\circ C$.

40

La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención. En esta tabla:

45

- en la columna “sal”, “-” representa un compuesto en forma de base libre, mientras que “HCl” representa un compuesto en forma de hidrocloreto;
- en la columna, “método” representa uno de los métodos de análisis utilizado para determinar el pico molecular MH y el tiempo de retención, tal como se ha descrito anteriormente.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

TABLA 1

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

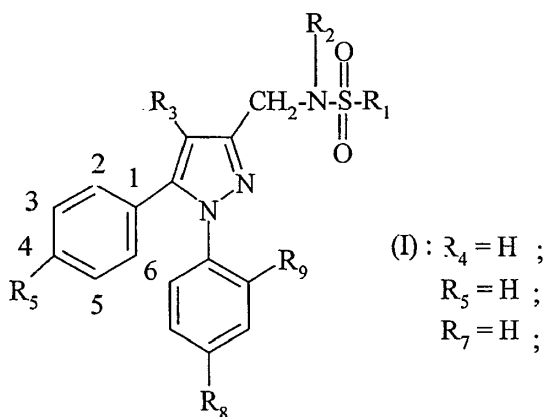
65

(I) : R₄ = H ;
R₅ = H ;
R₇ = H ;

N° de compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal; F° C; MH ⁺ ; tr (Método)
1 (a)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- - 530,36; 2,33 (Método A)
2 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- 98;
3 (a)	-CH ₂ -	H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- 145;
4		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- - 584,32; 2,41 (Método A)
5 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- - 606,05; 2,31 (Método A)
6 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- - 579,97; 2,21 (Método A)

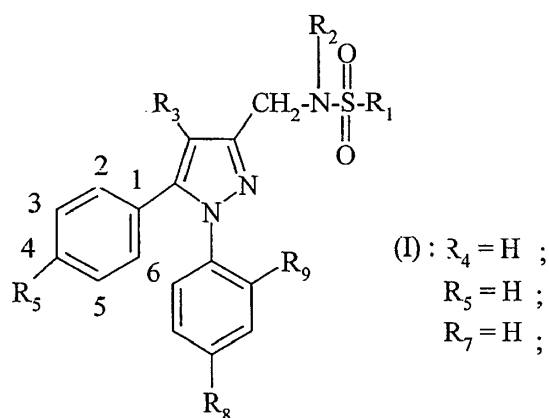
ES 2 344 850 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



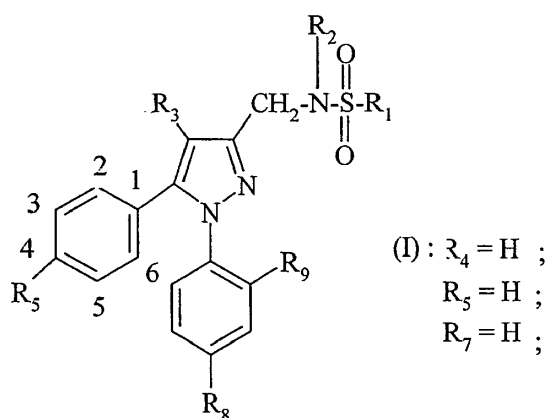
N° de compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal; F°C; MH ⁺ ; tr (Método)
7 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- 95; -
8		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- 195; - -
9 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- - 672,93; 2,21 (Método A)
10 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- 95; -
11 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- 96; -
12 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- - 602,29; 2,43 (Método A)

ES 2 344 850 T3



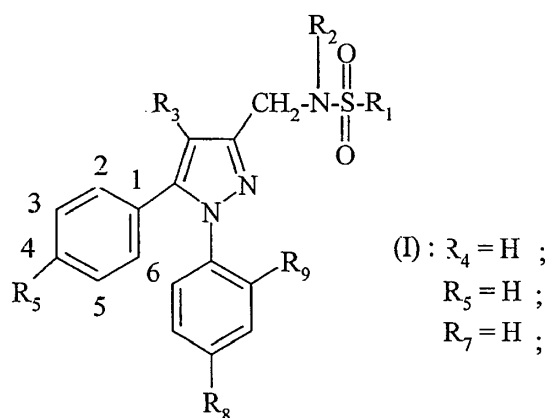
N° de compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal; F °C; MH ⁺ ; tr (Método)
13 (b)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- - 486,42; 2,30 (Método A)
14 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- - 540,36; 2,39 (Método A)
15 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- 115; -
16 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	cl	- - 536,06; 2,20 (Método A)
17 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	cl	- - 531,02; 2,16 (Método A)
18 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- 189; -

ES 2 344 850 T3

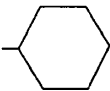
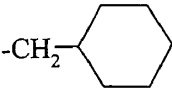
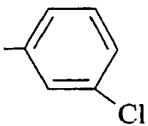
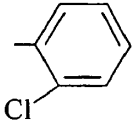
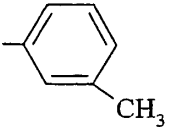


N° de compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal; F°C; MH ⁺ ; tr (Método)
19 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- - 590,01; 2,25 (Método A)
20 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	Cl
21 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- - 558,4; 2,41 (Método A)
22 (b)		H	-CH ₃	Cl	Cl	Cl	- - 611,96; 2,33 (Método A)
23 (c)	-CH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 125; -
24 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 157; -

ES 2 344 850 T3



20

N° de compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal; F °C; MH ⁺ ; tr (Método)
25 (c)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 65; -
26 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 98; -
27 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 72; -
28 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 169; -
29 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 135; -
30 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 165; -

25

30

35

40

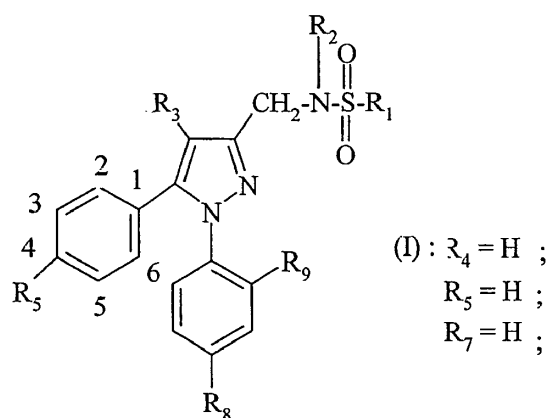
45

50

55

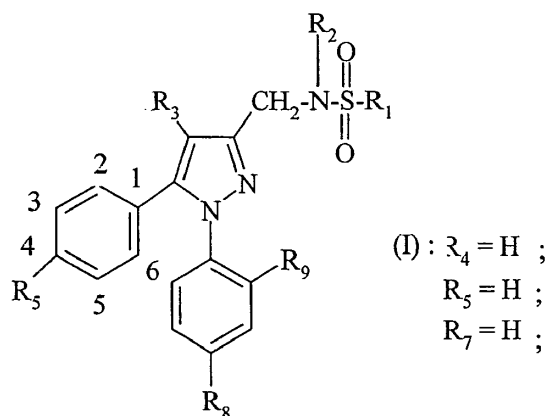
60

ES 2 344 850 T3



N° de compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal; F°C; MH ⁺ ; tr (Método)
31 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 82; -
32 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 121; -
33 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 131; -
34 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 65; -
35 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 95; -
36 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 168; -

ES 2 344 850 T3



20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

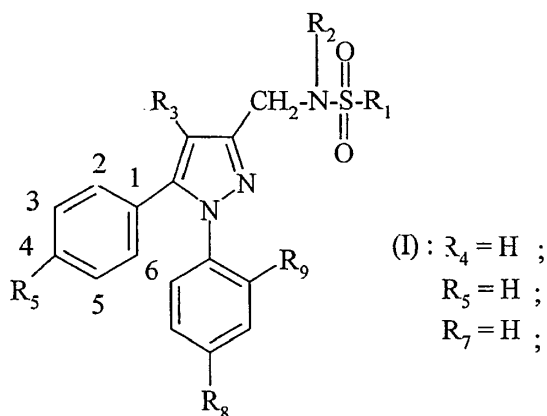
N° de compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal; F°C; MH ⁺ ; tr (Método)
37 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 75; -
38 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 145; -
39 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 88; -
40 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 183; -
41 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 87; -
42 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 108; -

ES 2 344 850 T3

5

10

15



20

25

30

35

40

45

50

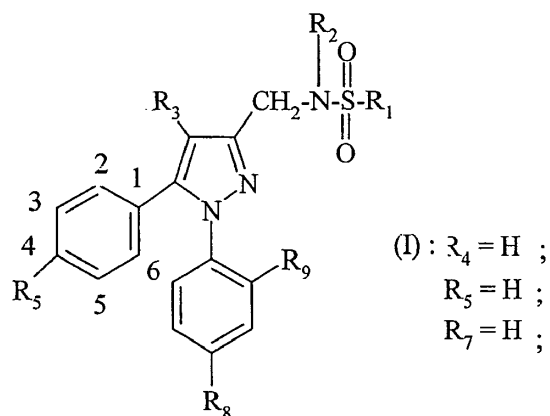
55

60

65

N° de compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal; F°C; MH ⁺ ; tr (Método)
43 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 153; -
44 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 105;
45 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- - 506 ; 10,9 (método B)
46 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- - 490 ; 10,4 (método B)
47 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- - 497; 10,2 (método B)
48 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- 172; 497; 10,19 (método B)

ES 2 344 850 T3



20

N° de compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal; F°C; MH ⁺ ; tr (Método)
25 49 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- 151; 502; 10,5 (método B)
30 50 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- 110; 550; 9,77 (método B)
35 40 51 (d)		H	-CH ₃	Cl	H	Cl	- - 554; 11,1 (método B)
45 50 52 (e)		H	-CH ₃	F	H	Cl	- 70; 490 ; 10,4 (método B)
55 60 53 (e)		H	-CH ₃	F	H	Cl	- 147; 474 ; 9,9 (método B)

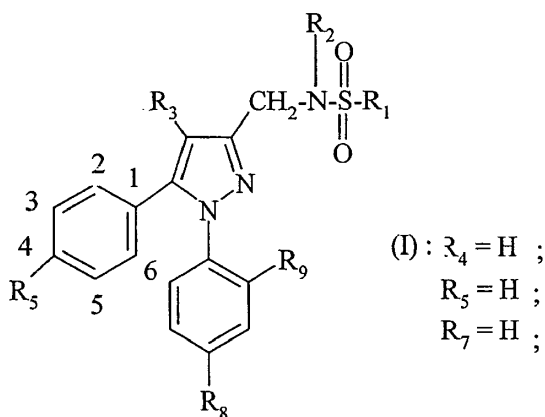
65

ES 2 344 850 T3

5

10

15



20

25

30

35

40

45

50

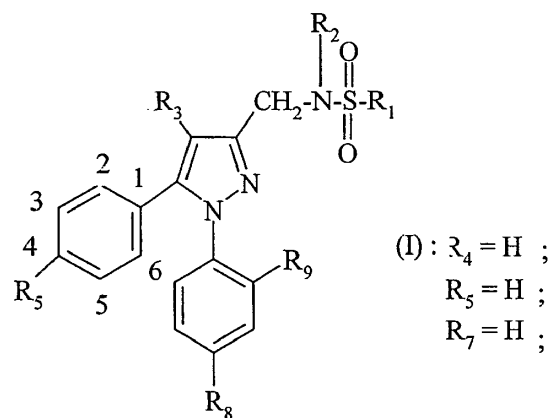
55

60

N° de compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal; F°C; MH ⁺ ; tr (Método)
54 (e)		H	-CH ₃	F	H	Cl	- 80; 481 ; 9,7 (método B)
55 (e)		H	-CH ₃	F	H	Cl	- 66; 538 ; 10,6 (método B)
56 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 73; 502 ; 10,1 (método B)
57 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 66; 482 ; 10 (método B)
58 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 65; 498 ; 9,7 (método B)

65

ES 2 344 850 T3



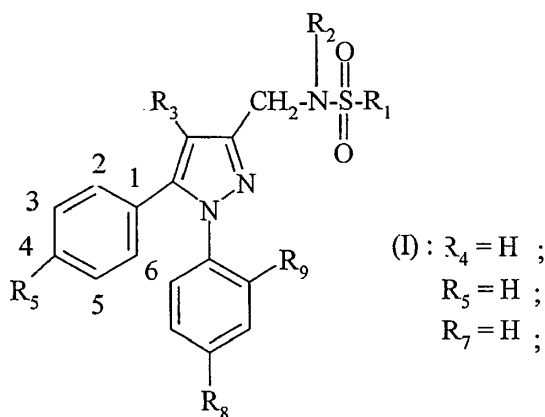
N° de compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal; F°C; MH ⁺ ; tr (Método)
59 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 89; 510 ; 9,3 (método B)
60 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 64; 500 ; 9,8 (método B)
61 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 61; 550 ; 10,3 (método B)
62 (f)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	Cl	- 140; 544 ; 10,6 (Método D)
63 (g)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	F	- - 486 ; 9,9 (método B)

ES 2 344 850 T3

5

10

15



20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

N° de compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₈	R ₉	Sal; F°C; MH ⁺ ; tr (Método)
64 (g)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	F	- 225; 470 ; 9,4 (método B)
65 (g)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	F	- - 114; 477; 9,3 (método B)
66 (g)		H	-CH ₃	-OCH ₃	H	F	- 60; 534; 10,3 (método B)
67 (a)		H	-CH ₃	Br	Cl	Cl	- 108; 573; 11 (método B)
68 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 69; 596; 11,6 (método B)
69 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 76; 596; 11,3 (método B)
70 (c)		H	-CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	- 143; 648; 182 (método E)

ES 2 344 850 T3

5 10 15	<p>(I): $R_4 = H$; $R_5 = H$; $R_7 = H$;</p>							
20	N° de compuesto	R_1	R_2	R_3	R_5	R_8	R_9	Sal; F °C; MH ⁺ ; tr (Método)
25	79 (i)		H	-CH ₃	-OCH ₃	F	F	- - 488; 9,6 (método B)
30	80 (i)		H	-CH ₃	-OCH ₃	F	F	- 69 552; 10,41 (método B)

- 35
- (a) Compuesto preparado según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la Preparación 4.1 y del compuesto de fórmula (III) correspondiente.
- 40
- (b) Compuesto preparado según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la preparación 4.2 y del compuesto de fórmula (III) correspondiente.
- (c) Compuesto preparado según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la preparación 4.3 y del compuesto de fórmula (III) correspondiente.
- 45
- (d) Compuesto preparado según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la preparación 4.4 y del compuesto de fórmula (III) correspondiente.
- (e) Compuesto preparado según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la preparación 4.5 y del compuesto de fórmula (III) correspondiente.
- 50
- (f) Compuesto preparado según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la preparación 4.6 y del compuesto de fórmula (III) correspondiente.
- 55
- (g) Compuesto preparado según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la preparación 4.7 y del compuesto de fórmula (III) correspondiente.
- (h) Compuesto preparado según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la preparación 4.8 y del compuesto de fórmula (III) correspondiente.
- 60
- (i) Compuesto preparado según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la preparación 4.9 y del compuesto de fórmula (III) correspondiente.

65 Los compuestos de la fórmula (I) poseen una afinidad muy buena *in vitro* ($IC_{50} \leq 5,10^{-7}M$) para los receptores de los cannabinoides CB₁, en las condiciones experimentales descritas por M. Rinaldi-Carmona *et al.* (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244).

ES 2 344 850 T3

Se ha demostrado la naturaleza antagonista de los compuestos de la fórmula (I) con los resultados obtenidos en los modelos de inhibición de la adenilato-ciclasa como se describen en M. Bouaboula *et al.*, J. Biol. Chem., 1995, 270, 13973-13980, M. Rinaldi-Carmona *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878 y M. Bouaboula *et al.*, J. Biol. Chem., 1997, 272, 22330-22339.

La toxicidad de los compuestos de la fórmula (I) es compatible con su utilización como medicamentos.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene como objetivo medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un solvato o un hidrato del compuesto de fórmula (I).

Así, los compuestos según la invención pueden utilizarse en el hombre o en el animal, en el tratamiento o la prevención de enfermedades que implican los receptores de los cannabinoides CB₁.

Por ejemplo, y de forma no limitativa, los compuestos de fórmula (I) son útiles como medicamentos psicótropos, principalmente para el tratamiento de trastornos psiquiátricos incluyendo la ansiedad, la depresión, los trastornos de humor, el insomnio, los trastornos delirantes, los trastornos obsesivos, las psicosis en general, la esquizofrenia, los trastornos de la atención y de hiperactividad (TDAH) en niños hiperactivos (MBD), así como para el tratamiento de los trastornos relacionados con la utilización de sustancias psicótropas, principalmente en el caso de la adicción a una sustancia y/o de dependencia de una sustancia, incluida la dependencia del alcohol y la dependencia de la nicotina.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento de la migraña, estrés, enfermedades de origen psicosomático, crisis de ataques de pánico, epilepsia, trastornos del movimiento, en particular las discinesias o la enfermedad de Parkinson, temblores y distonía.

Los compuestos de la fórmula (I) según la invención se pueden utilizar igualmente como medicamentos en el tratamiento de los trastornos de la memoria, trastornos cognitivos, en particular en el tratamiento de las demencias seniles, de la enfermedad de Alzheimer, así como en el tratamiento de los trastornos de la atención o de la vigilancia. Además, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser útiles como neuroprotectores, en el tratamiento de la isquemia, traumatismos craneales y el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas: incluyendo corea, corea de Huntington y síndrome de Tourette.

Los compuestos de la fórmula (I) según la invención se pueden utilizar como medicamentos en el tratamiento del dolor: dolores neuropáticos, dolores agudos periféricos, dolores crónicos de origen inflamatorio.

Los compuestos de la fórmula (I) según la invención pueden ser utilizados como medicamentos en el tratamiento de los trastornos del apetito, de la apetencia (para los azúcares, carbohidratos, drogas, alcoholes o toda sustancia apetitosa) y/o de las conductas alimentarias, principalmente para el tratamiento de la obesidad o de la bulimia así como para el tratamiento de la diabetes de tipo II o diabetes no insulino-dependiente y para el tratamiento de las dislipidemias, del síndrome metabólico. Así, los compuestos de fórmula (I) según la invención son útiles en el tratamiento de la obesidad y de los riesgos asociados a la obesidad, principalmente los riesgos cardiovasculares. Además, los compuestos de la fórmula (I) según la invención pueden ser utilizados como medicamentos en el tratamiento de trastornos gastro-intestinales, trastornos diarreicos, úlceras, vómitos, trastornos vesicales y urinarios, trastornos de origen endocrino, trastornos cardio-vasculares, hipotensión, shock hemorrágico, shock séptico, cirrosis hepática crónica, esteatosis hepática, esteatohepatitis, asma, síndrome de Raynaud, glaucoma, trastornos de la fertilidad, fenómenos inflamatorios, enfermedades del sistema inmunitario, en particular enfermedades autoinmunes y neuroinflamatorias tal como la artritis reumatoide, la artritis reaccional, las enfermedades que implican una desmielinización, la esclerosis en placa, enfermedades infecciosas y virales tales como las encefalitis, accidentes vasculares cerebrales así como medicamentos para la quimioterapia anticancerosa, para el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré y para el tratamiento de la osteoporosis.

Según la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son muy particularmente útiles para el tratamiento de los trastornos psicóticos, en particular la esquizofrenia, los trastornos de la atención y de la hiperactividad (TDAH) en niños hiperactivos (MBD); para el tratamiento de los trastornos del apetito y de la obesidad; para el tratamiento de las faltas de memoria y cognitivas; para el tratamiento de la dependencia alcohólica y de la dependencia nicotínica, es decir para el síndrome de abstinencia alcohólica y para el síndrome de abstinencia del tabaco.

Según uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I), de sus sales aceptables farmacéuticamente y de sus solvatos o hidratos para el tratamiento de los trastornos y enfermedades indicados anteriormente.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

ES 2 344 850 T3

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

Compuesto según la invención	: 50,0 mg
Manitol	: 223,75 mg
Croscarmelosa sódica	: 6,0 mg
Almidón de maíz	: 15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	: 2,25 mg
Estearato de magnesio	: 3,0 mg

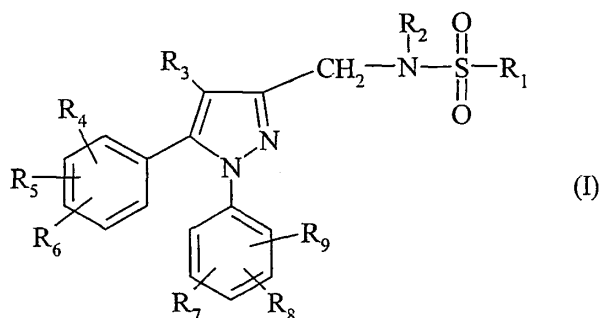
Por vía oral, la dosis de principio activo administrada al día puede alcanzar de 0,01 a 100 mg/kg, en una o varias tomas, preferentemente de 0,02 a 50 mg/kg.

Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis mayores o menores; tales dosificaciones no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La presente invención, según otros de sus aspectos, se refiere igualmente a la utilización de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a un método de tratamiento de las patologías anteriormente indicadas que comprende la administración a un paciente de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos o solvatos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I):



20 en la que:

- R₁ representa

- un alquilo(C₁-C₆);
- cicloalquilo (C₃-C₇) no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo alquilo (C₁-C₃);
- un cicloalquil (C₃-C₇)-metilo no sustituido o sustituido una o varias veces en el carbociclo con un alquilo (C₁-C₃);
- un fenilo no sustituido o mono-, di- o -trisustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₃), un ciano, un radical trifluorometilo, un radical trifluorometoxi, un grupo S(O)_nAlk, un grupo alquil (C₁-C₃)-carbonilo, un fenilo;
- un bencilo no sustituido o mono- o disustituido con un sustituyente elegido independientemente entre un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₃), un alcoxi (C₁-C₃); un radical trifluorometilo;
- un tienilo no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o con un isoxazolilo;

40 - R₂ representa un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₃);

- R₃ representa un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₅);

45 - R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₇), un alcoxi (C₁-C₅), un radical trifluorometilo o un grupo S(O)_nAlk;

- n representa 0, 1 ó 2;

- Alk representa un alquilo (C₁-C₄).

50 en estado de base o sal de adición a un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

2. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (I), en la que:

55 - R₁ representa:

- un etilo, un isopropilo, un n-butilo;
 - un ciclohexilo;
 - ciclohexilmetilo;
 - un 2-clorofenilo, un 3-clorofenilo, un 2-fluorofenilo, un 3-cloro-4-fluorofenilo, un 4-bromo-2-etilfenilo, un 3-metilfenilo, un 4-*terc*-butilfenilo, un 3,5-dimetilfenilo, un 3-metoxifenilo, un 4-metoxifenilo, un 3-cianofenilo, un 4-cianofenilo, un 2-(trifluorometil)fenilo, un 3-(trifluorometil)fenilo, un 4-(trifluorometil)fenilo, un 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, un 2-(trifluorometoxi)fenilo, un 3-(trifluorometoxi)fenilo, un 2-(metilsulfonil)fenilo, un 3-(metilsulfonil)fenilo, un 3-acetilfenilo, un 3-bifenilo, un 2-bifenilo;
- 65

ES 2 344 850 T3

. un 3-clorobencilo, un 2-fluorobencilo, un 4-fluorobencilo, un 3-(trifluorometil)bencilo, un 4-(trifluorometil)bencilo;

. un 5-bromo-2-tienilo; un 5-isoxazol-3-il-2-tienilo;

5

- R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

- R₃ representa un metilo o un etilo;

10

- R₄ representa un átomo de hidrógeno;

- R₅ está en posición -4- del fenilo y representa un átomo de bromo, de cloro, de flúor o un metoxi;

- R₆ representa un átomo de hidrógeno;

15

- R₇ representa un átomo de hidrógeno;

- R₈ está en posición -4- del fenilo y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor;

20

- R₉ está en posición -2- del fenilo y representa un átomo de cloro o de flúor; en estado de base o sal de adición a un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

3. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (I), seleccionado entre:

25

- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]butano-1-sulfonamida;

- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]ciclohexanosulfonamida;

30

- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]ciclohexilmetanosulfonamida;

- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-clorobencenosulfonamida;

- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-4-*terc*-butilbencenosulfonamida;

35

- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida;

- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-4-metoxibencenosulfonamida;

40

- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;

- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-2-(metilsulfonil)bencenosulfonamida;

- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-1-(3-clorofenil)metanosulfonamida;

45

- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida;

- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida;

50

- N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-butano-1-sulfonamida;

- 3-cloro-N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]bencenosulfonamida;

55

- 4-*terc*-butil-N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]bencenosulfonamida;

- N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida;

- N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-cianobencenosulfonamida;

60

- N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;

- N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;

65

- N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-2-(metilsulfonil)bencenosulfonamida;

- 3-cloro-N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-4-fluorobencenosulfonamida;

ES 2 344 850 T3

- 4-bromo-N-[[5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-2-etilbencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil] etanosulfonamida;
- 5 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil] propano-2-sulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil] butano-1-sulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil] ciclohexanosulfonamida;
- 10 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-1-ciclohexilmetanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-clorobencenosulfonamida;
- 15 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-2-clorobencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-metilbencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-4-*terc*-butilbencenosulfonamida;
- 20 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-4-metoxibencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida;
- 25 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-4- (trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3- (trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-2- (trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 30 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;
- 35 - 3-acetil-N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]bencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil] bifenil-3-sulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-1- [4-(trifluorometil)fenil]metanosulfona-
- 40 mida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-1- [3-(trifluorometil)fenil]metanosulfona-
- mida;
- 45 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3,5-dimetilbencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3,5-bis(trifluorometil)bencenosulfonami-
- da;
- 50 - 3-cloro-N-[[1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]bencenosulfonamida;
- N-[[1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-2-fluorobencenosulfonamida;
- N-[[1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-cianobencenosulfonamida;
- 55 - N-[[1-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida;
- 60 - N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-3-cianobencenosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-1-(2-fluorofenil)metanosulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-1-(4-fluorofenil)metanosulfonamida;
- 65 - 5-bromo-N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]tiofeno-2-sulfonamida;
- N-[[5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-5-isoxazol-3-iltiofeno-2-sulfonamida;

ES 2 344 850 T3

- 3-cloro-N-[[1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]bencenosulfonamida;

- N-[[1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]metil]-3-metilbencenosulfonamida;

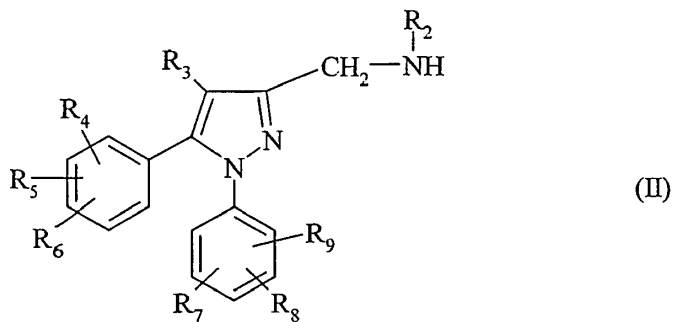
5 en estado de base o sal de adición a un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

4. Procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado** porque:

10

se hace reaccionar, en presencia de una base y un disolvente, un compuesto de fórmula:

15

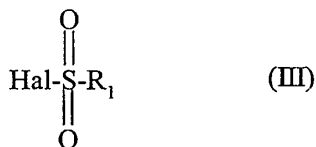


20

25

en la que R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con un halogenuro de sulfonilo de fórmula:

30



35

en la que R₁ es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 y Hal representa un átomo de halógeno.

40

5. Medicamento, **caracterizado** porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de la fórmula (I).

45

6. Composición farmacéutica **caracterizada** porque comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50

7. Utilización de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de los trastornos del apetito, trastornos gastrointestinales, fenómenos inflamatorios, enfermedades del sistema inmunitario, trastornos psicóticos, dependencia alcohólica, dependencia nicotínica.

55

60

65