

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
15 de Marzo de 2007 (15.03.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
**WO 2007/028849 A1**

(51) Clasificación Internacional de Patentes:  
*C07D 401/12* (2006.01) *A61K 31/4409* (2006.01)  
*C07D 231/14* (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)  
*C07D 211/58* (2006.01) *A61P 25/30* (2006.01)

E-28006 Madrid (ES). **UNIVERSIDAD DEL PAIS VASCO** [ES/ES]; Vicerrectorado De Relaciones Con La Empresa., Barrio Sarriena, S/n., Ed. Rectorado, E-48940 Leioa (vizcaya) (ES).

(21) Número de la solicitud internacional:  
PCT/ES2006/070132

(72) Inventores; e  
(75) Inventores/Solicitantes (*para US solamente*):

(22) Fecha de presentación internacional:  
7 de Septiembre de 2006 (07.09.2006)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:  
P200502196  
8 de Septiembre de 2005 (08.09.2005) ES

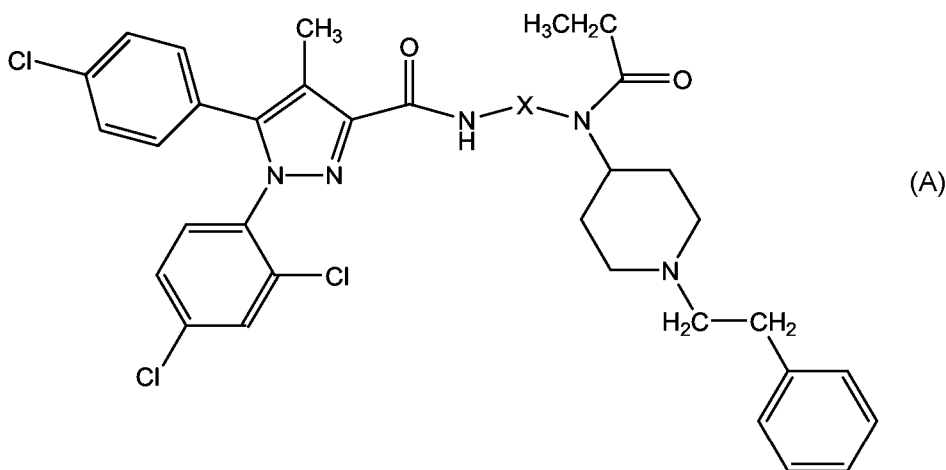
**JAGEROVIC, Nadine** [FR/ES]; Insto. de Química Médica, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, C/ Juan De La Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ, Cristina** [ES/ES]; Insto. de Química Médica, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, C/ Juan De La Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **GOYA LAZA, Maria Pilar** [ES/ES]; Insto. de Química Médica, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, C/ Juan De La Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **CALLADO HERNANDO, Luis Felipe** [ES/ES]; Universidad del País Vasco, Vicerrectorado De Relaciones Con La Empresa., Barrio Sarriena, S/n., Ed. Rectorado, E-48940 Leioa (vizcaya) (ES). **MEANA MARTINEZ, Jose Javier**

(71) Solicitantes (*para todos los Estados designados salvo US*): **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS** [ES/ES]; C/ Serrano, 117,

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: PYRAZOLECARBOXAMIDE DERIVATIVES, METHOD OF OBTAINING SAME AND USE THEREOF AS INVERSE ANTAGONISTS/AGONISTS OF THE CANNABINOID CB<sub>1</sub> AND OPIOID MU RECEPTOR

(54) Título: DERIVADOS DE PIRAZOLCARBOXAMIDA, SU PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN Y SUS APLICACIONES COMO ANTAGONISTAS/AGONISTAS INVERSOS DEL RECEPTOR CANNABINOIDE CB<sub>1</sub> Y OPIOIDE MU



(57) Abstract: The invention relates to a pyrazolecarboxamide derivative having cannabinoid and opioid antagonist properties. The invention also relates to compositions containing same and to the use thereof in relation to disorders and diseases involving cannabinoid receptors and, more specifically, subtype CB<sub>1</sub>, and for the prevention and/or treatment of disorders and diseases involving opioid receptors and, more specifically, subtype mu, including the treatment of obesity and opioid drug dependency.

(57) Resumen: Un objeto de la invención lo constituye un derivado de pirazolcarboxamida con propiedades antagonistas cannabinoideas y opiodes. Igualmente se incluyen composiciones que las comprendan así como su uso en trastornos o enfermedades en los que estén implicados receptores cannabinoideos, y más concretamente el subtipo CB<sub>1</sub>, y para la prevención y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que estén implicados receptores opiodes, y, más concretamente, el subtipo mu; destacando el tratamiento de la obesidad y el de la drogodependencia a opiodes.

WO 2007/028849 A1



[ES/ES]; Universidad del Pais Vasco, Vicerrectorado De Relaciones Con La Empresa., Barrio Sarriena, S/n., Ed. Rectorado, E-48940 Leioa (vizcaya) (ES).

**(81) Estados designados** (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

**(84) Estados designados** (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publicada:**

— *con informe de búsqueda internacional*

*Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.*

**TÍTULO**

**DERIVADOS DE PIRAZOLCARBOXAMIDA, SU PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN Y SUS APLICACIONES COMO ANTAGONISTAS/AGONISTAS INVERSOS DEL RECEPTOR CANNABINOIDE CB<sub>1</sub> Y OPIOIDE MU**

5

**SECTOR DE LA TÉCNICA**

Sector Farmacéutico. La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirazol-3-carboxamida como agonistas inversos cannabinoide y a su utilización como herramientas farmacológicas y como fármacos para el tratamiento de enfermedades en las que están implicados los receptores cannabinoideos y opiodes.

10

**ESTADO DE LA TÉCNICA**

Hoy en día dos subtipos de receptores cannabinoideos han sido identificados y clonados: CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> (Howlett A. C. y col., Pharmacol. Rev., 2002, 54, 161-202). Los receptores cannabinoideos CB<sub>1</sub> se encuentran en el sistema nervioso central mientras que los receptores cannabinoideos CB<sub>2</sub> alcanzan densidades importantes en distintos tipos de células inmunes. Estos dos subtipos de receptores transmiten su señal a través de la activación de proteínas G, sensibles a la toxina pertussis, para inhibir el sistema de la adenilato ciclasa conduciendo a un descenso de los niveles de adenosil monofosfato cíclico intracelular (Petrocellis, L y col., Br. J. Pharmacol. 2004, 141, 765-774). A raíz del descubrimiento de un sistema endógeno, se han preparados ligandos cannabinoideos sintéticos. Así pues, en la literatura han aparecido diversas familias de compuestos moduladores de la actividad de los receptores cannabinoideos (Hertzog D. L., Expert. Opin. Ther. Patents, 2004, 14, 1435-1452) (Regio P. H., Curr. Pharm. Des., 2003, 9, 1607-1633) (Pertwee R. G., Exp. Opin. Invest. Drugs, 2000, 9, 1553-1551). La presente invención se refiere a derivados de pirazol-3-carboxamida. En la bibliografía se

25

30

35

han descritos varios derivados de pirazol-3-carboxamida con actividad cannabinoide (FR2789078, WO2005037199, WO0129007, US2005080087, WO2004052864, WO2004058744, WO03020217, US6509367, WO0046209, EP0656354, WO2005037199, US6100259, 5 WO9719063, EP0979228, US5948777, WO9831227). Dos de ellos son particularmente relevantes: un antagonista/agonista inverso del receptor cannabinoide CB<sub>1</sub>, SR141716 (Rinaldicarmona M. y col., FEBS Lett., 1994, 350, 240-244) y un antagonista/agonista inverso del receptor cannabinoide 10 CB<sub>2</sub>, SR144528 ((Rinaldicarmona M. y col., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 284, 644-650).

Los compuestos que interaccionan con los receptores cannabinoideos pueden tener aplicaciones terapéuticas en diversas enfermedades como estimulantes del apetito, anti- 15 eméticos, analgésicos, agentes antiglaucoma, en el tratamiento de desordenes neurodegenerativos tal como la esclerosis múltiple. Los antagonistas y agonistas inversos de los receptores cannabinoideos CB<sub>1</sub>, en particular, serán útiles para el tratamiento de la obesidad, para la adicción 20 al tabaco, para los tratamientos de dependencia (cannabis, opiáceos o alcohol), para tratar la isquemia cerebral y el traumatismo craneoencefálico.

En la presente invención, los derivados de pirazol-3-carboxamida de Fórmula A actúan como un potente agonista 25 inverso sobre los receptores cannabinoideos CB<sub>1</sub>. Hoy en día no se ha publicado ningún ligando cannabinoide con una actividad agonista inversa tan marcada. La mayoría de los compuestos que actúan como antagonistas del receptor cannabinoide CB<sub>1</sub> son agonistas inversos (Makriyannis A. y 30 col., Neuropharmacology 2005, 48, 1068-1071) (Pertwee R. G., Life Sci., 2005, 76, 1307-1324) (Lange J. H. M. y col., Drug Discovery Today, 2005, 10, 693-702). Sin embargo, los compuestos descritos hasta la fecha muestran un efecto agonista inverso por si mismo menos importante que el

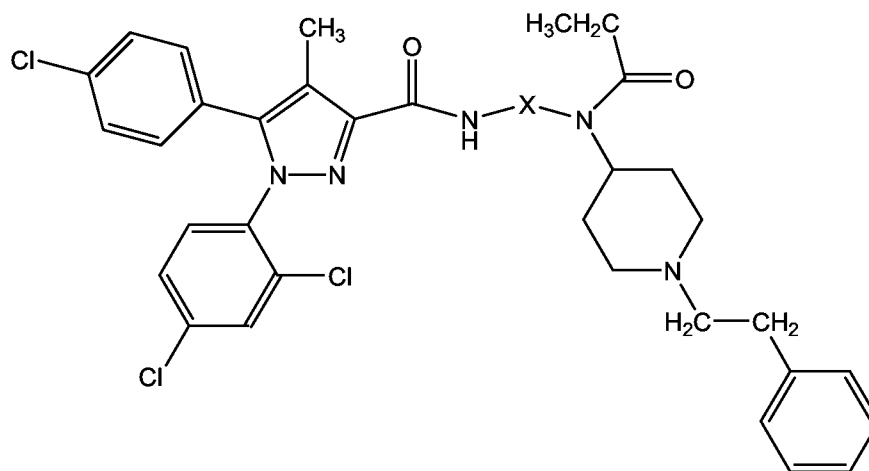
efecto antagonista que producen sobre los agonistas del receptor CB<sub>1</sub> ya sea *in vitro* o *in vivo*.

Hoy en da no existe ningún precedente de compuestos que incorporan dos grupos farmacofóricos cannabinoide y opioide  
 5 en una misma estructura. Sin embargo, numerosos estudios farmacológicos (Navarro M. y col., *Neuroreport*, 1998, 9, 3397-3402. Pickel, V. y col., *Neuroscience* 2004, 127, 101-112. Rios, C y col., *Br J Pharmacol* 2006, 148, 387-395. Christie, M. J. *Br J Pharmacol* 2006, 148, 385-386) muestran  
 10 las interacciones entre los sistemas cannabinoide y opioide.

## DESCRIPCION DE LA INVENCION

### Descripción breve

15 Un objeto de la presente invención lo constituye un derivado de pirazolcarboxamida con propiedades cannabinoideas, en adelante compuesto de la invención, basado en la formula (A) siguiente:



20

Fórmula A

en la que :

- X representa un grupo alquilo, dicitclohexilo, arilo o xileno,

25 o un isómero, derivado o solvato del mismo.

En una realización particular, dicho compuesto de fórmula (A) pertenece, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, a la siguiente tabla I:

Tabla I

-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(3-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)propil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(4-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)butil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(6-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)hexil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(7-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)heptil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
-	(5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(8-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)octil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(9-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)nonil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(12-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)dodecil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(3-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(3-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)metil bencil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(4-(4-(N-(1-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, y
-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(5-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)pentil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida.

Otro objeto de la invención lo constituye un procedimiento para la elaboración del compuesto de la invención, en adelante procedimiento de la invención, de acuerdo a lo descrito en el esquema de reacción representado en la Figura 1.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (A) para el tratamiento de y/o prevención de trastornos o enfermedades en los que estén implicados receptores cannabinoides, y más concretamente el subtipo CB<sub>1</sub>, y para la prevención y/o el tratamiento de trastornos en los que estén implicados receptores opioides, concretamente el subtipo mu, y más concretamente en el tratamiento de la drogodependencia a opiáceos, junto con, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización particular, dicha composición farmacéutica es una composición que comprende un compuesto de fórmula (A), a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, perteneciente a la Tabla I, y sus mezclas, junto con, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también se relaciona con el empleo de un compuesto de fórmula (A), preferentemente un compuesto de la Tabla I, en un método para la prevención y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que estén implicados receptores cannabinoides, y más concretamente el subtipo CB<sub>1</sub>, y para la prevención y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que estén implicados receptores opioides, y, más concretamente, el subtipo mu.

Una realización particular de la invención se relaciona con el empleo de un compuesto de fórmula (A) para la prevención y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que esté implicado el receptor cannabinoide CB<sub>1</sub>, y más concretamente a un trastorno o enfermedad

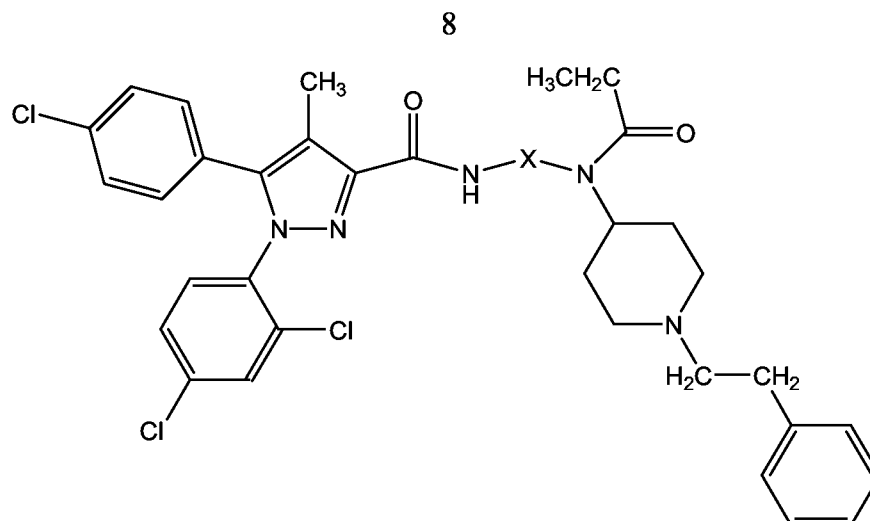
perteneciente, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, al siguiente grupo: la supresión del apetito, la reducción de la disquinesia provocada por L-dopa en enfermos de Parkinson, el tratamiento de la esquizofrenia aguda, el tratamiento de las disfunciones cognitivas y de memoria asociadas a la enfermedad de Alzheimer, el tratamiento de la obesidad, el tratamiento de la adicción al tabaco, el tratamientos de dependencia (cannabis, opiáceos o alcohol), para tratar la isquemia cerebral y el traumatismo craneoencefálico.

Una realización particular de la invención se relaciona con el empleo de un compuesto de fórmula (A) para la prevención y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que esté implicado el receptor opioide mu, y mas concretamente, con el tratamiento y prevención de la drogodependencia a opiáceos.

#### **Descripción detallada**

La presente invención se refiere a derivados de pirazolcarboxamida con propiedades cannabinoides y más concretamente con una fuerte actividad agonista inversa por los receptores CB<sub>1</sub> y por los receptores opioides mu.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención lo constituye un derivado de pirazolcarboxamida con propiedades cannabinoides, en adelante compuesto de la invención, basado en la formula A siguiente:



Fórmula A

en la que :

- 5 - X representa un grupo alquilo, dicitclohexilo, arilo o xileno, o un isómero, derivado o solvato del mismo.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (A) anteriormente descrita pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E), incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención. Los enantiómeros o 10 diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

Tal como aquí se utiliza, el término "derivado" incluye tanto compuestos farmacéuticamente aceptables, es decir, derivados del compuesto de fórmula (A) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como 20 derivados farmacéuticamente no aceptables ya que éstos pueden ser útiles en la preparación de derivados farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del derivado farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. 25

Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran los profármacos de los compuestos de fórmula (A). El término "profármaco" tal como aquí se utiliza incluye a cualquier compuesto derivado de un compuesto de fórmula (A), por ejemplo, ésteres, incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc., carbamatos, amidas, etc., que, cuando se administra a un individuo es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, dicho compuesto de fórmula (A) en dicho individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (A) cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación del compuesto de fórmula (A) en un compartimento biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione el compuesto de fórmula (A) en un compartimento biológico de un individuo. La preparación de dicho profármaco puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas están dentro del alcance de la presente invención. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (A) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden

obtenerse por métodos convencionales de solvatación bien conocidos por los técnicos en la materia.

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (A), sus isómeros, sales, profármacos o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% del compuesto de fórmula (A), o de sus sales, solvatos o profármacos.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen dicha estructura, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  o un nitrógeno enriquecido en  $^{15}\text{N}$ , están dentro del alcance de esta invención.

En una realización particular, dicho compuesto de fórmula (A) pertenece, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, a la siguiente tabla I:

Tabla I

-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(3-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)propil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(4-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)butil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(6-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)hexil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(7-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)heptil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
-	(5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(8-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)octil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(9-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)nonil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(12-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)dodecil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(3-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(3-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)metil bencil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(4-(4-(N-(1-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, y
-	5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(5-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)pentil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida.

Otro objeto de la invención lo constituye un procedimiento para la elaboración del compuesto de la invención, en adelante procedimiento de la invención, de acuerdo a lo descrito en el esquema de reacción representado en la Figura 1 y que comprende las siguientes etapas:

a) síntesis del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos en la literatura y, en particular con la parte experimental publicada por Krishnamurthy y col., *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, 12, 393-404,

b) tratamiento del ácido carboxílico de a) con cloruro de tionilo para dar lugar al cloruro del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico,

c) preparación de las *N*-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamidas (Montero y col., *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 1009-1018 y Dardonville y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, 491-493) mediante la aminación reductora de la 1-(2-fenetil)-4-piperidona con una de las diaminas de partida monoprotegida seguido por una *N*-acilación para introducir el grupo propionilo y, finalmente, por una desprotección del grupo amina protegido, y

d) reacción del cloruro del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico con una *N*-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida.

En la presente invención se valoró la actividad cannabinoide de los compuestos de fórmula general (A) llevándose a cabo ensayos de desplazamiento de radioligandos *in vitro* en membranas cerebrales (fracción P<sub>2</sub>) de córtex humano, y ensayos de fijación de guanosina-5'-*O*-(3-[<sup>35</sup>S]tio)trifosfato) ([<sup>35</sup>S]GTPγS) en membranas cerebrales (fracción P<sub>2</sub>) de córtex humano.

Así, se observó que los nuevos compuestos mostraban una afinidad significativa por el receptor CB<sub>1</sub>. Los derivados de fórmula A en donde X representa un grupo butilo (Ejemplo 3), hexilo (Ejemplo 4), heptilo (Ejemplo 5) y octilo (Ejemplo 6) exhibían una mayor afinidad con valores de K<sub>i</sub> de 569±201, 2289±1857, 701±567 y 3991±1366 nM, respectivamente; mientras que el compuesto de referencia SR141716 mostró una afinidad por los receptores cannabinoides CB<sub>1</sub> con un valor de K<sub>i</sub> de 3.73±2.5 nM (ver Ejemplo 12).

Los compuestos 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(6-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)hexil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (Ejemplo 4) y 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(6-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)heptil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (Ejemplo 5) presentaron un efecto agonista inverso del receptor cannabinoide CB<sub>1</sub> muy pronunciado en los ensayos de fijación de [<sup>35</sup>S]GTPγS en membranas cerebrales (fracción P<sub>2</sub>) de córtex humano (Figura 2, Ejemplo 12).

Para valorar la actividad opioide de los nuevos compuestos se realizaron ensayos de desplazamiento del radioligando [<sup>3</sup>H]-DAMGO, un agonista del receptor mu-opioide, *in vitro* en membranas cerebrales (fracción P<sub>2</sub>) de córtex humano. Los nuevos compuestos mostraron una afinidad de moderada a buena por el receptor mu-opioide. Los compuestos 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(6-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)hexil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (Ejemplo 4) y 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(6-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)heptil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (Ejemplo 5) exhibían una afinidad con valores de K<sub>i</sub> 295±59 y 6543±947 nM respectivamente.

Por otro lado, los resultados obtenidos en ratones permiten afirmar que los compuestos de la invención, tienen

una acción dual cannabinoide y opioide cuya eficacia *in vivo* es consecuencia de la sinergia que se desarrolla al coincidir en la misma molécula actividad opioide y cannabinoide, comportándose *in vivo* como antagonistas cannabinoideas y antagonistas opioides (Ejemplo 14 y 15; Figura 3, 4 y 5); aunque en este último caso al contrario de lo previsto teniendo en cuenta la parte fentanilo (agonista opioide) que esta incorporada en la estructura de los nuevos compuestos. En este sentido, y para analizar dicha actividad antagonista, mediada por los receptores CB<sub>1</sub>, se evaluó el efecto anorexígeno de los compuestos de la invención mediante ensayos de medidas de ingesta en ratas macho (Ejemplo 15), observándose que el compuesto del Ejemplo 4 y del Ejemplo 5 producen una disminución de la ingesta de comida (Figura 5).

Estos nuevos compuestos de la presente invención podrían ser útiles como antagonistas del efecto de agonistas cannabinoides tanto naturales (el propio THC) como sintéticos (WIN 55212-2 ó CP 55940).

Los compuestos según la invención, agonistas inversos y antagonistas de los receptores cannabinoides CB<sub>1</sub>, pueden utilizarse como fármaco para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o prevención de trastornos en los que estén implicados receptores cannabinoides, y, más concretamente, el subtipo CB<sub>1</sub>. El hecho de que los compuestos de la presente invención se unan tanto a receptores opioides como cannabinoides como antagonistas amplía sus aplicaciones terapéuticas al tratamiento de la drogodependencia a opiáceos. Además, los compuestos de la presente invención cuya funcionalidad agonista opioide pudiera ser confirmada *in vivo*, podrían utilizarse para el tratamiento del dolor y en particular para el tratamiento del dolor crónico (ver Ejemplo 13).

Además, el uso de los compuestos de la presente invención tienen un interés particular en la

caracterización y el estudio de los receptores y ligandos cannabinoides.

En consecuencia, en otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (A) para el tratamiento de y/o prevención de trastornos o enfermedades en los que estén implicados receptores cannabinoides, y más concretamente el subtipo CB<sub>1</sub>, y para la prevención y/o el tratamiento de trastornos en los que estén implicados receptores opioides, concretamente el subtipo mu, y más concretamente en el tratamiento de la drogodependencia a opiáceos, junto con, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Tal como se utiliza en la presente invención el término "trastornos o enfermedades en los que estén implicados receptores cannabinoides, y más concretamente el subtipo CB<sub>1</sub>", se refiere a un trastorno o enfermedad, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, perteneciente al siguiente grupo: la supresión del apetito, la reducción de la disquinesia provocada por L-dopa en enfermos de Parkinson, el tratamiento de la esquizofrenia aguda, el tratamiento de las disfunciones cognitivas y de memoria asociadas a la enfermedad de Alzheimer, el tratamiento de la obesidad, el tratamiento de la adicción al tabaco, el tratamientos de dependencia (cannabis, opiáceos o alcohol), para tratar la isquemia cerebral y el traumatismo craneoencefálico.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sustancias, o combinación de sustancias, conocidas en el sector farmacéutico, utilizadas en la elaboración de formas farmacéuticas de administración e incluye adyuvantes, sólidos o líquidos, disolventes, tensioactivos, etc.

En una realización particular, dicha composición farmacéutica es una composición que comprende un compuesto

de fórmula (A), a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, perteneciente a la Tabla I, y sus mezclas, junto con, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 Si se desea, dicha composición farmacéutica puede contener, además, uno o más agentes terapéuticos - naturales, recombinantes o sintéticos- que, eventualmente, potencien la acción terapéutica de dicho compuesto de fórmula (A), por ejemplo, de los compuestos de la Tabla I o  
10 bien que incrementen su espectro de acción.

El compuesto de fórmula (A) estará presente en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, en una cantidad apropiada para ejercer su efecto terapéutico. En una realización particular, la  
15 composición farmacéutica proporcionada por esta invención, contiene entre 0,01% y 99,99% en peso de un compuesto de fórmula (A), tal como un compuesto seleccionado entre los compuestos de la Tabla I y sus mezclas, y puede presentarse en cualquier forma farmacéutica de administración apropiada  
20 en función de la vía de administración elegida, por ejemplo, oral, parenteral o tópica. Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de fármacos y de sus procedimientos de preparación puede encontrarse, por ejemplo, en el Tratado de Farmacia  
25 Galénica, C. Faulí i Trillo, 1ª edición, 1993, Luzán 5, S.A. de Ediciones.

Dicha composición farmacéutica puede ser utilizada para prevenir y/o tratar enfermedades en las que estén implicados receptores cannabinoides, y más concretamente el  
30 subtipo CB<sub>1</sub>, y para la prevención y/o el tratamiento de trastornos en los que estén implicados receptores opioides, y más concretamente el subtipo mu, como antagonistas opioides.

Por tanto, la invención también se relaciona con el  
35 empleo de un compuesto de fórmula (A), preferentemente un compuesto de la Tabla I, en un método para la prevención

y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que estén implicados receptores cannabinoideos, y más concretamente el subtipo CB<sub>1</sub>, y para la prevención y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que estén implicados receptores opioides, y, más concretamente, el subtipo mu.

Una realización particular de la invención se relaciona con el empleo de un compuesto de fórmula (A) para la prevención y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que esté implicado el receptor cannabinoide CB<sub>1</sub>, y más concretamente a un trastorno o enfermedad perteneciente, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, al siguiente grupo: la supresión del apetito, la reducción de la disquinesia provocada por L-dopa en enfermos de Parkinson, el tratamiento de la esquizofrenia aguda, el tratamiento de las disfunciones cognitivas y de memoria asociadas a la enfermedad de Alzheimer, el tratamiento de la obesidad, el tratamiento de la adicción al tabaco, el tratamientos de dependencia (cannabis, opiáceos o alcohol), para tratar la isquemia cerebral y el traumatismo craneoencefálico.

Una realización particular de la invención se relaciona con el empleo de un compuesto de fórmula (A) para la prevención y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que esté implicado el receptor opioide mu, y mas concretamente, con el tratamiento y prevención de la drogodependencia a opiáceos.

#### DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La invención se ilustra con referencia a las Figuras que se adjuntan, en las que:

**Figura 1**, representa el esquema sintético de la preparación de los compuestos de la presente invención de Fórmula A.

**Figura 2**, ilustra los efectos del compuesto del Ejemplo 4 (5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(6-(N-(1-(2-

fenetil)piperidin-4-il)propionamido)hexil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida) y del Ejemplo 5 (5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(7-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)heptil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida) en los ensayos de fijación de [<sup>35</sup>S]GTPγS (0,5 nM) en membranas cerebrales (fracción P<sub>2</sub>) de córtex humano. Cada punto representa la media de 2-3 experimentos realizados por duplicado más el error estandar de la media.

**Figura 3**, ilustra los efectos del compuesto del Ejemplo 5 (5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(7-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)heptil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida). WIN55,212-2 (WIN): 1.5 mg/kg, Compuesto del Ejemplo 5 (Ej5), 5 mg/kg. media ± SEM (n = 10). (#) *p* < 0.05; (##) *p* < 0.01; (###) *p* < 0.001. (\*\*) *p* < 0.01; (\*\*\*) *p* < 0.001.

**Figura 4**, ilustra el efecto de los compuestos del Ejemplo 4 (5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(6-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)hexil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida) y del Ejemplo 5 (5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(7-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)heptil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida) en el test de la placa caliente. Las barras representan el % de efecto máximo posible (media ± SEM, n ≤ 10) producido por morfina a 10 mg/kg, compuesto del Ejemplo 4 a 10 mg/kg, compuesto del Ejemplo 5 a 10 mg/kg, morfina 10 mg/kg después de un tratamiento con el compuesto del Ejemplo 4 a 10 mg/kg, morfina 10 mg/kg después de un tratamiento con el compuesto del Ejemplo 5 a 10 mg/kg, o morfina 10 mg/kg después de un tratamiento con naloxona a 1 mg/kg. (##) *p* < 0.01.

**Figura 5**, muestra el control de la ingesta después de la administración del compuesto del Ejemplo 5 (5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(7-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)heptil)-4-metil-1H-

pirazol-3-carboxamida) a 0,1, 1 y 2 mg/kg de animal y a tiempos de 30, 60, 120 y 240 minutos.

#### **EJEMPLOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION**

5 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Sin embargo estos ejemplos no son limitativos.

En los esquemas de preparación y en los ejemplos se utilizan las abreviaturas siguientes:

AcOEt: acetato de etilo, Anal.: análisis elemental, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:  
10 diclorometano, CHCl<sub>3</sub>: cloroformo, DMAP: 4-  
dimetilaminopiridina, g: gramo, EM: espectrometría de  
masas, HCl: ácido clorhídrico, LiHMDS: hexadimetilsilazano  
de litio, MeOH: metanol, min: minutos, mL: mililitro, M:  
molar, MgSO<sub>4</sub>: sulfato de magnesio, NaBH<sub>3</sub>CN:  
15 cianoborohidruro sódico, NaCl: cloruro sódico, NH<sub>3</sub>:  
amoníaco, Pf.: punto de fusión, Rto: rendimiento, TEA:  
triethylamina, THF: tetrahydrofurano.

**Ejemplo 1.- Preparación y obtención de 5-(4-clorofenil)-1-  
(2,4-diclorofenil)-N-(3-((N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-  
20 il)propionamido)metil)bencil)-4-metil-1H-pirazol-3-  
carboxamida**

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

25 Se enfría una disolución de 1,55 g de 4-  
cloropropiofenona en THF anhidro a -78°C. Se añaden 9,3 mL de  
LiHMDS (1M en THF) y la disolución se deja agitar a la misma  
temperatura durante 45 min. Después de ese tiempo se lleva a  
-20°C y seguidamente se vuelve a enfriar hasta -78°C para  
añadir 1,46 mL de oxalato de dietilo. La mezcla de reacción  
30 se deja agitando a temperatura ambiente durante 20 horas. Se  
evapora, se diluye en éter, se lava con HCl 1M. La fase  
orgánica se separa, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora a  
presión reducida para dar la sal 2,4-dioxo-3-metil-4-(4-  
clorofenil) butanoato de etilo como un aceite amarillo. Se  
35 disuelve el crudo en etanol (24 mL) y se le añade 1,27 g de

2,4-diclorofenilhidrazina y 1,25 mL de trietilamina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante una noche. Se enfría, se lava con una disolución saturada de NaCl y se extrae con AcOEt. La purificación se lleva a cabo por  
5 cromatografía a media presión sobre gel de sílice usando hexano-AcOEt (1:0 → 20:1) como eluyente para dar 841 mg de producto. Rto.= 22%, sólido anaranjado Pf. =: 122-124 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H ); 7,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,29 (td, J = 9,5 Hz, J = 2,1 Hz, 2H); 7,27 (dd, J =  
10 7,3 Hz, J = 2,3 Hz, 1H); 7,07 (td, J = 9,5 Hz, J = 2,1 Hz); 4,45 (c, 2H, J = 7,9 Hz); 2,33 (s, 3H); 1,42 (t, 3H, J = 7,9 Hz). EM (ES<sup>+</sup>) m/z = 409 (90%) [M+H]<sup>+</sup>.

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

15 A una disolución de 120 mg de cloruro de 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de ácido en 10 mL de etanol y 10 mL de agua, se le añaden 116 mg de NaOH y se deja agitando durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidifica con HCl (1M) y se  
20 extrae con AcOEt, se lava con NaCl saturado, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora a presión reducida para dar 115 mg de producto. Rto. 99%, sólido amarillo Pf. = 205-208 °C. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 6,3 Hz, J = 2,2 Hz, 1H); 7,56 (td, J =  
25 8,3 Hz, J = 1,8 Hz, 2H); 7,40 (td, J = 8,3 Hz, J = 1,8 Hz, 2H); 2,49 (s, 3H). EM (ES<sup>+</sup>) m/z = 380 (100%) [M+H]<sup>+</sup>.

C) 3-(Aminometil)bencil carbamato de terc-butilo

Se añade una disolución de 654 mg de Boc<sub>2</sub>O en 15 mL de CHCl<sub>3</sub> gota a gota sobre de 2 mL (d= 1.032) *m*-  
30 xylylenediamina disuelta en 75 mL de CHCl<sub>3</sub> enfriada a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se filtra sobre celita y el disolvente se evapora. La purificación del crudo de reacción se lleva a cabo mediante cromatografía a media  
35 presión sobre gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH/NH<sub>3</sub>

(100:10) para obtenerse 681 mg de compuesto deseado. Rto. 96%, aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,34-7,13 (m, 4H); 5,34 (sa, 1H); 4,24 (m, 2H); 3,74 (s, 2H); 2,73 (sa, 2H); 1,42 (s, 9H). EM (ES<sup>+</sup>) m/z = 237 (80%) [M+H]<sup>+</sup>.

5 D) 3-((1-(2-Fenetil)piperidin-4-ilamino)metil)bencil carbamato de *terc*-butilo

A una disolución de 681 mg de 3-(aminometil)bencil carbamato de *terc*-butilo en metanol seco (5 mL), se añaden 331 mg de 1-(2-fenetil)-4-piperidona y 1,40 g de NaBH<sub>3</sub>CN sobre tamiz molecular de 3 Å. Se ajusta el pH a 6-7 con ácido acético concentrado a lo largo de la reacción. La disolución se mantiene a temperatura ambiente 72 horas. La mezcla de reacción se filtra sobre celita y se concentra el filtrado. La purificación se lleva a cabo por cromatografía flash sobre gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH/NH<sub>3</sub> (100:0-100:5) como eluyentes en una columna prelavada con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ TEA (100:1), obteniéndose 600 mg de compuesto deseado. Rto. 49%, aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,29-7,16 (m, 9H); 5,12 (sa, 1H); 4,26 (m, 2H); 3,80 (sa, 2H); 3,06 (m, 2H); 2,84 (m, 2H); 2,70 (m, 2H); 2,28 (ta, 2H, J = 10,7 Hz); 1,99 (da, 2H, J = 11,5 Hz); 1,61 (dc, 2H, J = 2,9 Hz, J = 10,2 Hz); 1,43 (s, 9H). EM (ES<sup>+</sup>) m/z = 424 (100%) [M+H]<sup>+</sup>.

E) 3-[(N-(1-(2-Fenetil)piperidin-4-il)propionamido)metil]bencil carbamato de *terc*-butilo

25 Se añaden 0,18 mL de anhídrido propiónico a una disolución de 400 mg de 3-[(1-(2-fenetil)piperidin-4-ilamino)metil]bencil carbamato de *terc*-butilo, 11 mg de DMAP<sub>cat</sub>, y 0,36 mL de piridina en 6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco. La reacción se deja agitando durante 4 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a vacío. La purificación se lleva a cabo por cromatografía flash a media presión sobre gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH/NH<sub>3</sub> (100:0-100:2), en una columna prelavada con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ TEA (100:1). Se obtienen 283 mg de compuesto deseado. Rto. 63%, aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ:

7,32-7,08 (m, 9H); 4,84 (sa, 1H); 4,66 (m, 0,7H); 4,58 (s, 0,6H); 4,51 (s, 1,4H); 4,29 (m, 2H); 3,65 (m, 0,3H); 3,02 (da, 2H); 2,74 (m, 2H); 2,58 (m, 2H); 2,24 (c, 1,4H, J = 7,3 Hz); 2,20-1,70 (m, 4H); 1,65 (m, 2H); 1,47 (s, 9H);  
 5 1,24 (t, 0,9H, J = 7,3 Hz); 1,11 (t, 2,1H, J = 7,3 Hz). EM (ES<sup>+</sup>) m/z = 480 (100%) [M+H]<sup>+</sup>.

F) N-[3-(Aminometil)bencil]-N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il]propionamida

Una disolución de 283 mg de 3-[(N-(1-(2-  
 10 fenetil)piperidin-4-il)propionamido)metil]bencil carbamato de *terc*-butilo en TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50/50) se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se elimina bajo presión reducida. Se añade éter dietílico al crudo de reacción y se vuelve a evaporar el disolvente. Se obtienen  
 15 354 mg de compuesto deseado en forma de sal del ácido trifluoro acético. Rto. 100%, aceite amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,68—7,40 (m, 9H); 4,85 (s, 0,8H) 4,81 (s, 1,2H); 4,49 (m, 0,6H); 4,32 (s, 1,2H); 4,27 (s, 0,8H); 3,84 (da, 2H, J = 12,0 Hz); 3,50 (m, 2H); 3,47—3,28 (m, 4H);  
 20 2,86 (c, 0,8H, J = 7,3 Hz); 2,52 (c, 1,2H, J = 7,3 Hz); 2,32 (c, 2H, J = 12,5 Hz); 2,12 (da, 2H, J = 12,9 Hz); 1,40 (t, 1,2H, J = 7,3 Hz); 1,28 (t, 1,8H, J = 7,3 Hz). EM (ES<sup>+</sup>) 380 (100%) [M+H]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O·2TFA·4H<sub>2</sub>O) % teórico (% experimental) C: 52,56 (52,09); H: 6,13 (6,40); N: 6,99  
 25 (6,51).

G) 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-[3-((N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)metil) bencil]-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

A una disolución de 57 mg de ácido 5-(4-clorofenil)-1-  
 30 (2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico en 6 mL de tolueno se añaden 2mL de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. El disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en tolueno y se vuelve a eliminar el disolvente al  
 35 vacío. El sólido obtenido se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5 mL)

y se añade gota a gota sobre una disolución de 26  $\mu$ L de TEA y *N*-(3-(aminometil)bencil)-*N*-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas.

5 La purificación se lleva a cabo por cromatografía flash sobre gel de sílice con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH ( $\text{NH}_3$ ) (0-2%) como eluyente. Se obtienen 65 mg de compuesto deseado. Rto. 60%, sólido amarillento Pf. = 83-85 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,40—7,06 (m, 16H); 4,60 (m, 4H); 4,51 (m, 1H); 3,67 (m, 10 1H); 3,00 (m, 2H); 2,74 (m, 2H); 2,55 (m, 2H); 2,48 (c, 0,5H,  $J = 7,3$  Hz); 2,40 (s, 3H); 2,23 (c, 1,5H,  $J = 7,3$  Hz); 2,11 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,20 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz); 1,07 (t, 2H,  $J = 7,3$  Hz). EM ( $\text{ES}^+$ ) 742 (100%)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Anal. ( $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ ) % teórico (% experimental) C: 65,47 (65,18); H: 5,76 (5,66); N: 9,31 15 (9,35).

**Ejemplo 2.- Preparación y obtención de 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3-(*N*-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)propil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida**

A) *N*-(3-Aminopropil)-*N*-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en las etapas A-F del Ejemplo 1 a 25 partir de 1,3-diaminopropano.

B) 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3-(*N*-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)propil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida

Se prepara el compuesto deseado según el modo de 30 realización descrito en la etapa G del Ejemplo 1, a partir de 60 mg de ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico y 30 mg de *N*-(3-aminopropil)-*N*-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida. Se obtienen 45 mg de compuesto deseado. Rto. 44%, aceite

amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,43—7,04 (m, 12H); 4,46 (m, 1H); 3,43 (m, 2H); 3,37 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 3,28 (m, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,77 (m, 2H); 2,59 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,32 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 1,69 (m, 2H); 1,10 (t, 3H, J = 7,3). EM (ES<sup>+</sup>) 680 (100%) [M+H]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·1H<sub>2</sub>O) % teórico (% experimental) C: 61,85 (62,21); H: 6,06 (6,17); N: 10,02 (10,06).

**Ejemplo 3.- Preparación y obtención de 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(4-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)butil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida**

A) N-(4-Aminobutil)-N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en las etapas A-F del Ejemplo 1 a partir de 1,4-diaminobutano.

B) 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(4-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)butil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida.

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa G del Ejemplo 1, a partir de 60 mg de ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico y N-(4-aminobutil)-N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida. Se obtienen 103 mg de compuesto deseado. Rto. 99%, sólido amarillento Pf. = 80-82°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,42—7,05 (m, 12H); 4,51 (m, 1H); 3,43 (m, 2H); 3,23 (m, 2H); 2,89 (m, 2H); 2,78 (m, 2H); 2,61 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,32 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 1,64 (m, 2H); 1,12 (t, 3H, J = 7,3 Hz). EM (ES<sup>+</sup>) 696 (100%) [M+H]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·3/2H<sub>2</sub>O) % teórico (% experimental) C: 61,54 (61,38); H: 6,28 (6,14); N: 9,70 (9,43).

**Ejemplo 4.- Preparación y obtención de 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(6-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)hexil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida.**

A) *N*-(6-Aminohexil)-*N*-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en las etapas A-F del Ejemplo 1 a partir de 1,6-diaminohexano

B) 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(6-(*N*-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)hexil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa G del Ejemplo 1, a partir de 60 mg de ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico y *N*-(6-aminohexil)-*N*-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida. Se obtienen 86 mg de compuesto deseado. Rto. 54%, sólido blanco Pf. = 69-71 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,43—6,92 (m, 12H,); 4,46 (m, 0,6H); 3,55 (m, 0,4H); 3,41 (m, 2H); 3,20—3,04 (m, 4H); 2,79 (m, 2H); 2,59 (m, 2H); 2,37 (s, 3H,); 2,32 (m, 2H,); 2,06 (ta, 2H, J = 11,7 Hz); 1,86 (dc, 2H, J = 3,4 Hz, J = 12,2 Hz); 1,68 (ma, 2H); 1,60, 1,54, 1,39 y 1,31 (m, 8H); 1,14 (m, 3H). EM (ES<sup>+</sup>) 724 (100%) [M+H]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>39</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>) % teórico (% experimental) C: 64,77 (64,40); H: 6,41 (6,08); N: 9,98 (9,49).

**Ejemplo 5.- Preparación y obtención de 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(7-(*N*-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)heptil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida.**

A) *N*-(7-Aminoheptil)-*N*-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en las etapas A-F del Ejemplo 1 a partir de 1,7-diaminoheptano.

B) 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(7-(*N*-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)heptil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa G del Ejemplo 1, a partir de 60 mg de ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico y N-(7-aminoheptil)-N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida. Se obtienen 48 mg de compuesto deseado. Rto. 55%, aceite anaranjado. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,41—6,91 (m, 12H); 4,45 (m, 0,7H); 3,53 (m, 0,3H); 3,39 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 3,17 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 3,10 (m, 2H); 2,79 (m, 2H); 2,60 (m, 2H); 2,36 (s, 3H); 2,30 (m, 2H); 2,05 (ta, 2H, J = 11,7 Hz); 1,84 (c, 2H, J = 11,3 Hz); 1,67 (da, 2H, J = 10,7 Hz); 1,58, 1,51, 1,35 y 1,26 (m, 10H); 1,30 (m, 3H). EM (ES<sup>+</sup>) 738 (100%) [M+H]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·1/2H<sub>2</sub>O) % teórico (% experimental) C: 64,38 (64,26); H: 6,62 (6,62); N: 9,39 (9,30).

15

**Ejemplo 6.- Preparación y obtención de 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(8-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)octil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida**

A) N-(8-Aminoocetil)-N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida

20

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en las etapas A-F del Ejemplo 1 a partir de 1,8-diaminoocetano.

B) 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(8-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)octil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida.

25

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa G del Ejemplo 1, a partir de 60 mg de ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico y 40 mg de N-(8-aminoocetil)-N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida. Se obtienen 65 mg de compuesto deseado. Rto. 87%, sólido anaranjado. Pf. = 59-60 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,40—6,93 (m, 12H); 4,45 (m, 0,8H); 3,45 (m, 0,2H); 3,38 (m, 2H); 3,12 (m, 2H); 3,04 (m, 2H); 2,79 (m, 2H); 2,61 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,31 (m, 2H);

35

2,02 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 1,56—1,28 (m, 12H); 1,13 (m, 3H). EM (ES<sup>+</sup>) 750 (100%) [M+H]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>41</sub>H<sub>50</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O) % teórico (% experimental) C: 64,02 (64,12); H: 6,81 (6,81); N: 9,10 (9,20).

5

**Ejemplo 7.- Preparación y obtención de 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(9-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)nonil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida**

A) N-(9-Aminononil)-N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en las etapas A-F del Ejemplo 1 a partir de 1,9-diaminononano.

B) 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(9-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)nonil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida.

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa G del Ejemplo 1, a partir de 60 mg de ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico y 30 mg de N-(9-aminononil)-N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida. Se obtienen 45 mg de compuesto deseado. Rto. 85%, aceite amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,73—6,92 (m, 12H); 4,45 (m, 0,7H); 3,53 (m, 0,3H); 3,39 ; 3,10 (m, 2H); 3,07 (m, 2H); 2,80 (m, 2H); 2,57 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,30 (m, 2H); 2,08 (m, 2H); 1,84 (c, 2H, J = 12,2 Hz); 1,67 (m, 2H); 1,58, 1,49 y 1,26 (m, 14H); 1,13 (m, 3H). EM (ES<sup>+</sup>) 764 (100%) [M+H]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>42</sub>H<sub>52</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·5/4CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) % teórico (% experimental) C: 59,61 (59,24); H: 6,30 (6,26); N: 8,04 (8,11).

30

**Ejemplo 8.- Preparación y obtención de 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(12-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)dodecil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida.**

A) *N*-(12-Aminododecil)-*N*-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en las etapas A-F del Ejemplo 1 a partir de 1,12-diaminododecano.

B) 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(12-(*N*-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)dodecil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa G del Ejemplo 1, a partir de 60 mg de ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico y 30 mg de *N*-(12-aminododecil)-*N*-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida. Se obtienen 143 mg de compuesto deseado. Rto. 99%, aceite anaranjado. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,40—6,91 (m, 12H); 4,41 (m, 1H); 3,36 (c, 2H, J = 7,5 Hz); 3,14—2,96 (m, 4H); 2,78 (m, 2H); 2,58 (m, 2H); 2,30 (m, 3H); 2,23 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,55—1,19 (m, 20H); 1,08 (m, 3H). EM (ES<sup>+</sup>) 808 (100%) [M+H]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>45</sub>H<sub>58</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·1H<sub>2</sub>O) % teórico (% experimental) C: 65,49 (65,61); H: 7,33 (7,20); N: 8,49 (8,64).

**Ejemplo 9.- Preparación y obtención de 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3-(*N*-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)fenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida**

A) *N*-[1-(2-Fenetil)-4-piperidil]-*N*-(3-nitrofenil)amina

A una disolución de 2,44 g de 2-nitroanilina en metanol seco (30 mL), se añaden 3,0 g de 1-(2-fenetil)-4-piperidona y 1,40 g de NaBH<sub>3</sub>CN sobre tamiz molecular de 3 Å. Se ajusta el pH a 6-7 con ácido acético concentrado a lo largo de la reacción. La disolución se mantiene a temperatura ambiente 72 horas. La mezcla de reacción se filtra sobre celita y se concentra el filtrado. La purificación se lleva a cabo por cromatografía flash sobre gel de sílice con hexano:AcOEt

## 29

(1:1-0:1) como eluyentes, obteniéndose 980 mg de compuesto deseado. Rto.= 21%, sólido amarillo Pf.= 115-119°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,41 (t, 1H, J = 2 Hz); 7,34-7,38 (m, 1H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,20-7,29 (m, 3H); 7,13-7,18 (m, 1H); 7,02 (ddd, 1H, J = 8 Hz, J = 2 Hz, J = 1 Hz); 3,40 (m, 1H); 2,96 (da, 2H, J = 11,5 Hz), 2,77 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,22 (ta, 2H, J = 11,8 Hz); 2,01 (m, 2H); 1,52 (dc, 2H, J= 3,4 Hz, J = 11,2 Hz). EM (ES<sup>+</sup>) m/z = 326 (100%) [M+H]<sup>+</sup>.

B) N-[1-(2-Feniletíl)-4-piperidil]-N-(3-nitrofenil)propanamida.

Una disolución de 800 mg de N-[1-(2-fenetyl)-4-piperidil]-N-(3-nitrofenil)amina (2,45 mmol) de anhídrido propiónico (80 mL) se calienta a reflujo durante 24 horas. El anhídrido propiónico se evapora con presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía a media presión sobre gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (100:1-100:2-100:4) para obtener 170 mg de compuesto deseado. Rto. 18%, sólido amarillo. Pf. = 142-143°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,27 (ddd, 1H, J= 8 Hz, J = 2 Hz, J= 1 Hz); 7,98 (t, 1H, J<sub>m</sub> = 2Hz); 7,63 (t, 1H, J = 8 Hz); 7,46 (ddd, 1H, J = 8 Hz, J = 2 Hz, J = 1 Hz); 7,28-7,23 (m, 2H); 7,20-7,13 (m, 3H); 4,72 (m, 1H); 3,00 (da, 2H, J = 11,5 Hz); 2,69 (m, 2H); 2,54 (m, 2H); 2,18 (ta, 2H, J = 11,8 Hz); 1,93-1,80 (m, 4H); 1,38 (c, 2H, J = 11,2 Hz); 1,05 (t, 3H, J = 7,6 Hz). EM (ES<sup>+</sup>) m/z = 382 (100%) [M+H]<sup>+</sup>.

C) N-(3-Aminofenil)-N-[1-(2-feniletíl)-4-piperidil]propanamida.

Se hidrogenó 170 mg de N-[1-(2-fenetyl)-4-piperidil]-N-(3-nitrofenil)propanamida disuelto en MeOH absoluto (5 mL) bajo 35-40 psi de presión en presencia de 10 mg de C-Pd (10%) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtra y se elimina el disolvente bajo presión reducida. La purificación se lleva a cabo por cromatografía a media presión sobre gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(NH<sub>3</sub>) (100:0-100:2-100:5-100:10), se obtienen 40 mg de compuesto

deseado. Rto. 32%, aceite amarillo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  
 7,38—6,44 (m, 9H); 4,68 (m, 1H); 3,06 (da, 2H,  $J = 10,7$   
 Hz); 2,79 (m, 2H); 2,61 (m, 2H); 2,21 (m, 2H); 2,07 (c, 2H,  
 $J = 7,4$  Hz); 1,85 (m, 2H); 1,55 (ta, 2H,  $J = 11,3$  Hz); 1,09  
 5 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz). EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/z = 352$  (100%)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

D) 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(12-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)docil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Se prepara el compuesto deseado según el modo de  
 10 realización descrito en la etapa G del Ejemplo 1, a partir  
 de 60 mg de ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-  
 metil-1H-pirazol-3-carboxílico y 35 mg de N-(3-aminofenil)-  
 N-[1-(2-feniletíl)-4-piperidil]propanamida. Se obtienen 31  
 mg de compuesto deseado. Rto. 48%, solido amarillo. Pf.  
 15 =105-108°C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,53—6,73 (m, 16H); 4,58 (m,  
 1H); 2,91 (da, 2H,  $J = 10,5$  Hz); 2,61 (m, 2H); 2,43 (m,  
 2H); 2,33 (s, 3H); 2,07 (ta, 2H,  $J = 11,5$  Hz); 1,91 (m,  
 2H); 1,75 (ta, 2H,  $J = 14\text{Hz}$ ); 1,39 (m, 2H); 0,94 (t, 3H,  $J$   
 = 7,5 Hz). EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/z = 716$  (100%)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Anal.  
 20 ( $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) % teórico (% experimental) C: 60,90  
 (60,46); H: 5,77 (5,93); N: 9,10 (9,11).

**Ejemplo 10.- Preparación y obtención de 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(4-((4-(N-(1-fenetilpiperidin-4-il)propionamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida**

A) N-(4-(-Aminociclohexil)metil)ciclohexil)-N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida.

Se prepara el compuesto deseado según el modo de  
 30 realización descrito en las etapas A-F del Ejemplo 1 a  
 partir de 4,4'-metilenebis(ciclohexilamina).

B) 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(4-((4-(N-(1-fenetilpiperidin-4-

il)propionamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)-4-metil- 1H-  
pirazol-3-carboxamida.

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa G del Ejemplo 1, a partir  
5 de 49 mg de ácido 5-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico y 70 mg de N-(4-(((Aminociclohexil)metil)ciclohexil)-N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida. Se obtienen 50 mg del compuesto deseado. Rto. 52%, sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  
10 δ: 7,36-6,69 (m, 12H); 4,12 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 3,05 (m, 2H); 2,57 (m, 2H); 2,53 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,27 (m, 2H); 2,02 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,79-1,31 (m, 24H); 1,19 (m, 3H). EM (ES<sup>+</sup>) 816 (100%) [M+H]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>46</sub>H<sub>56</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>) % teórico (% experimental) C: 64,36  
15 (64,25); H: 6,27 (6,15); N: 9,88 (9,80).

**Ejemplo 11.- Preparación y obtención de 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(5-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)pentil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida**

20 A) N-(5-Aminopentil)-N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en las etapas A-F del Ejemplo 1 a partir de 1,5-diaminopentano.

25 B) 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(5-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)pentil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa G del Ejemplo 1, a partir  
30 de 49 mg de ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico y 81 mg de N-(5-aminopentil)-N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida. Se obtienen 61 mg de compuesto deseado. Rto. 73%, sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,40-6,92 (m, 12H); 5,80 (m,  
35 0,4H); 4,55 (m, 0,3H); 3,83 (m, 0,6H); 3,70 (m, 0,7H); 3,44

(m, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,74 (m, 2H); 2,56 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,30 (m, 2H); 2,07 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,65-1,30 (m, 8H), 1,12 (m, 3H). EM (ES<sup>+</sup>) 710 (100%) [M+H]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>46</sub>H<sub>56</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>) % teórico (% experimental) C: 64,36 (64,25); H: 6,25 (6,15); N: 9,88 (9,80).

**Ejemplo 12.- Ensayos de actividad cannabinoide de los compuestos de la invención**

En la presente invención se valoró la actividad cannabinoide de los compuestos de fórmula general (A) llevando a cabo ensayos de desplazamiento de radioligandos *in vitro* en membranas cerebrales (fracción P<sub>2</sub>) de córtex humano.

En primer lugar se evaluó el desplazamiento del radioligando [<sup>3</sup>H]-CP55940, un agonista del receptor CB<sub>1</sub>, por los nuevos derivados descritos en la presente invención. Se determinaron los valores de las constantes de inhibición (K<sub>i</sub>) obtenidos del análisis conjunto de diferentes experimentos de competición para cada compuesto. Los nuevos derivados mostraron una afinidad significativa por el receptor CB<sub>1</sub>. Los derivados de fórmula A en donde X representa un grupo propilo (Ejemplo 2), butilo (Ejemplo 3 de la presente invención), hexilo (Ejemplo 4), heptilo (Ejemplo 5), octilo (Ejemplo 6) y metildiciclohexilo (Ejemplo 10) exhibían una mayor afinidad con valores de K<sub>i</sub> de 1925±705, 569±201, 2289±1857, 701±567, 3991±1366 y 2059±605 nM respectivamente. En estos ensayos de competición de radioligandos, el compuesto de referencia SR141716 mostró una afinidad por los receptores cannabinoideos CB<sub>1</sub> con un valor de K<sub>i</sub> de 3,73±2,5 nM.

Los receptores cannabinoideos forman parte de la familia de las receptores acoplados a proteínas G. Así pues, se puede estudiar la eficacia agonista, antagonista o agonista inversa de los nuevos derivados de la presente invención por ensayos de fijación de guanósina-5'-0-(3-

[<sup>35</sup>S]tio)trifosfato) ([<sup>35</sup>S]GTPγS) en membranas cerebrales (fracción P<sub>2</sub>) de córtex humano. Los ensayos se realizaron siguiendo la metodología previamente descrita por González y col. (Gonzalez-Maeso y col., Eur J Pharmacol., 2000, 390, 25-36), en alícuotas de membranas diluidas hasta una concentración de 0,1 mg de proteína/ml, en un tampón de ensayo conteniendo 0,5 nM [<sup>35</sup>S]GTPγS y el correspondiente nuevo compuesto (10<sup>-11</sup>-10<sup>-3</sup> M). La incubación comenzó mediante la adición de la suspensión de membranas (40 μg) en un volumen final de 550 μl. Los tubos de ensayo se incubaron durante 120 minutos a 30°C con agitación. Tras ello, se detuvo la reacción por dilución rápida con 3 ml de tampón a 4°C. La separación entre el radioligando unido a la fracción de membranas y el libre se realizó por filtración. La radioactividad presente en los filtros se cuantificó mediante un contador de centelleo líquido. La fijación no específica se determinó en presencia de GTPγS a una concentración de 10 μM.

Los compuestos 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(6-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il) propionamido)hexil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (Ejemplo 4) y 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(6-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)heptil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (Ejemplo 5) presentaron un efecto agonista inverso muy pronunciado en los ensayos de fijación de [<sup>35</sup>S]GTPγS en membranas cerebrales (fracción P<sub>2</sub>) de córtex humano (Figura 2). El compuesto del Ejemplo 4 mostró una EC<sub>50</sub> de 5,11±0,35 μM y el compuesto del Ejemplo 5 una EC<sub>50</sub> de 0,26±0,03 μM. Se evaluaron la potencia y eficacia de los nuevos compuestos comparando con el agonista inverso de referencia SR141716. En los ensayos de fijación de [<sup>35</sup>S]GTPγS, el compuesto de referencia SR141716 presentó una EC<sub>50</sub> de 9,9±0,24 μM.

**Ejemplo 13.- Ensayos de actividad opioide de los compuestos de la invención**

Además, en la presente invención se valoró la actividad opioide de los compuestos de fórmula general (A) llevando a cabo ensayos de desplazamiento del radioligando [<sup>3</sup>H]-DAMGO, un agonista del receptor mu-opioide, *in vitro* en membranas cerebrales (fracción P<sub>2</sub>) de córtex humano. Se determinaron los valores de las constantes de inhibición (K<sub>i</sub>) obtenidos del análisis conjunto de diferentes experimentos de competición para cada compuesto de la invención. Los nuevos compuestos mostraron una afinidad de moderada a buena por el receptor mu-opioide. Los derivados de fórmula A en donde X representa un grupo propilo (Ejemplo 2), butilo (Ejemplo 3), pentilo (Ejemplo 11), hexilo (Ejemplo 4), heptilo (Ejemplo 5), octilo (Ejemplo 6), nonilo (Ejemplo 7), dodecilo (Ejemplo 8), ciclohexilo (Ejemplo 10) exhibían una afinidad con valores de K<sub>i</sub> de 3809±392, 1287±428, 166±97 y 295±59, 6543±947, 1243±789, 108±57, 6897±1580 y 661±371 nM, respectivamente. En estos ensayos de competición de radioligandos, el compuesto opioide de referencia Fentanilo mostró una afinidad por los receptores mu-opioides con un valor de K<sub>i</sub> de 2,9±1,5 nM. Así pues, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento del dolor y en particular para el tratamiento del dolor crónico. Además, el hecho de que los compuestos de la presente invención se unan tanto a receptores opioides como cannabinoides amplía sus aplicaciones terapéuticas al tratamiento de la drogodependencia a opiáceos.

**Ejemplo 14.- Actividad cannabinoide de los compuestos de la invención en ratones**

Se llevó a cabo un conjunto de cuatro ensayos *in vivo* en ratones para analizar la actividad cannabinoide: temperatura rectal, catalepsia, analgesia aguda en placa caliente y actividad espontánea. Tras la administración vía intraperitoneal a una dosis hasta 10 mg/kg del compuesto del Ejemplo 5 (5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(7-

(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)heptil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida), no se observan diferencias significativas con respecto al control, lo que descarta una posible actividad agonista cannabinoide intrínseca *in vivo*. Sin embargo, el compuesto del Ejemplo 5 (5 mg/kg) revierte los efectos producidos por el agonista cannabinoide WIN55212-2 (1.5 mg/kg) (Figura 3) por lo que se puede afirmar que los compuestos objeto de esta patente son antagonistas cannabinoide CB1 *in vivo*.

La valoración *in vivo* de la actividad opioide de los compuestos de la invención se llevó a cabo utilizando el test de la placa caliente a una temperatura de 55°C en ratones. El compuesto del Ejemplo 4 (10 mg/kg) y del Ejemplo 5 (10 mg/kg) antagonizan el efecto antinociceptivo de la morfina (Figura 4). A partir de estos resultados se puede concluir que los compuestos objeto de la presente patente son antagonistas opioides.

Por lo tanto, los resultados obtenidos hasta ahora permiten afirmar que los compuestos del Ejemplo 4 y del Ejemplo 5, tienen una acción dual cannabinoide y opioide cuya eficacia *in vivo* es consecuencia de la sinergia que se desarrolla al coincidir en la misma molécula actividad opioide y cannabinoide. *In vivo* se comportan como antagonistas cannabinoides y antagonistas opioides.

25

#### **Ejemplo 15.- Estudios sobre la ingesta en ratas de los compuestos de la invención**

Por otro lado, es conocido el efecto anoréxico (supresor de la ingesta) de los antagonistas cannabinoides mediados por los receptores CB1. Se evaluó el efecto anorexígeno de los compuestos objeto de la invención mediante ensayos de medidas de ingesta en ratas macho. Se inyectó intraperitonealmente y a distintas dosis (0,10 mg/kg; 1 mg/kg y 10 mg/kg), cada uno de los compuestos del Ejemplo 4 y del Ejemplo 5 a ratas macho previamente

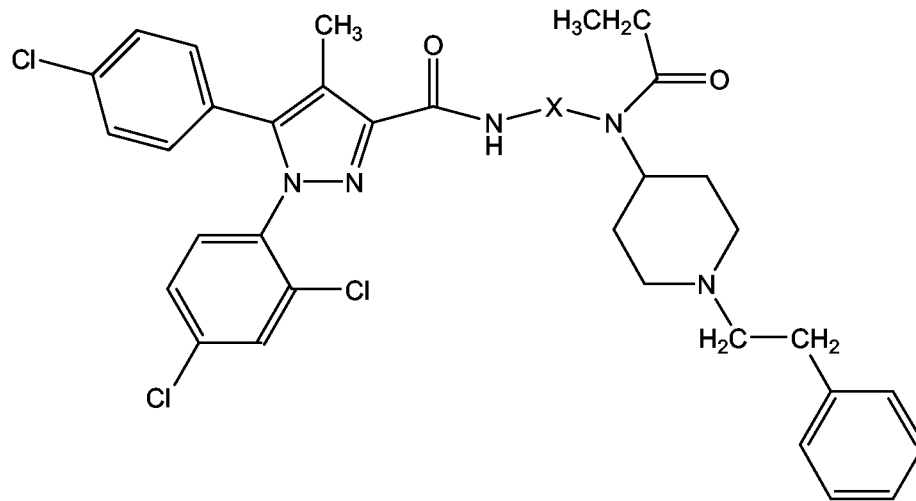
35

privadas de comida durante 24 horas. Se contabilizó la ingesta de comida durante las primeras 4 horas, observándose que los compuestos del Ejemplo 4 y del Ejemplo 5 producen una disminución de la ingesta de comida (Figura 5). Por tanto, los compuestos objeto de la presente invención reducen significativamente la ingesta de comida en ratas.

**REIVINDICACIONES**

1.- Compuesto derivado de pirazol caracterizado por la fórmula general A:

5



Fórmula A

en la que:

10 - X representa un grupo alquilo, dicitclohexilo, arilo o xileno, o un isómero, derivado o solvato del mismo.

2.- Compuesto según la reivindicación 1 caracterizado porque pertenece al siguiente grupo:

15 - 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(3-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)propil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,

- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(4-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)butil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,

20 - 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(6-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)hexil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,

- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(7-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)heptil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 5 - 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(8-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)octil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(9-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)nonil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 10 - 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(12-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)dodecil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(3-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)fenil)-4-metil-1H-
- 15 pirazol-3-carboxamida,
- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(3-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)metil bencil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(4-((4-(N-(1-
- 20 fenetil)piperidin-4-il)propionamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, y
- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(5-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)pentil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida.
- 25 3.- Composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (A) según la reivindicación 1, junto con, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 4.- Composición según la reivindicación 3 caracterizada
- 30 porque el compuesto de fórmula (A) se selecciona entre
- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(3-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)propil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,

- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(4-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)butil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(6-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)hexil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 5 - 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(7-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)heptil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 10 - 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(8-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)octil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(9-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)nonil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 15 - 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(12-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)dodecil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(3-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 20 - 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(3-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)metil bencil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 25 - 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(4-((4-(N-(1-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, y
- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(5-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)pentil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 30 y sus mezclas.

5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4 caracterizada porque comprende, además, uno o más agentes terapéuticos.

6. Empleo de un compuesto de fórmula (A) en un método para la prevención y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que estén implicados receptores cannabinoides y para la prevención y/o el tratamiento de  
5 trastornos o enfermedades en los que estén implicados receptores opioides.

7.- Empleo de un compuesto de fórmula (A) según la reivindicación 6 caracterizado porque el trastorno o la enfermedad se relaciona con el receptor cannabinoide CB<sub>1</sub>.

10 8.- Empleo de un compuesto de fórmula (A) según la reivindicación 7 caracterizado porque el trastorno o enfermedad pertenece al siguiente grupo: la supresión del apetito, la reducción de la disquinesia provocada por L-dopa en enfermos de Parkinson, el tratamiento de la  
15 esquizofrenia aguda, el tratamiento de las disfunciones cognitivas y de memoria asociadas a la enfermedad de Alzheimer, el tratamiento de la obesidad, el tratamiento de la adicción al tabaco, el tratamientos de dependencia (cannabis, opiáceos o alcohol), para tratar la isquemia  
20 cerebral y el traumatismo craneoencefálico.

9.- Empleo de un compuesto de fórmula (A) según la reivindicación 6 caracterizado porque el trastorno o la enfermedad se relaciona con el receptor opioide subtipo mu.

10.- Empleo de un compuesto de fórmula (A) según la  
25 reivindicación 9 caracterizado porque el transtorno o enfermedad pertenece al siguiente grupo: drogodependencia de opiáceos.

11.- Empleo de un compuesto de fórmula (A) según las reivindicaciones 6 a la 10 caracterizado porque dicho  
30 compuesto de fórmula (A) se selecciona entre:

- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(3-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)propil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,

- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(4-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)butil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 5 - 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(6-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)hexil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(7-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)heptil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 10 - 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(8-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)octil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(9-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)nonil)-4-metil-1H-
- 15 pirazol-3-carboxamida,
- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(12-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)dodecil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(3-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)fenil)-4-metil-1H-
- 20 pirazol-3-carboxamida,
- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(3-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)metil bencil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 25 - 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(4-((4-(N-(1-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)ciclohexil)metil)ciclohexil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, y
- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-(5-(N-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamido)pentil)-4-metil-1H-
- 30 pirazol-3-carboxamida;
- y sus mezclas.

12.- Procedimiento para la elaboración del compuesto según las reivindicaciones 1 y 2 caracterizado por las siguientes etapas:

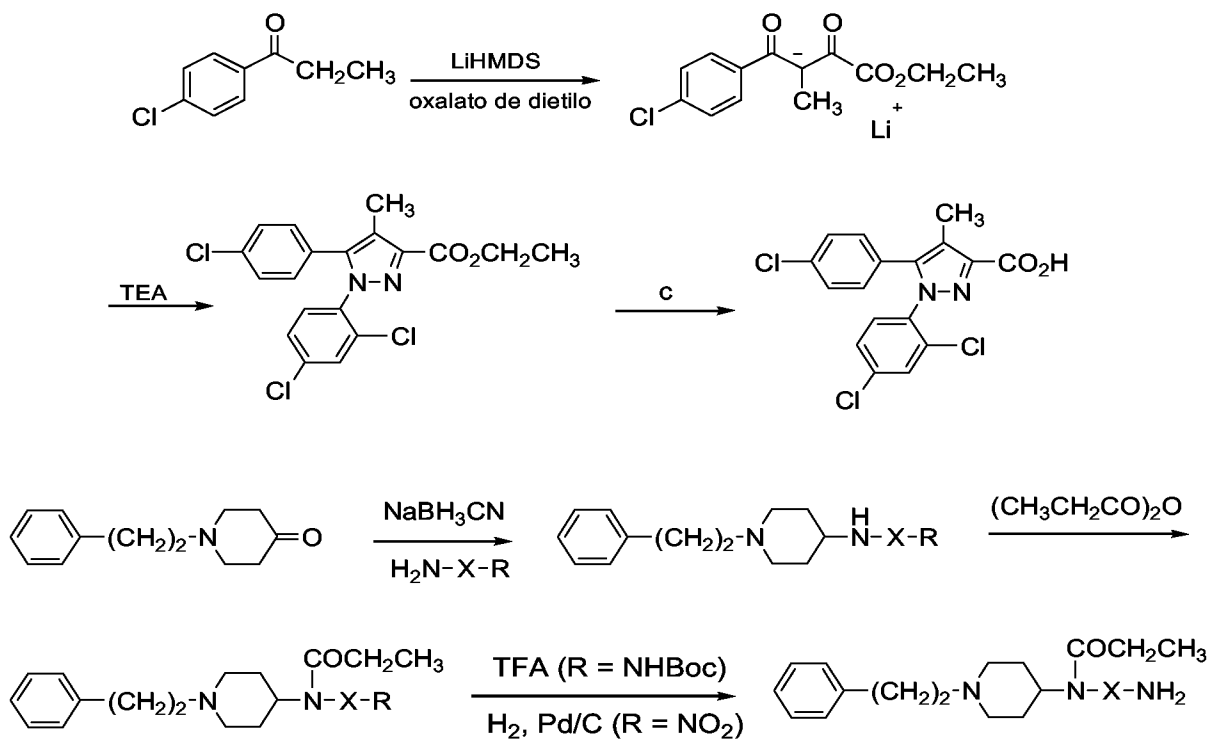
a) síntesis del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico,

b) tratamiento del ácido carboxílico de a) con cloruro de tionilo para dar lugar al cloruro del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico,

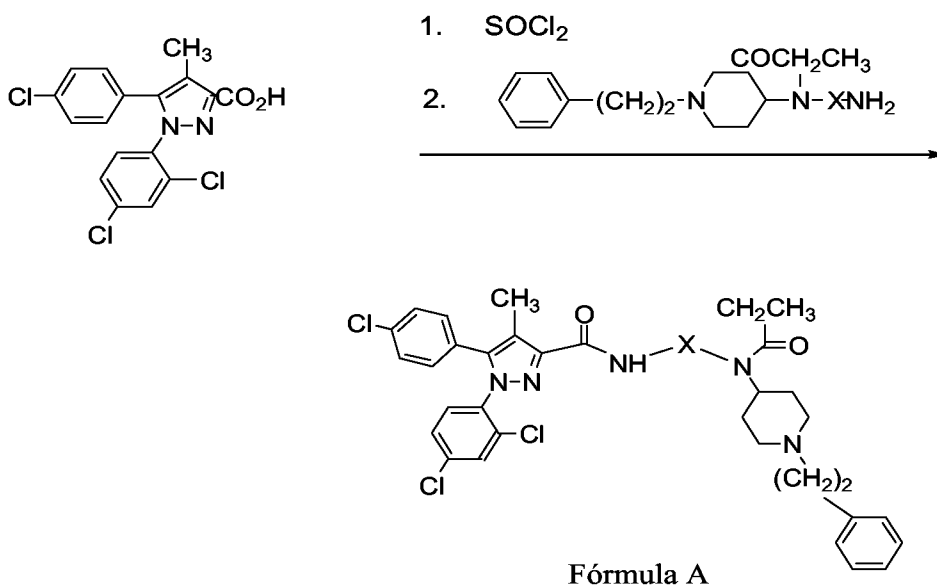
c) preparación de las *N*-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamidas mediante la aminación reductora de la 1-(2-fenetil)-4-piperidona con una de las diaminas de partida monoprotégida seguido por una *N*-acilación para introducir el grupo propionilo y finalmente por una deprotección del grupo amina protegido, y

d) reacción del cloruro del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico con una *N*-(1-(2-fenetil)piperidin-4-il)propionamida.

FIGURA 1



R = NHBoc para X = alquilo o dicitclohexilo  
 R = NO<sub>2</sub> para X = arilo o xileno



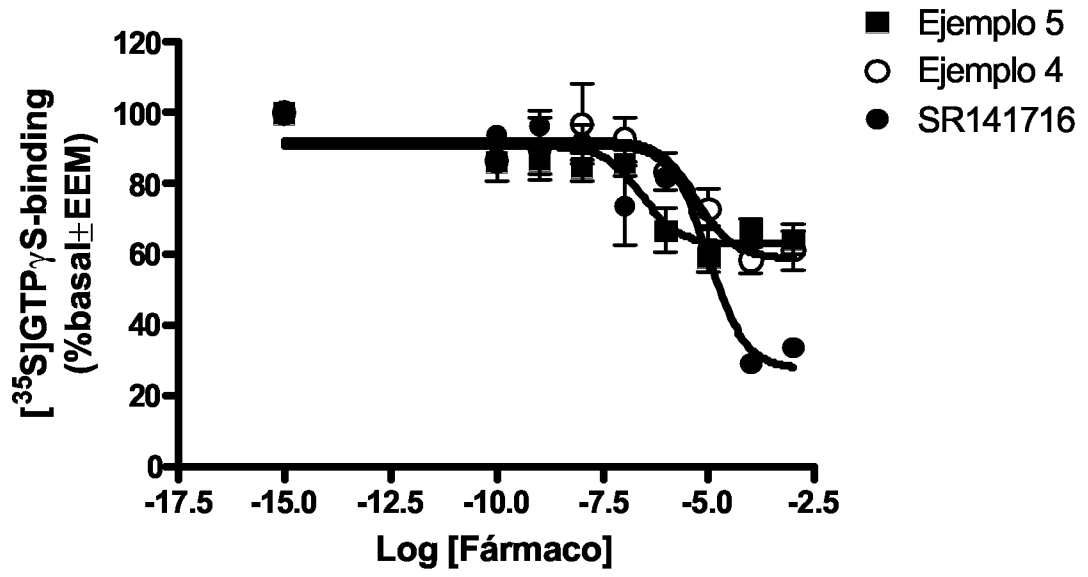
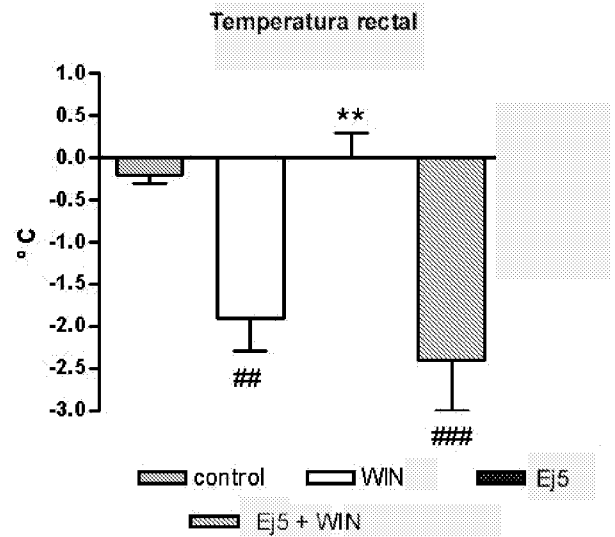
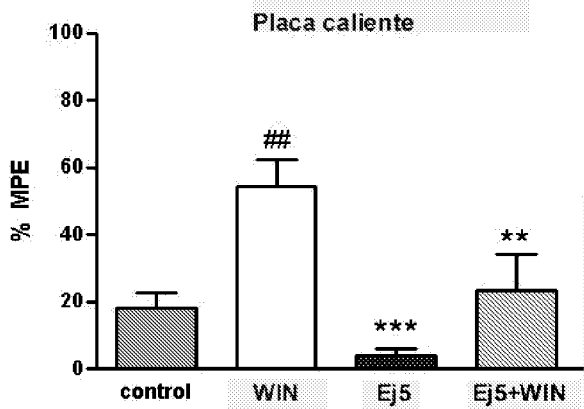
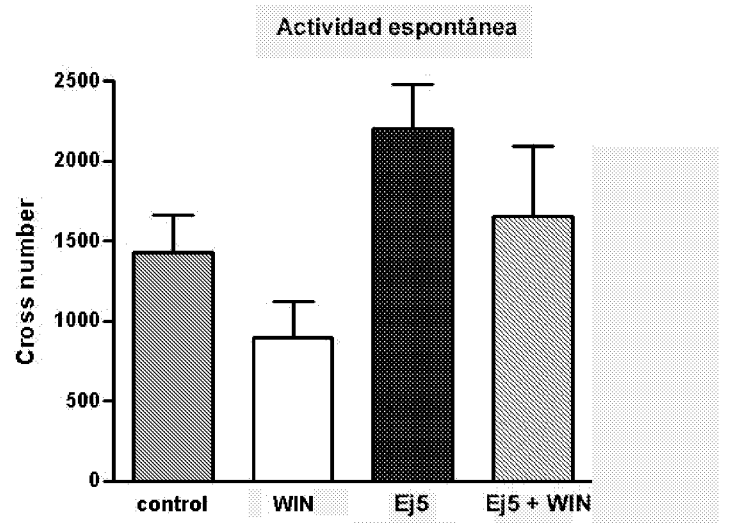
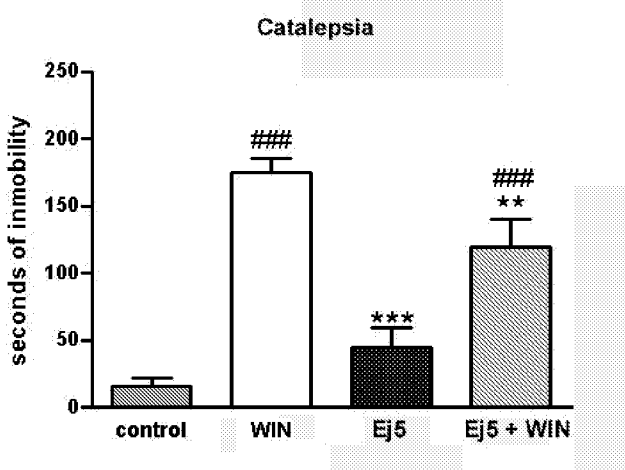
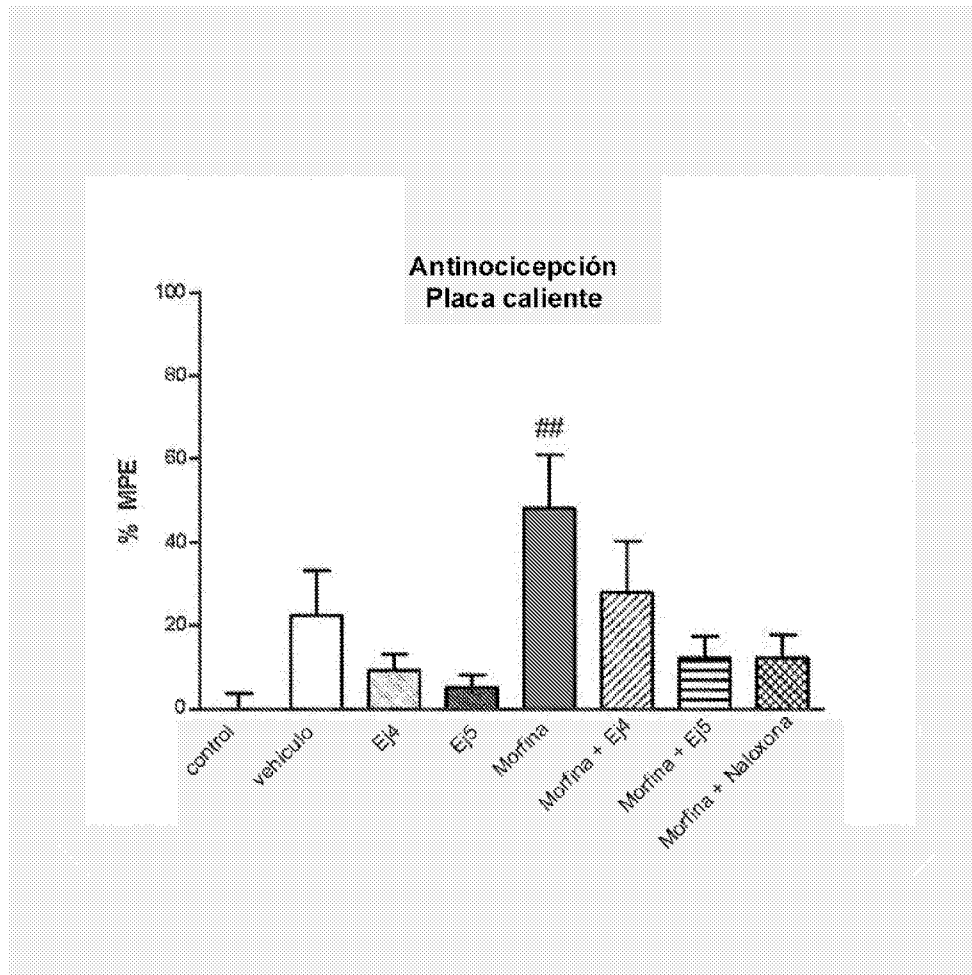


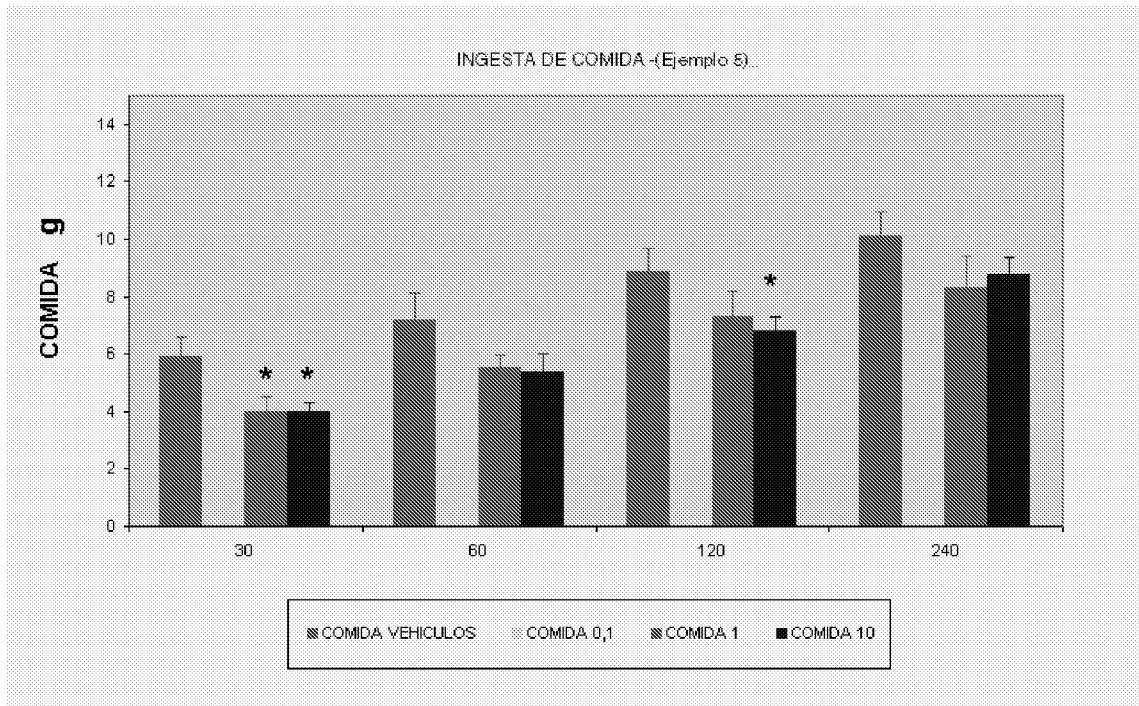
FIGURA 2



control
  WIN
  Ej5
  Ej5 + WIN



**Figura 4**



5

Figura 5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/ ES 2006/070132

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT,EPODOC, REGISTRY, HCAPLUS, BEILSTEIN, WPI, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03088968 A1 (RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE) 30.10.2003. claims; tablas, 1,2,3 and 5.	1-12
A	DYCK B. and col. Potent imidazole and trizole CB1 receptor antagonists related to SR141716. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2004, Vol. 14, pages 1151-1154. the whole document.	1-12
A	WILEY J.L. and col. Novel pyrazole cannabinoids: insights into CB1 receptor recognition and activation. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2001, Bol. 296, N° 3, pages 1013-1022. Abstract; Page 1016, tabla 2.	1-12
A	US 3164600 A (JASSEN P.A.J.) 05.01.1965. column 1, lines 50-55; claim 3.	1-12
A	WO 03051367 A (ALEXZA MOLECULAR DELIVERY CORP) 26.06.2003. claims 1-8; abstract.	1-12

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.		
"E" earlier document but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 November 2006 (24.11.2006)

Date of mailing of the international search report

(28-12-2006)

Name and mailing address of the ISA/  
O.E.P.M.Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.  
Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

E. Albarrán Gómez

Telephone No. +34 91 349 30 38

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **Claims 6-11**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
**Claims 6-11 relate to a method for treatment of the human or animal body by therapy. The search was carried out taking into consideration the possible effects of the compounds.**
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2006/070132

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03088968 A	30.10.2003	US 2003199536 A	23.10.2003
		CA 2482004 A	30.10.2003
		AU 2003223471 A	03.11.2003
		EP 1494673 A	12.01.2005
US 3164600 A	05.01.1965	NL 284196 A	00-00-0000
		BE 623427 A	00-00-0000
		GB 992732 A	19.05.1965
		DK 103351 C	20.12.1965
		CH 446329 A	15.11.1967
		FR 1517671 A	22.03.1968
		DE 1470115 A	29.05.1969
		NL 7112399 A	27.12.1971
WO 03051367 A	26.06.2003	AU 2002361742 A	30.06.2003
		US 2003138508 A	24.07.2003
		US 2004099269 A	27.05.2004

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*C07D 401/12* (2006.01)

*C07D 231/14* (2006.01)

*C07D 211/58* (2006.01)

*A61K 31/4409* (2006.01)

*A61P 3/04* (2006.01)

*A61P 25/30* (2006.01)

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº  
PCT/ ES 2006/070132

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

**CIBEPAT, EPODOC, REGISTRY, HCAPLUS, BEILSTEIN, WPI, MEDLINE**

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	WO 03088968 A1 (RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE) 30.10.2003. Reivindicaciones; tablas, 1,2,3 y 5.	1-12
A	DYCK B. y col. Potent imidazole and trizole CB1 receptor antagonists related to SR141716. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2004, Vol. 14, páginas 1151-1154. Todo el documento.	1-12
A	WILEY J.L. y col. Novel pyrazole cannabinoids: insights into CB1 receptor recognition and activation. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2001, Bol. 296, Nº 3, páginas 1013-1022. Resumen; pagina 1016, tabla 2.	1-12
A	US 3164600 A (JASSEN P.A.J.) 05.01.1965. Columna 1, líneas 50-55; reivindicación 3.	1-12
A	WO 03051367 A (ALEXZA MOLECULAR DELIVERY CORP) 26.06.2003. Reivindicaciones 1-8; resumen.	1-12

En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos  Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>“A” documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>“E” solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>“L” documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>“O” documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>“P” documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>“T” documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>“X” documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>“Y” documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>“&amp;” documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>
--	--

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. <b>24 Noviembre 2006 (24.11.2006)</b>	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional <b>28 diciembre 2006 (28-12-2006)</b>
--	--

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España. Nº de fax 34 91 3495304	Funcionario autorizado <b>E. Albarrán Gómez</b> Nº de teléfono +34 91 349 30 38
--	---

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones por los siguientes motivos:

1.  Las reivindicaciones n°s: 6-11 se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber: se refieren a un método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal. La búsqueda se ha realizado considerando los posibles efectos de los compuestos.
  
2.  Las reivindicaciones n°s: se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
  
3.  Las reivindicaciones n°s: son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4(a).

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1.  Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
  
2.  Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.
  
3.  Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°s:
  
4.  Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°s:

- Indicación en cuanto a la protesta
- Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.
  - Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.
  - El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 2006/070132

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03088968 A	30.10.2003	US 2003199536 A CA 2482004 A AU 2003223471 A EP 1494673 A	23.10.2003 30.10.2003 03.11.2003 12.01.2005
US 3164600 A	05.01.1965	NL 284196 A BE 623427 A GB 992732 A DK 103351 C CH 446329 A FR 1517671 A DE 1470115 A NL 7112399 A	00-00-0000 00-00-0000 19.05.1965 20.12.1965 15.11.1967 22.03.1968 29.05.1969 27.12.1971
WO 03051367 A	26.06.2003	AU 2002361742 A US 2003138508 A US 2004099269 A	30.06.2003 24.07.2003 27.05.2004

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

*C07D 401/12* (2006.01)

*C07D 231/14* (2006.01)

*C07D 211/58* (2006.01)

*A61K 31/4409* (2006.01)

*A61P 3/04* (2006.01)

*A61P 25/30* (2006.01)