

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 845 636**

51 Int. Cl.:

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2015 PCT/EP2015/061914**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15181336**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2015 E 15725041 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2020 EP 3148541**

54 Título: **Tiazolidinonas como inhibidores de la captación celular de anandamida y su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos y de inflamación, en particular de neuroinflamación**

30 Prioridad:

28.05.2014 EP 14170448

03.06.2014 EP 14171022

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

27.07.2021

73 Titular/es:

UNIVERSITÄT BERN (100.0%)

**Verwaltungsdirektion Hochschulstrasse 4
3012 Bern, CH**

72 Inventor/es:

REYMOND, JEAN-LOUIS;

GERTSCH, JÜRIG y

NICOLUSSI, SIMON

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 845 636 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

Tiazolidinonas como inhibidores de la captación celular de anandamida y su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos y de inflamación, en particular de neuroinflamación

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una clase de derivados de tiazolidinona como inhibidores de la captación celular de anandamida y su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos y de inflamación, en particular neuroinflamación.

Antecedentes de la invención

El sistema endocannabinoide (ECS, forma siglada de *endocannabinoid system*) es un sistema de señalización lipídico que comprende endocannabinoides (los EC), que son lípidos derivados del ácido araquidónico, los receptores de cannabinoides acoplados a proteína G CB1 y CB2, así como varias otras dianas fisiológicas reales y posibles implicadas en la síntesis, transporte y degradación de los EC. Los principales EC son 2-araquidonoilglicerol (2-AG) y *N*-araquidonoil etanolamida (AEA; anandamida), los cuales modulan la transmisión sináptica mediante señalización retrógrada a través de los receptores CB1 y ejercen potentes efectos inmunomoduladores a través de los receptores CB1 y CB2. Se ha implicado al ECS en afecciones fisiológicas y fisiopatológicas que incluyen inflamación, dolor, trastornos psiquiátricos y reprogramación metabólica. El ECS proporciona un sistema de protección primario a demanda contra la excitotoxicidad aguda en el sistema nervioso central (SNC) (Marsicano *et al.*, 2003, Science, 302, 84-8.)

Las estrategias terapéuticas dentro del ECS incluyen el uso de agonistas y antagonistas de los receptores de cannabinoides, el bloqueo de enzimas hidrolíticas que degradan los EC, tales como la ácido graso amida hidrolasa (FAAH, forma siglada de *fatty acid amide hydrolase*) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL, *monoacylglycerol lipase*), así como la inhibición del tráfico de membrana celular de EC. Aunque hasta ahora no se ha identificado ninguna proteína de membrana para el transporte de EC, varias líneas de evidencia sugieren un transporte facilitado de membrana que implica a dianas tanto de membrana como citoplásmicas (Chicca *et al.*, 2012, J Biol Chem. 287, 36944-67; Fowler CJ., 2013, FEBS J., 280:1895-904). El movimiento de AEA a través de la célula se ve afectado por el gradiente de concentración potenciado por la rápida hidrólisis intracelular de AEA catalizada por la FAAH. Por lo tanto, la FAAH desempeña un papel clave en la captación celular de AEA al generar un gradiente de concentración hacia el interior para AEA, que es la principal fuerza impulsora de su captación celular.

Utilizando los inhibidores de la captación de AEA disponibles en el mercado, UCM707, OMDM-2 y LY2183240, recientemente se ha proporcionado evidencia del transporte bidireccional de AEA y 2-AG a través de las membranas celulares, así como un mecanismo común de transporte de membrana celular para todos los EC basados en araquidonato (Chicca *et al.*, 2012, J Biol Chem. 287, 36944-67). Dado que todos los inhibidores disponibles son solo moderadamente potentes y muestran una baja selectividad hacia la inhibición del transporte de AEA sobre la inhibición de la FAAH u otras dianas citoplásmicas, las investigaciones de los mecanismos de captación celular de AEA y 2-AG se ven obstaculizadas por la falta de herramientas adecuadas. Como lo indica un estudio reciente (Nicolussi *et al.*, Pharmacol Res., 2014, 80:52-65), la farmacología del SNC de los inhibidores de la degradación de endocannabinoides y los inhibidores del transporte de membrana de endocannabinoides es claramente distinta y la inhibición de la captación celular de FAAH y AEA, respectivamente, puede ser independiente entre sí. La técnica anterior ha demostrado el uso de Dodeca-2E,4E-dieno amidas como inhibidores específicos de la captación celular de AEA como agentes antiinflamatorios en la piel (documento WO 2010136221 A1). El valor terapéutico potencial de los inhibidores específicos de la captación celular de AEA para tratar enfermedades relacionadas con el SNC sigue siendo en gran parte desconocido. En un modelo murino de esclerosis múltiple, el inhibidor UCM707 del transporte de membrana celular de AEA y de FAAH mostró efectos beneficiosos al reducir la activación microglial (Ortega-Gutierrez *et al.*, 2005, FASEB J., 19, 1338-40). Utilizando UCM707, se demostró que un tono de AEA aumentado limita la excitotoxicidad *in vitro* y en un modelo de esclerosis múltiple (Loria *et al.*, 2010, Neurobiol Dis., 37, 166-76). Se demostró que el inhibidor no específico AM404 de la captación celular de AEA y de FAAH reduce los efectos gratificantes de la nicotina y las elevaciones de dopamina inducidas por nicotina en la corteza del núcleo accumbens en ratas (Sherma *et al.*, Br J Pharmacol., 2012, 165, 2539-48). Se demostró que el inhibidor no específico VDM-11 del transporte de membrana celular de AEA modula el sueño y la expresión de c-Fos en el cerebro de rata (Murillo-Rodríguez *et al.*, Neuroscience, 2008, 157, 1-11). Se demostró que la administración de inhibidores OMDM-2 o VDM-11 del transporte de membrana celular de AEA estimular el sueño y disminuye los niveles extracelulares de dopamina en ratas (Murillo-Rodríguez *et al.*, Physiol Behav. 2013, 109, 88-95). Se demostró que UCM707 se comporta como un agente de control de síntomas en modelos de enfermedad de Huntington y de esclerosis múltiple, pero no logró retrasar/detener la progresión de distintos trastornos relacionados con lo motor (de Lago *et al.*, Eur Neuropsychopharmacol., 2006, 16, 7-18). Como muestra un estudio con UCM707 y AM404, los inhibidores del transporte de AEA pueden tener potencial en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa (Hasanein y Soltani, 2009, Clin Exp Pharmacol Physiol. 36, 1127-31). Recientemente, se ha sugerido que el direccionamiento a los transportadores intracelulares de AEA, las proteínas de unión a ácidos grasos (FABP), es una estrategia para generar fármacos antiinflamatorios y antinociceptivos (Berger *et al.*, 2012, PLoS One., 7(12):e50968.). Sin embargo, se espera que la farmacología entre la inhibición del transporte

de membrana celular de AEA y la inhibición de los transportadores citoplásmicos sea distinta, como se ejemplifica por el hecho de que los inhibidores FABP5 aparentemente no muestran el mismo grado de efectos cannabimiméticos observados con el potente inhibidor del transporte de membrana celular de AEA guineensina (Kaczocha *et al.*, PLoS One. 2014, 9(4):e94200; Nicolussi *et al.*, 2014, Pharmacol Res., 80, 52-65).

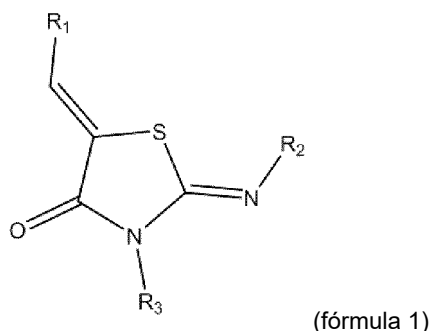
En conjunto, existe la necesidad de nuevos inhibidores del transporte de membrana celular de AEA con una especificidad y potencia superiores para abordar las enfermedades relacionadas con el SNC y la inflamación, que impliquen un tono endocannabinoide anómalo, o en que la inhibición de la captación celular de AEA puede dirigirse a afecciones fisiopatológicas. Dado que la AEA y otros endocannabinoides están implicados en ambos procesos sinápticos a través de la señalización retrógrada y de procesos inmunomoduladores, se espera que los inhibidores específicos del transporte de membrana celular de AEA ejerzan efectos terapéuticos en enfermedades neuropsiquiátricas que implican neuroinflamación. Cuando se bloquea la degradación de AEA y otros endocannabinoides, por ejemplo mediante inhibición covalente de FAAH, se espera que posiblemente la acumulación intracelular de AEA resultante (Chicca *et al.*, 2012, J Biol Chem., 287, 36944-67) también tenga efectos proinflamatorios a través de la oxigenación, por la ciclooxigenasa-2, de AEA y posiblemente de otros endocannabinoides (discutido en Chicca *et al.*, 2014, ACS Chem Biol, <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cb500177c>). Por lo tanto, la inhibición de la degradación de AEA y la inhibición del transporte de membrana celular son intervenciones farmacológicas distintas. Además, se espera que la inhibición específica del transporte de membrana celular de AEA, a diferencia de la inhibición de la FAAH o de transportadores citoplásmicos, module diferencialmente el tono de AEA sin conducir a la activación de los canales TRPV1 a través de la acumulación intracelular de AEA.

La atención de los inventores, por lo tanto, se centra en la identificación de una nueva clase de moléculas capaces de inhibir de forma potente la captación celular de AEA. Los inventores demuestran que estos compuestos desencadenan efectos cannabimiméticos conductuales e inhiben la inflamación, en particular neuroinflamación.

La presente invención se refiere a derivados de tiazolidinona y su uso para el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos y de inflamación, en particular neuroinflamación. El uso de los compuestos de la invención en un método para el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos está relacionado con la atenuación de la neuroinflamación y la señalización retrógrada neuronal mediada a través de AEA y otros endocannabinoides. Como ejemplo, tales enfermedades incluyen esclerosis múltiple, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedades bipolares, esquizofrenia, trastornos del sueño y lesión de la médula espinal (Ashton y Moore, Acta Psychiatr Scand. 2011, 124, 250-61.; Aso y Ferrer I, Front Pharmacol., 2014, 5, 37; Correa *et al.* Vitam Horm. 2009, 81, 207-30; Hofmann y Frazier, Exp Neurol. 2013, 244, 43-50; Pacher *et al.*, Pharmacol Rev., 2006, 58, 389-462).

Sumario de la invención

Un primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto que comprende la siguiente fórmula general 1 para su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos y de inflamación,



en donde

R¹ se selecciona de

- un alquilo sustituido o sin sustituir, en particular un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un alcoxi sustituido o sin sustituir, en particular un alcoxi C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un alquenilo sustituido o sin sustituir, en particular un alquenilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un alquinilo sustituido o sin sustituir, en particular un alquinilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en particular un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir,

- un arilo sustituido o sin sustituir, en particular un arilo C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- un heterociclo saturado sustituido o sin sustituir, en particular un heterociclo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, o
- un heteroarilo sustituido o sin sustituir, en particular un heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido o sin sustituir, y

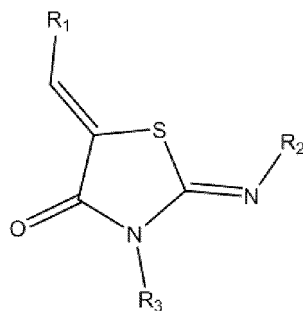
R² se selecciona de

- un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en particular un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- un arilo sustituido o sin sustituir, en particular un arilo C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- un heterociclo saturado sustituido o sin sustituir, en particular un heterociclo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, o
- un heteroarilo sustituido o sin sustituir, en particular un heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido o sin sustituir, y

R³ se selecciona de

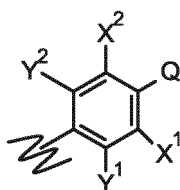
- un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en particular un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, en particular ciclohexano.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un compuesto que comprende la siguiente fórmula general 1 para su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos y de inflamación,



(fórmula 1)

- en donde cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre sí de
- un alquilo sustituido o sin sustituir, en particular un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un alcoxi sustituido o sin sustituir, en particular un alcoxi C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un alquenilo sustituido o sin sustituir, en particular un alquenilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un alquinilo sustituido o sin sustituir, en particular un alquinilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en particular un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- un arilo sustituido o sin sustituir, en particular un arilo C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- un heterociclo saturado sustituido o sin sustituir, en particular un heterociclo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, o
- un heteroarilo sustituido o sin sustituir, en particular un heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido o sin sustituir, en donde R¹ comprende la fórmula general 3



(fórmula 3)

con Q siendo

- F, Cl, Br, I, o

5 - $-R^b$, con $-R^b$ siendo H, o

- $-R^b$, con $-R^b$ siendo un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 , un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o un alquinilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 , o

10 - $-OR^b$, con $-R^b$ siendo H y

con al menos uno de X^1 o X^2 seleccionándose de

15 - $-R^c$ con cada R^c seleccionándose independientemente entre sí de un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 , un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o un alquinilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 , en particular un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , u

20 - $-OR^c$ con cada R^c seleccionándose independientemente entre sí de un alquilo C_3-C_4 sin sustituir, en particular un alquilo C_3 , un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o un alquinilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 , en particular un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 , o

- F, Br, I, , en donde

25 el otro de X^1 o X^2 se selecciona de

- F, Cl, Br, I, $-R^c$ u $-OR^c$ o $-NR^c_2$, y con cada R^c seleccionándose independientemente entre sí de

- H,

30 - un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 ,

- un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o

- un alquinilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 , y

con Y^1 e Y^2 seleccionándose independientemente entre sí de

35 - F, Cl, Br, I, $-R^d$ u $-OR^d$ o $-NR^d_2$, y con cada R^d seleccionándose independientemente entre sí de

- H,

40 - un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 ,

- un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o

- un alquinilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 ,

o

45 con al menos uno de X^1 o X^2 seleccionándose de F, Cl, Br, I, y el otro de X^1 o X^2 siendo H o F, Cl, Br, I, y con Y^1 e Y^2 seleccionándose independientemente entre sí de

- F, Cl, Br, I, $-R^d$ u $-OR^d$ o $-NR^d_2$, y con cada R^d seleccionándose independientemente entre sí de

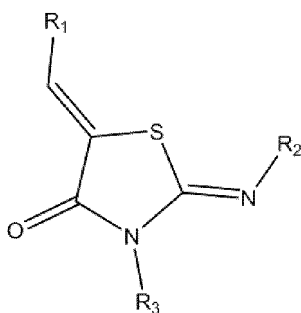
- H,

50 - un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 ,

- un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o

- un alquinilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 .

Un tercer aspecto de la invención se refiere a un compuesto que comprende la siguiente fórmula general (1) para su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos y de inflamación,



en donde

cada uno de R^1 , R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre sí de

- un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en particular un cicloalquilo C_3 - C_{10} sustituido o sin sustituir,
- un arilo sustituido o sin sustituir, en particular un arilo C_6 - C_{10} sustituido o sin sustituir,
- un heterociclo saturado sustituido o sin sustituir, en particular un heterociclo C_3 - C_{10} sustituido o sin sustituir, o
- un heteroarilo sustituido o sin sustituir, en particular un heteroarilo C_5 - C_{10} sustituido o sin sustituir.

El término "sustituido" se refiere a la adición de un grupo sustituyente a una fracción precursora.

Los "grupos sustituyentes" estar pueden protegidos o desprotegidos y pueden añadirse a un sitio disponible o a muchos sitios disponibles en una fracción precursora. Los grupos sustituyentes también pueden estar sustituidos adicionalmente por otros grupos sustituyentes y pueden estar unidos directamente o mediante un grupo enlazador tal como un alquilo, una amida o un grupo hidrocárbilo a una fracción precursora. Los posibles "grupos sustituyentes" en el presente documento incluyen, sin limitación, halógeno, oxígeno, nitrógeno, azufre, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, acilo, carboxilo, grupos alifáticos, grupos alicíclicos, alcoxi, oxi sustituidos, arilo, aralquilo, amino, imino, compuestos amido fluorados, etc.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo", se refiere a una fracción de hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene hasta 8, particularmente hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, n-hexilo, octilo y similares. Los grupos alquilo incluyen normalmente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono (alquilo C_1 - C_8), particularmente con de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono (alquilo C_1 - C_4).

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo interconectado que forma un anillo saturado o insaturado o una estructura de polianillo que contiene 3 a 10, en particular 5 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitación, ciclopropano, ciclopentano, ciclohexano, norbornano, decalina o adamantano (Triciclo[3.3.1.1]decano), y similares. Los grupos cicloalquilo normalmente incluyen de 5 a 10 átomos de carbono (cicloalquilo C_5 - C_{10}).

Los grupos alquilo o cicloalquilo, como se usa en el presente documento, pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales. Una sustitución en el grupo cicloalquilo también abarca un sustituyente arilo, heterociclo o heteroarilo, que se puede conectar al grupo cicloalquilo a través de un átomo o de dos átomos del grupo cicloalquilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alqueno", se refiere a una fracción de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene hasta 8 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, dienos tales como 1,3-butadieno y similares. Los grupos alqueno normalmente incluyen de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono, más normalmente de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los grupos alqueno, como se usa en el presente documento, pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

Como se usa en el presente documento, el término "alquino", se refiere a una fracción de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene hasta 8 átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono.

Los ejemplos de grupos alquino incluyen, sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo y similares. Los grupos alquino normalmente incluyen de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono, más normalmente de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los grupos alquino, como se usa en el presente documento, pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi", se refiere a una fracción alquilo con oxígeno que contiene

de 1 a 8, particularmente de 1 a 4 átomos de carbono que comprenden al menos una fracción de oxígeno en lugar de una fracción CH₂. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, *tert*-butoxi, n-pentoxi, neopentoxi, n-hexoxi y similares. Los grupos alcoxi, como se usa en el presente documento, pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales. Adicionalmente, los grupos "alcoxi" incluyen grupos éter lineales o ramificados (por ejemplo, -CH₂-CH₂-O-CH₃) o grupos poliéter, que comprenden varios grupos de monómero alcoxi interconectados (por ejemplo, -O-CH₂-CH₂-O-CH₃).

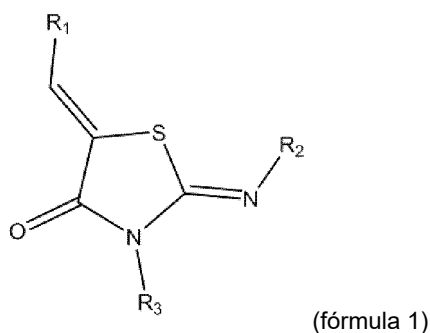
Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" se refiere a un grupo alquilo interconectado que forma una estructura saturada (o parcialmente saturada) o insaturada, en particular una saturada, de anillo o polirringo que contiene de 3 a 10, particularmente de 5 a 10 átomos de carbono en los que al menos un átomo de carbono se reemplaza por un átomo de oxígeno, uno de nitrógeno o uno de azufre, formando una estructura no aromática. Los grupos heterocíclicos, como se usa en el presente documento, pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales. Una sustitución en el grupo heterocíclico también abarca un sustituyente arilo, cicloalquilo o heteroarilo, que se puede conectar al grupo heterocíclico a través de un átomo o de dos átomos del grupo heterocíclico (de forma comparable a un indol).

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un hidrocarburo con enlaces dobles y simples alternos entre los átomos de carbono que forman una estructura de anillo aromático, en particular una estructura anillo o de polianillo de seis (C₆ a diez (C₁₀) miembros. El término "heteroarilo" se refiere a estructuras aromáticas que comprenden un anillo de cinco a diez miembros o una estructura de polianillo, comparable a los compuestos de arilo, en que al menos un miembro es un átomo de oxígeno o uno de nitrógeno, o uno de azufre. Por razones de sencillez se denominan heteroarilo C₅ a C₁₀, en donde al menos un átomo de carbono se reemplaza por un átomo de oxígeno, uno de nitrógeno o uno de azufre, formando una estructura aromática. Por ejemplo, un heteroarilo C₅ comprende una estructura de anillo de cinco miembros con al menos un átomo de carbono reemplazado por un átomo de oxígeno, uno de nitrógeno o uno de azufre. Los grupos arilo o heteroarilo, como se usa en el presente documento, pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales. Una sustitución en el grupo heteroarilo también abarca un sustituyente arilo, uno cicloalquilo o un heterociclo, que se puede conectar al grupo heteroarilo a través de un átomo o de dos átomos del grupo heteroarilo (de forma comparable a un indol). Lo mismo se aplica a un grupo arilo.

Como se usa en el presente documento, indica un centro de una estructura de isómero E- o Z-, que se emplaza en el átomo debajo del asterisco *.

Descripción detallada de la invención

Un primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto que comprende la siguiente fórmula general (1) para su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos y de inflamación,



en donde

R¹ se selecciona de

- un alquilo sustituido o sin sustituir, en particular un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un alcoxi sustituido o sin sustituir, en particular un alcoxi C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un alquenilo sustituido o sin sustituir, en particular un alquenilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un alquinilo sustituido o sin sustituir, en particular un alquinilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en particular un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- un arilo sustituido o sin sustituir, en particular un arilo C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir,

- un heterociclo saturado sustituido o sin sustituir, en particular un heterociclo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, o
- un heteroarilo sustituido o sin sustituir, en particular un heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido o sin sustituir, y

5 R² se selecciona de

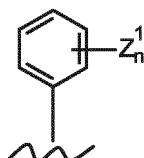
- un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en particular un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- un arilo sustituido o sin sustituir, en particular un arilo C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- un heterociclo saturado sustituido o sin sustituir, en particular un heterociclo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, o
- un heteroarilo sustituido o sin sustituir, en particular un heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido o sin sustituir, y

15 R³ se selecciona de

- un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en particular un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, en particular ciclohexano.

20 En algunas realizaciones del primer aspecto de la invención, R¹ se selecciona de un arilo sustituido o sin sustituir, en particular un arilo C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones del primer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 2

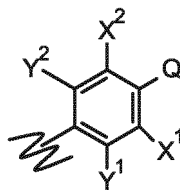


(fórmula 2)

con n de Z¹_n siendo 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en particular siendo n de Z¹_n 1, 2 o 3, y con cada Z¹, independientemente de cualquier otro Z¹, seleccionándose de

- F, -Cl, -Br, -I, -R^a, -OR^a o -NR^a₂, en particular de -OR^a,
- con cada R^a seleccionándose independientemente entre sí de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄.

En algunas realizaciones del primer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 3



(fórmula 3)

40 con Q siendo F, Cl, Br, I, -R^b, -OR^b o -NR^b₂, y

- con cada R^b seleccionándose independientemente entre sí de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄, y

con X¹ y X² seleccionándose independientemente entre sí de F, Cl, Br, I, -R^c u -OR^c o -NR^c₂, y

- con cada R^c seleccionándose independientemente entre sí de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄, y

con Y¹ y Y² seleccionándose independientemente entre sí de F, Cl, Br, I, -R^d u -OR^d o -NR^d₂, y

- con cada R^d seleccionándose independientemente entre sí de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en

particular alquilo C₁-C₄, un alqueno C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alqueno C₂-C₄, o un alquino C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquino C₂-C₄.

En algunas realizaciones del primer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 3 con Q siendo -OR^b, con R^b seleccionándose de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alqueno C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alqueno C₂-C₄, o un alquino C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquino C₂-C₄, o Q siendo -NR^b₂ con cada R^b seleccionándose independientemente entre sí de H o un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄.

En algunas realizaciones del primer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 3, con Q siendo -OR^b, con R^b seleccionándose de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, o un alqueno C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alqueno C₂-C₄, en particular de H o un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄.

En algunas realizaciones del primer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 3, con Q siendo R^b, con R^b seleccionándose de -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)CCH₃, en particular R^b se selecciona de -OH o -OCH₃, más particularmente R^b es OH.

En algunas realizaciones del primer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 3 con X¹ y X² seleccionándose independientemente entre sí de F, Cl, Br, I o

- R^c, con R^c seleccionándose de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alqueno C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alqueno C₂-C₄, o un alquino C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquino C₂-C₄, o

- OR^c, con R^c seleccionándose de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, o un alqueno C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alqueno C₂-C₄.

En algunas realizaciones del primer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 3 con X¹ y X² seleccionándose independientemente entre sí de -H u -OR^c, con R^c seleccionándose de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alqueno C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alqueno C₂-C₄, en particular con X¹ y X² seleccionándose independientemente entre sí de H, -OCH₃ o -OCH₂CH₃.

En algunas realizaciones del primer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 3 con X¹ y X² seleccionándose independientemente entre sí de -OR^c, con R^c seleccionándose de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alqueno C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alqueno C₂-C₄.

En algunas realizaciones R¹ comprende la fórmula general 3 con X¹ y X² seleccionándose independientemente entre sí de H, -OCH₃ o -OCH₂CH₃, en donde Q tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

En algunas realizaciones del primer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 3 con Y¹ e Y² seleccionándose independientemente entre sí de F, Cl, Br, I, o

- R^d, con R^d seleccionándose de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alqueno C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alqueno C₂-C₄, o un alquino C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquino C₂-C₄, o

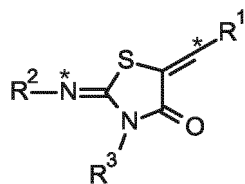
- OR^d, con R^d seleccionándose de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, o un alqueno C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alqueno C₂-C₄.

En algunas realizaciones del primer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 3 con Y¹ e Y² seleccionándose independientemente entre sí de -H u -OR^c, con R^c seleccionándose de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, o un alqueno C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alqueno C₂-C₄, en particular con Y¹ e Y² seleccionándose independientemente entre sí de H o -OCH₃, más particularmente H.

En algunas realizaciones del primer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 3 con Y¹ e Y² seleccionándose independientemente entre sí de -OR^c, con R^c seleccionándose de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, o un alqueno C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alqueno C₂-C₄.

En algunas realizaciones, R¹ comprende la fórmula general 3 con Y¹ e Y² siendo H, en donde Q y/o Y¹ e Y² teniendo el mismo significado que se definió anteriormente.

En algunas realizaciones del primer aspecto de la invención, en donde el compuesto comprende una forma isomérica (2Z,5Z), (2Z,5E), (2E,5Z) o (2E,5E), en particular una (2Z,5Z) o (2Z,5E), más particularmente una forma isomérica (2Z,5Z), o mezclas de las formas isoméricas mencionadas anteriormente, caracterizada por la fórmula 1a



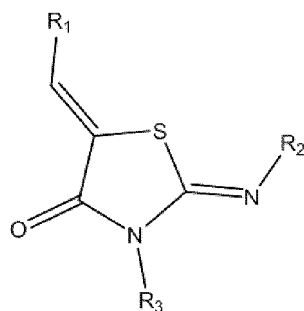
(fórmula 1a)

indicándose el centro del isómero mediante el asterisco (*), con R¹, R² y R³ teniendo el mismo significado definido anteriormente.

En algunas realizaciones del primer aspecto de la invención, el compuesto es para su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos y neuroinflamación.

En algunas realizaciones del primer aspecto de la invención, el compuesto es para su uso en el tratamiento de la neuroinflamación.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un compuesto que comprende la siguiente fórmula general (1) para su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos y de inflamación,



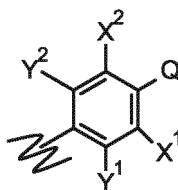
(fórmula 1)

en donde

cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre sí de

- un alquilo sustituido o sin sustituir, en particular un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un alcoxi sustituido o sin sustituir, en particular un alcoxi C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un alqueno sustituido o sin sustituir, en particular un alqueno C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un alquino sustituido o sin sustituir, en particular un alquino C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en particular un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- un arilo sustituido o sin sustituir, en particular un arilo C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- un heterociclo saturado sustituido o sin sustituir, en particular un heterociclo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, o
- un heteroarilo sustituido o sin sustituir, en particular un heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido o sin sustituir, en donde

R¹ comprende la fórmula general 3



(fórmula 3)

con Q siendo

- F, Cl, Br, I, o

- R^b , con $-R^b$ siendo H, o

- R^b , con $-R^b$ siendo un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 , un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o un alquinilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 , o

- $-OR^b$, con R^b siendo H y

con al menos uno de X^1 o X^2 seleccionándose de

- R^c con cada R^c seleccionándose independientemente entre sí de un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 , un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o un alquinilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 , en particular un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , u

- $-OR^c$ con cada R^c seleccionándose independientemente entre sí de un alquilo C_3-C_4 sin sustituir, en particular un alquilo C_3 , un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o un alquinilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 , en particular un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o

- F, Br, I, en donde

el otro de X^1 o X^2 se selecciona de

- F, Cl, Br, I, $-R^c$ u $-OR^c$ o $-NR^c_2$, y con cada R^c seleccionándose independientemente entre sí de

- H,

- un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 ,

- un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o

- un alquinilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 , y

con Y^1 e Y^2 seleccionándose independientemente entre sí de

- F, Cl, Br, I, $-R^d$ u $-OR^d$ o $-NR^d_2$, y con cada R^d seleccionándose independientemente entre sí de H, un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 , un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o un alquinilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 , o

con al menos uno de X^1 o X^2 seleccionándose de F, Cl, Br, I, y el otro de X^1 o X^2 siendo H o F, Cl, Br, I, y con Y^1 e Y^2 seleccionándose independientemente entre sí de

- F, Cl, Br, I, $-R^d$ u $-OR^d$ o $-NR^d_2$, y con cada R^d seleccionándose independientemente entre sí de H, un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 , un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o un alquinilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 .

En algunas realizaciones del segundo aspecto de la invención, R^1 comprende la fórmula general 3 con Y^1 e Y^2 seleccionándose independientemente entre sí de F, Cl, Br, I, o

- R^d , con R^d seleccionándose de H, un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 , un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o un alquinilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 , u $-OR^d$, con R^d seleccionándose de H, un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 , o un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 .

En algunas realizaciones, R^1 comprende la fórmula general 3 con Y^1 e Y^2 siendo H, en donde Q y/o Y^1 e Y^2 teniendo el mismo significado que se definió anteriormente.

En algunas realizaciones, R^2 se selecciona de

- un alquilo sustituido o sin sustituir, en particular un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir,
- un alcoxi sustituido o sin sustituir, en particular un alcoxi C_1-C_8 sustituido o sin sustituir,

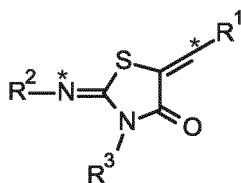
- un arilo sustituido o sin sustituir, en particular un arilo C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir, o
- un heterociclo sustituido o sin sustituir, en particular un heterociclo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones, R² se selecciona de

- 5
- un arilo sustituido o sin sustituir, en particular un arilo C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R³ se selecciona de
 - un alquilo sustituido o sin sustituir, en particular un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
 - un alcoxi sustituido o sin sustituir, en particular un alcoxi C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- 10
- un arilo sustituido o sin sustituir, en particular un arilo C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir, o
 - un heterociclo sustituido o sin sustituir, en particular un heterociclo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones, R³ se selecciona de

- 15
- un arilo sustituido o sin sustituir, en particular un arilo C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones del segundo aspecto de la invención, en donde el compuesto comprende una forma isomérica (2Z,5Z), (2Z,5E), (2E,5Z) o (2E,5E), en particular una (2Z,5Z) o (2Z,5E), más particularmente una forma isomérica (2Z,5Z), o mezclas de las formas isoméricas mencionadas anteriormente, caracterizada por la fórmula 1a



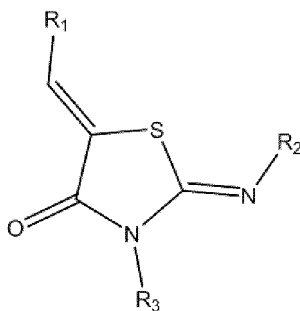
(fórmula 1a)

indicándose el centro del isómero mediante el asterisco (*), con R¹, R² y R³ teniendo el mismo significado definido anteriormente.

- 25
- En algunas realizaciones del segundo aspecto de la invención, el compuesto es para su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos y neuroinflamación.

En algunas realizaciones del segundo aspecto de la invención, el compuesto es para su uso en el tratamiento de la neuroinflamación.

- 30
- Un tercer aspecto de la invención se refiere a un compuesto que comprende la siguiente fórmula general (1) para su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos y de inflamación,



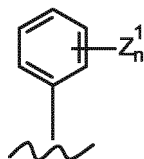
(fórmula 1)

- 35
- en donde cada uno de R¹, R² y R³ se selecciona independientemente entre sí de

- un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en particular un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- 40
- un arilo sustituido o sin sustituir, en particular un arilo C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
 - un heterociclo saturado sustituido o sin sustituir, en particular un heterociclo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, o
 - un heteroarilo sustituido o sin sustituir, en particular un heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido o sin sustituir.

- 45
- En algunas realizaciones del tercer aspecto de la invención, R¹ se selecciona de un arilo sustituido o sin sustituir, en particular un arilo C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir.

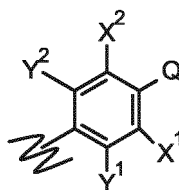
En algunas realizaciones del tercer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 2



(fórmula 2)

con n de Z^1_n siendo 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en particular siendo n de Z^1_n 1, 2 o 3, y con cada Z^1 , independientemente de cualquier otro Z^1 , seleccionándose de -F, -Cl, -Br, -I, -R^a, -OR^a o -NR^a₂, en particular de -OR^a, con cada R^a seleccionándose independientemente entre sí de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄.

10 En algunas realizaciones del tercer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 3



(fórmula 3)

con Q siendo F, Cl, Br, I, -R^b, -OR^b o -NR^b₂, y con cada R^b seleccionándose independientemente entre sí de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄, y con X¹ y X² seleccionándose independientemente entre sí de F, Cl, Br, I, -R^c u -OR^c o -NR^c₂, y con cada R^c seleccionándose independientemente entre sí de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄, y con Y¹ y Y² seleccionándose independientemente entre sí de F, Cl, Br, I, -R^d u -OR^d o -NR^d₂, y con cada R^d seleccionándose independientemente entre sí de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄.

En algunas realizaciones del tercer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 3 con Q siendo -OR^b, con R^b seleccionándose de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄,

o

Q siendo -NR^b₂ con cada R^b seleccionándose independientemente entre sí de H o un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄.

En algunas realizaciones del tercer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 3, con Q siendo -OR^b, con R^b seleccionándose de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, o un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, en particular de H o un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄.

En algunas realizaciones del tercer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 3, con Q siendo R^b, con R^b seleccionándose de -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)CCH, en particular R^b se selecciona de -OH o -OCH₃, más particularmente R^b es OH

En algunas realizaciones del tercer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 3 con X¹ y X² seleccionándose independientemente entre sí de F, Cl, Br, I o

- R^c, con R^c seleccionándose de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄, o

- OR^c, con R^c seleccionándose de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, o un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄.

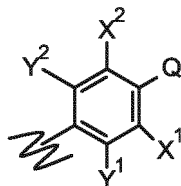
En algunas realizaciones del tercer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 3 con X¹ y X² seleccionándose independientemente entre sí de H u -OR^c, con R^c seleccionándose de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido

o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, en particular con X¹ y X² seleccionándose independientemente entre sí de H, -OCH₃ o -OCH₂CH₃.

En algunas realizaciones del tercer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 3 con X¹ y X² seleccionándose independientemente entre sí de -OR^c, con R^c seleccionándose de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄.

En algunas realizaciones R¹ comprende la fórmula general 3 con X¹ y X² seleccionándose independientemente entre sí de H, -OCH₃ o -OCH₂CH₃, en donde Q tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

En algunas realizaciones del tercer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 3



(fórmula 3)

con Q siendo

- F, Cl, Br, I, o

- R^b, con R^b siendo H, o

- R^b, con R^b siendo un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄, o

- -OR^b, con -OR^b siendo H, y

con al menos uno de X¹ o X² seleccionándose de

- -R^c con cada R^c seleccionándose independientemente entre sí de un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄, en particular un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o

- -OR^c con cada R^c seleccionándose independientemente entre sí de un alquilo C₃-C₄ sin sustituir, en particular un alquilo C₃, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄, en particular un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o

- F, Br, I, en donde

el otro de X¹ o X² se selecciona de

- F, Cl, Br, I, -R^c u -OR^c o -NR^c₂, y con cada R^c seleccionándose independientemente entre sí de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄, y con Y¹ e Y² seleccionándose independientemente entre sí de

- F, Cl, Br, I, -R^d u -OR^d o -NR^d₂, y con cada R^d seleccionándose independientemente entre sí de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄,

con al menos uno de X¹ o X² seleccionándose de F, Cl, Br, I, y el otro de X¹ o X² siendo H o F, Cl, Br, I, y con Y¹ e Y² seleccionándose independientemente entre sí de

- F, Cl, Br, I, -R^d u -OR^d o -NR^d₂, y con cada R^d seleccionándose independientemente entre sí de H, un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄.

En algunas realizaciones del tercer aspecto de la invención, R¹ comprende la fórmula general 3 con Y¹ e Y²

seleccionándose independientemente entre sí de

- F, Cl, Br, I, o

5 - $-R^d$, con R^d seleccionándose de H, un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 , un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o un alquinilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 , o

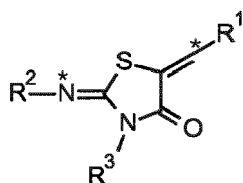
10 - $-OR^d$, con R^d seleccionándose de H, un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 , o un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 .

En algunas realizaciones del tercer aspecto de la invención, R^1 comprende la fórmula general 3 con Y^1 e Y^2 seleccionándose independientemente entre sí de H u $-OR^c$, con R^c seleccionándose de H, un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 , o un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , en particular con Y^1 e Y^2 seleccionándose independientemente entre sí de H o $-OCH_3$, más particularmente H.

En algunas realizaciones del tercer aspecto de la invención, R^1 comprende la fórmula general 3 con Y^1 e Y^2 seleccionándose independientemente entre sí de $-OR^c$, con R^c seleccionándose de H, un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 , o un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 .

En algunas realizaciones, R^1 comprende la fórmula general 3 con Y^1 e Y^2 siendo H, en donde Q y/o Y^1 e Y^2 teniendo el mismo significado que se definió anteriormente.

En algunas realizaciones del tercer aspecto de la invención, en donde el compuesto comprende una forma isomérica (2Z,5Z), (2Z,5E), (2E,5Z) o (2E,5E), en particular una (2Z,5Z) o (2Z,5E), más particularmente una forma isomérica (2Z,5Z), o mezclas de las formas isoméricas mencionadas anteriormente, caracterizada por la fórmula 1a



(fórmula 1a)

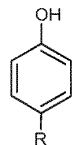
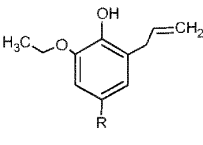
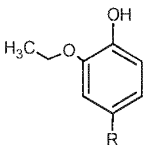
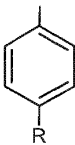
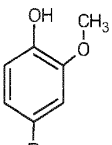
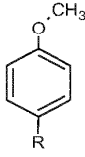
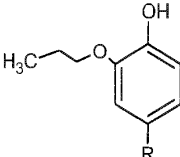
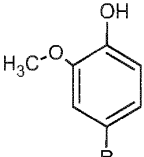
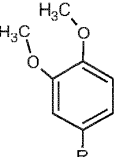
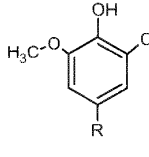
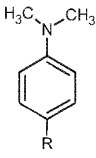
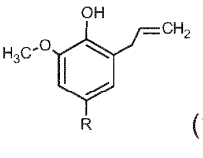
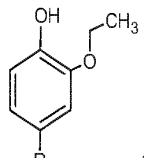
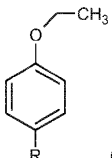
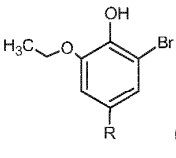
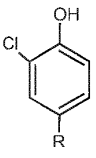
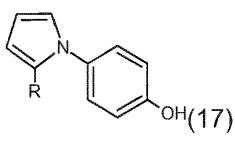
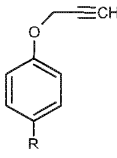
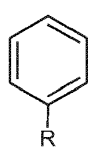
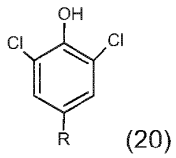
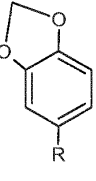
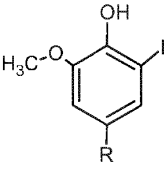
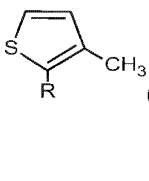
30 indicándose el centro del isómero mediante el asterisco (*), con R^1 , R^2 y R^3 teniendo el mismo significado definido anteriormente.

En algunas realizaciones del tercer aspecto de la invención, el compuesto es para su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos y neuroinflamación.

35 En algunas realizaciones del tercer aspecto de la invención, el compuesto es para su uso en el tratamiento de la neuroinflamación.

En algunas realizaciones de la invención, R^1 se selecciona de la fracción 1 a 23 como se representa a continuación:

40

 (1)	 (2)	 (3)	 (4)	 (5)
 (6)	 (7)	 (8)	 (9)	 (10)
 (11)	 (12)	 (13)	 (14)	 (15)
 (16)	 (17)	 (18)	 (19)	 (20)
 (21)	 (22)	 (23)		

con R indicando en esta realización la conexión con la fracción precursora del compuesto de fórmula 1.

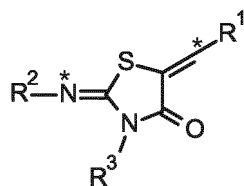
5 En algunas realizaciones, R¹ se selecciona de la fracción 1 a 16, 18 a 20 o 22 como se representa anteriormente.

En algunas realizaciones, R¹ se selecciona de la fracción 1, 4, 6, 11, 14, 18 o 19 como se representa anteriormente.

En algunas realizaciones, R¹ se selecciona de la fracción 1, 6, 14 o 18 como se representa anteriormente.

10

En algunas realizaciones, R¹ se selecciona de la fracción 1 o 6 como se representa anteriormente. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención comprende una forma isomérica (2Z,5Z), (2Z,5E), (2E,5Z) o (2E,5E), en particular una (2Z,5Z) o (2Z,5E), más particularmente una forma isomérica (2Z,5Z), caracterizada por la fórmula 1a



(fórmula 1a)

15

indicándose el centro del isómero mediante el asterisco (*), con R¹, R² y R³ teniendo los mismos significados que se han definido anteriormente, en donde el compuesto de la invención comprende los isómeros antes mencionados en una forma esencialmente pura.

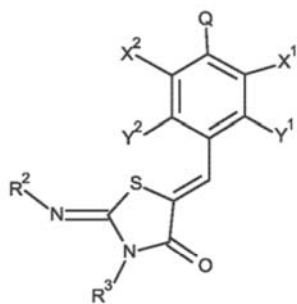
20

Como se usa en el presente documento, la expresión "esencialmente puro" se refiere a una pureza de ≥ 90 %, en

particular de $\geq 95\%$.

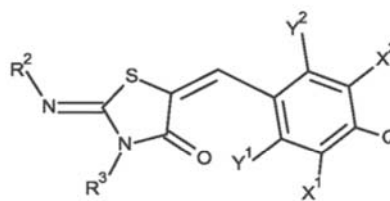
En algunas realizaciones, el compuesto de la invención comprende una mezcla de las formas isoméricas (2Z,5Z), (2Z,5E), (2E,5Z) o (2E,5E), en particular una mezcla de (2Z,5Z) y (2Z,5E). caracterizadas por la fórmula 1a representada anteriormente.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención comprende una forma isomérica (2Z,5Z), (2Z,5E), (2E,5Z) o (2E,5E), en particular una (2Z,5Z) o (2Z,5E), más particularmente una forma isomérica (2Z,5Z), caracterizada por las fórmulas generales 4a, 4b, 4c o 4d,



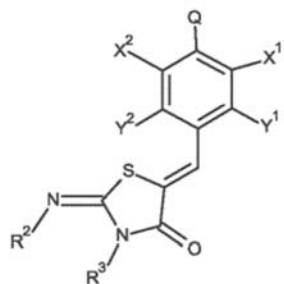
(fórmula 4a);

(2Z, 5Z)



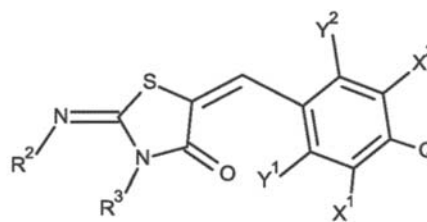
(fórmula 4b)

(2Z, 5E)



(fórmula 4c),

(2E, 5Z)



(fórmula 4d)

(2E, 5E)

en particular por las fórmulas generales 4a o 4b, más particularmente por la fórmula 4a, con R² y R³ teniendo el mismo significado que se define anteriormente, y R¹ comprende la fórmula general 3, con Q, X¹, X², Y¹ e Y² teniendo el mismo significado que se definió anteriormente, en donde el compuesto de la invención comprende los isómeros antes mencionados en una forma esencialmente pura.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención comprende una mezcla de formas isoméricas (2Z,5Z), (2Z,5E), (2E,5Z) o (2E,5E), en particular una mezcla de (2Z,5Z) y (2Z,5E). caracterizadas por las fórmulas generales 4a, 4b, 4c o 4d, en particular por las fórmulas generales 4a o 4b, con R² y R³ teniendo el mismo significado que se define anteriormente, y R¹ comprende la fórmula general 3, con Q, X¹, X², Y¹ e Y² teniendo el mismo significado que se define anteriormente.

Una preparación farmacéutica para su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos y de neuroinflamación, en particular neuroinflamación, puede comprender al menos un compuesto de acuerdo con el primero, el segundo o el tercer aspecto de la invención.

Una preparación farmacéutica para su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos y de neuroinflamación, en particular neuroinflamación, puede comprender al menos un compuesto de acuerdo con el primer o el segundo aspecto de la invención.

El compuesto del primer, segundo y tercer aspecto, de la invención puede utilizarse como un modulador del sistema endocannabinoide.

El compuesto del primer, segundo y tercer aspecto, de la invención puede utilizarse como un inhibidor de la captación de AEA.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse como analgésicos. Se hace referencia a las figuras y a la

sección experimental.

Los compuestos de la invención son potentes inhibidores de la captación de membrana celular de AEA (Fig. 1) y no inhiben a la enzima metabólica de AEA FAAH (Fig. 2). Los compuestos de la invención muestran efectos tanto cannabimiméticos conductuales (Fig. 3) como efectos antiinflamatorios, en particular un efecto antineuroinflamatorio, como se ejemplifica en la sección experimental (Fig. 4 y 5).

El uso de los compuestos de la invención en un método para el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos está relacionado con la atenuación de la neuroinflamación y la señalización retrógrada neuronal mediada por endocannabinoides que incluyen AEA. Dichas enfermedades incluyen enfermedades bipolares, esquizofrenia, trastornos del sueño, esclerosis múltiple y enfermedad de Alzheimer (Ashton y Moore *Acta Psychiatr Scand.* 2011, 124, 250-61.; Aso y Ferrer I, *Front Pharmacol.* 2014, 5:37.; Correa *et al.* *Vitam Horm.* 2009, 81, 207-30.)

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula general (1) pueden aislarse en forma de sales, en particular en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Lo mismo se aplica a todas las realizaciones mencionadas anteriormente. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula general (1) pueden aislarse en forma de un tautómero, un hidrato o un solvato.

Dichas sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferentemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de fórmula general (1) con un átomo de nitrógeno básico, en particular, las sales farmacéuticamente aceptables se forman de esta manera. Los ácidos inorgánicos adecuados son, pero sin limitación, ácidos de halógeno, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos adecuados son, pero sin limitación, los ácidos carboxílico, fosfónico, sulfónicos o sulfámicos, y similares. Dichos ácidos orgánicos pueden ser, pero sin limitación, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico. Además, se pueden formar sales, por ejemplo, como sales con bases orgánicas o inorgánicas, a partir de compuestos de fórmula general (1) con un átomo de nitrógeno que porta un hidrógeno ácido. Los ejemplos de cationes adecuados son, pero sin limitación, cationes de sodio, potasio, calcio o magnesio, o cationes de bases nitrogenadas orgánicas, por ejemplo mono-, di- o tri-(2-hidroxietil)amina protonada.

A la vista de la estrecha relación entre los compuestos nuevos en su forma libre y aquellos en forma de sus sales, cualquier referencia a los compuestos libres descritos anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento debe entenderse que se refiere también a las correspondientes sales, según resulte apropiado y oportuno. Asimismo, en vista de la estrecha relación entre los nuevos compuestos de fórmula general (1) y sus tautómeros, cualquier referencia a los compuestos de fórmula general (1) debe entenderse que se refiere también a los tautómeros correspondientes. Lo mismo se aplica a un hidrato o un solvato.

En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención como principio activo y al menos un transportador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención en su forma libre como principio activo. En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención en su forma libre como principio activo y al menos un transportador farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención en forma de una sal, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato. En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención en forma de una sal, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato y al menos un transportador farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto mencionado anteriormente como principio activo, que se puede utilizar especialmente en el tratamiento de las enfermedades mencionadas. Las preparaciones farmacéuticas pueden utilizarse en particular para un método para el tratamiento de trastornos psiquiátricos.

En algunas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas son para administración entérica, tal como administración nasal, bucal, rectal, local o, especialmente, oral y se prefieren especialmente para administración parenteral, tal como administración intravenosa, intramuscular o subcutánea. Las preparaciones comprenden el principio activo solo o, en particular, junto con un transportador farmacéuticamente aceptable. La dosificación del principio activo depende de la enfermedad a tratar y de la especie, su edad, peso y afección individual, los datos farmacocinéticos individuales y el modo de administración. En particular, se prefiere la aplicación oral del principio activo.

En algunas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente el principio activo del 1 % a aproximadamente el 95 %. Las formas de dosis unitarias son, por ejemplo, comprimidos recubiertos y sin recubrir, ampollas, viales, supositorios o cápsulas. Otras formas de dosificación son, por ejemplo, pomadas, cremas, pastas, espumas, tinturas, barras de labios, gotas, pulverizadores, dispersiones, etc. Son ejemplos las cápsulas que contienen de aproximadamente 0,005 g a aproximadamente 1,0 g de principio activo.

En algunas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de una manera conocida de por sí, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización.

5 En algunas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas están en forma de soluciones del principio activo, y también suspensiones o dispersiones, especialmente soluciones acuosas isotónicas, dispersiones o suspensiones que, por ejemplo, en el caso de preparaciones liofilizadas que comprenden el principio activo solo o junto con un transportador, por ejemplo manitol, se pueden preparar antes de su uso.

10 En algunas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o tampones y se preparan de una manera conocida de por sí, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de disolución y liofilización. Dichas soluciones o suspensiones pueden comprender agentes que aumentan la viscosidad, normalmente carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, dextrano,

15 polivinilpirrolidona, o gelatinas, o también solubilizantes, por ejemplo, Tween 80® (monooleato de polioxietileno(20)sorbitán).

En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica comprende suspensiones en aceite, que comprenden como componente oleoso aceites vegetales, sintéticos o semisintéticos habituales para inyección. En algunas realizaciones, 20 la preparación farmacéutica comprende una mezcla de ésteres de ácidos grasos, aceites vegetales tales como, pero sin limitación, aceite de semilla de algodón, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de soja y aceite de cacahuete. La fabricación de preparaciones inyectables se lleva a cabo habitualmente en condiciones estériles, tal como es el rellenado, por ejemplo, en ampollas o viales, y el sellado de los recipientes.

25 Los transportadores adecuados son especialmente las cargas, tales como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato tricálcico o hidrogenofosfato de cálcico, y también aglutinantes, tales como almidones, por ejemplo almidón de maíz, trigo, arroz o patata, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona y/o, si se desea, disgregantes, tales como los almidones mencionados anteriormente, también carboximetil almidón, polivinilpirrolidona 30 reticulada, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los excipientes adicionales son especialmente acondicionadores de flujo y lubricantes, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o calcio y/o polietilenglicol, o derivado del mismo.

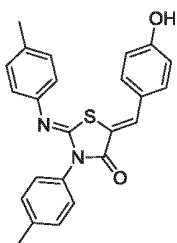
Los núcleos de los comprimidos se pueden proporcionar con recubrimientos adecuados, opcionalmente entéricos, mediante el uso de, entre otros, soluciones de azúcar concentradas que pueden contener goma arábiga, talco, 35 polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimidos, por ejemplo, con fines de identificación 40 o para indicar distintas dosis de principio activo.

En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica adecuada para la administración oral también incluye cápsulas duras que consisten en gelatina, y también cápsulas blandas selladas que consisten en gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener el principio activo en forma de gránulos, por ejemplo en 45 mezcla con cargas, tales como almidón de maíz, aglutinantes y/o emolientes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, el principio activo se disuelve o suspende preferentemente en excipientes líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos o ésteres de ácidos grasos de etileno o propilenglicol, a los que también se pueden añadir estabilizantes y detergentes, por ejemplo del tipo ésteres de ácido graso de polietileno sorbitán.

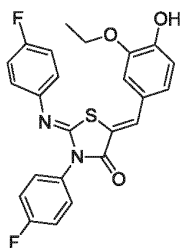
50 En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica es adecuada para la administración rectal son, por ejemplo, los supositorios que consisten en una combinación del principio activo y una base de supositorio. Las bases de supositorios adecuadas son, por ejemplo, los triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos parafínicos, polietilenglicoles o alcoholes superiores.

55 En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica es adecuada para administración parenteral, son especialmente adecuadas las soluciones acuosas de un principio activo en forma soluble en agua o suspensiones inyectables acuosas que contienen sustancias que aumentan la viscosidad, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano y, si se desea, estabilizantes. El principio activo, opcionalmente junto con excipientes, también puede 60 estar en forma de un liofilizado y puede prepararse en una solución antes de la administración parenteral mediante la adición de disolventes adecuados. Las soluciones tales como las que se utilizan, por ejemplo, para administración parenteral también pueden emplearse como soluciones de infusión. Los conservantes preferidos son, por ejemplo, las antioxidantes, tales como el ácido ascórbico, o microbicidas, tales como ácido sórbico o ácido benzoico.

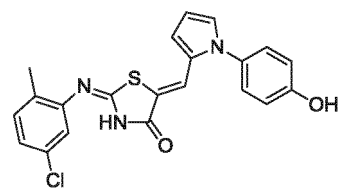
65 Los siguientes compuestos son realizaciones particulares de la invención, excepto el compuesto 3, que es un compuesto de referencia:



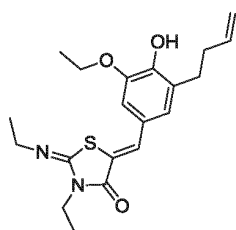
Compuesto 1 (*ETI-T-351)



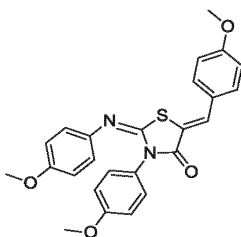
Compuesto 2 (*ETI-T-255)



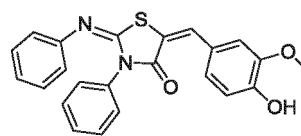
Compuesto 3 (*ETI-T-045)



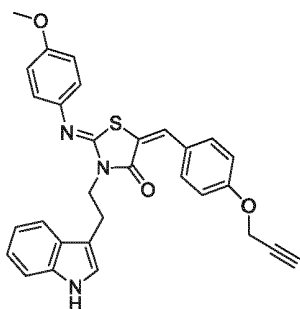
Compuesto 4 (*ETI-T-424)



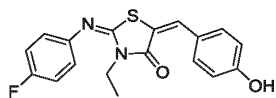
Compuesto 5 (*ETI-T-174)



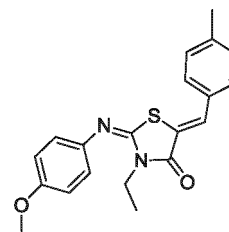
Compuesto 6 (*ETI-T-348)



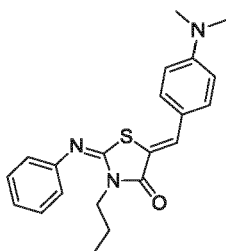
Compuesto 7 (*ETI-T-365)



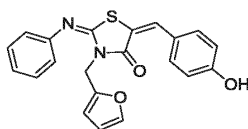
Compuesto 8 (*ETI-T-413)



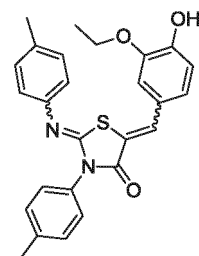
Compuesto 9 (*ETI-T-874)



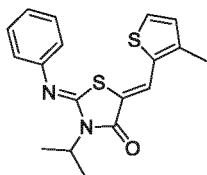
Compuesto 10 (*ETI-T-395)



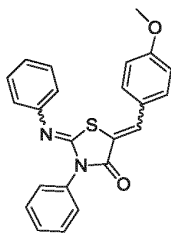
Compuesto 11 (*ETI-T-193)



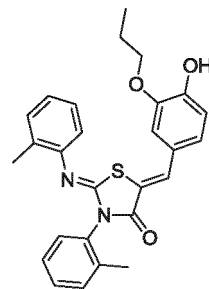
Compuesto 12 (*ETI-T-340)



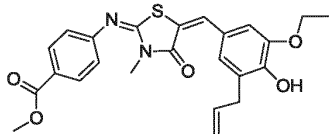
Compuesto 13 (*ETI-T-643)



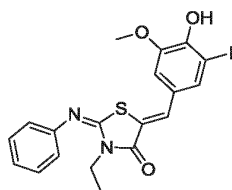
Compuesto 14 (*ETI-T-339)



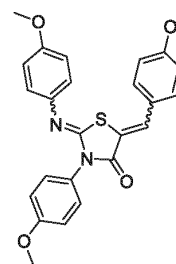
Compuesto 15 (*ETI-T-357)



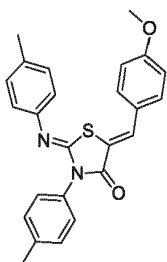
Compuesto 16 (*ETI-T-390)



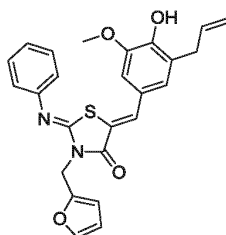
Compuesto 17 (*ETI-T-396)



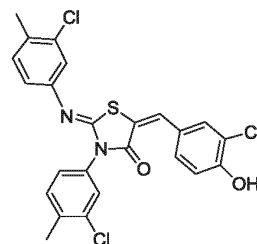
Compuesto 18 (*ETI-T-347)



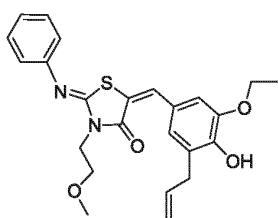
Compuesto 19 (*ETI-T-356)



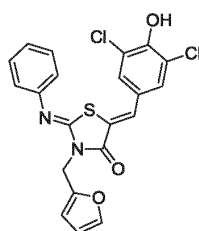
Compuesto 20 (*ETI-T-198)



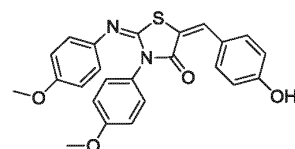
Compuesto 21 (*ETI-T-263)



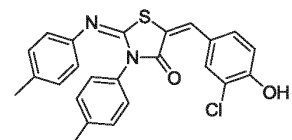
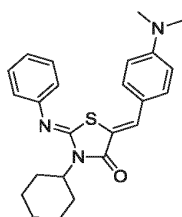
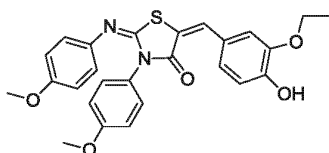
Compuesto 22 (*ETI-T-378)



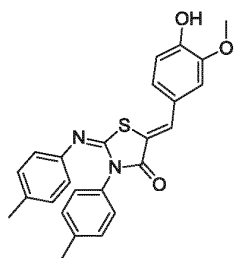
Compuesto 23 (*ETI-T-209)



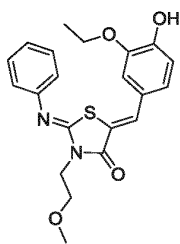
Compuesto 24 (*ETI-T-446)



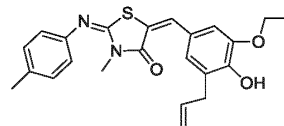
Compuesto 25 (*ETI-T-445)



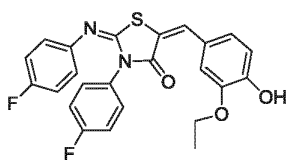
Compuesto 26 (*ETI-T-385)



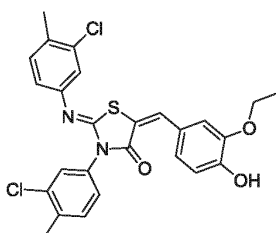
Compuesto 27 (*ETI-T-444)



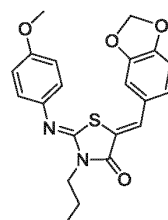
Compuesto 28 (*ETI-T-008)



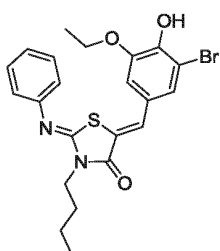
Compuesto 29 (*ETI-T-410)



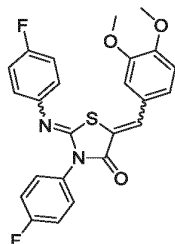
Compuesto 30 (*ETI-T-399)



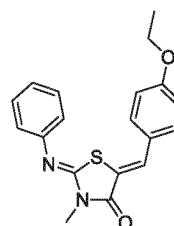
Compuesto 31 (*ETI-T-438)



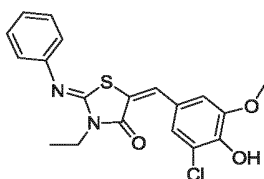
Compuesto 32 (*ETI-T-435)



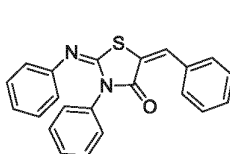
Compuesto 33 (*ETI-T-426)



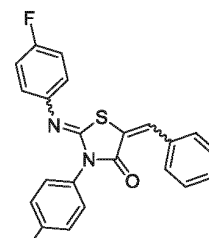
Compuesto 34 (*ETI-T-401)



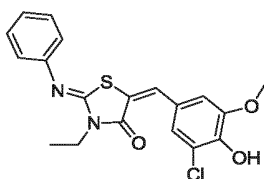
Compuesto 35 (*ETI-T-343)



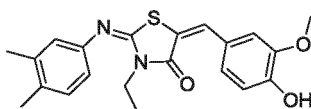
Compuesto 36 (*ETI-T-392)



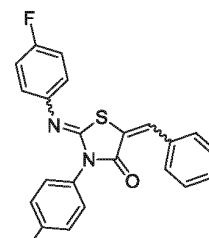
Compuesto 37 (*ETI-T-398)



Compuesto 38 (*ETI-T-452)



Compuesto 39 (*ETI-T-342)



Compuesto 40 (*ETI-T-397)

5

Breve descripción de las Figuras:

Fig. 1: Inhibición de la captación de AEA ejemplificada por ETI-T-351 (compuesto 1) y ETI-T-255 (compuesto 2)

frente al control positivo UCM707 ((5Z,8Z,11Z,14Z)-N-(3-Furanilmetil)-5,8,11,14-eicosatetraenamida). Los datos muestran valores medios de experimentos independientes $\pm$ EEM.

Fig. 2: Falta de inhibición de FAAH ejemplificada por ETI-T-255 (compuesto 2) y UCM707. Los datos muestran valores medios de experimentos independientes $\pm$ EEM.

Fig. 3: Efectos cannabimiméticos conductuales ejemplificados por los compuestos ETI-T-174 (compuesto 5), ETI-T-348 (compuesto 6) y ETI-T-209, junto con sustancias de referencia en la prueba de tétradas en ratones BALB/c en (A), (B) y (C) respectivamente. Los datos muestran una disminución de la temperatura corporal para los tres compuestos, un mayor tiempo en el estado inmóvil, particularmente para ETI-T-174 y ETI-T-209, una locomoción reducida particularmente para ETI-T-174 y ETI-T-348, un efecto antinociceptivo en la prueba de la placa caliente para los tres compuestos probados. Se utilizaron OMDM-2 ((R)-N-oleoil tirosinol) y Haloperidol (4-[4-(4-clorfenil)-4-hidroxipiperidino]-4-fluorbutirofenón) como controles positivos, en (D) y (E) respectivamente. Si no se indica más, los resultados se compararon frente al vehículo (CTRL). *** $P < 0,001$, ** $P < 0,01$, * $P < 0,05$, ns = no significativo $P > 0,05$.

Fig. 4 Efecto antiinflamatorio agudo ejemplificado por el compuesto ETI-T-174 en ratones BALB/c sobre las citocinas TH1 TNF-alfa e IL-1beta en el cerebro durante la endotoxemia. Disminución de los niveles proinflamatorios de TNF-alfa e IL-1beta en el cerebro total después de 2 horas de tratamiento con ETI-T-174. (5 mg/kg, i.p. de ETI-T-174) se administraron 30 min antes de la exposición con LPS (250 μ g/100 g, i.p.). Los datos son valores medios $\pm$ D.T. y los resultados se compararon con el vehículo (control). * $P < 0,05$.

Fig. 5 Efecto antiinflamatorio a largo plazo ejemplificado por el compuesto ETI-T-174 en ratones BALB/c sobre las citocinas TH1 TNF-alfa e IL-1beta en el cerebro durante la endotoxemia. Disminución de los niveles proinflamatorios de TNF-alfa e IL-1beta en el cerebro total después de 8 horas de tratamiento con ETI-T-174. (5 mg/kg, i.p. de ETI-T-174) se administraron 30 min antes de la exposición con LPS (250 μ g/100 g, i.p.). Los datos son valores medios $\pm$ D.T. y los resultados se compararon con el vehículo (control). * $P < 0,05$.

Métodos y materiales generales

Los compuestos y productos químicos eran de una calidad lo más pura posible. La Anandamida (AEA), la (R)-N-(1-(4-hidroxifenil)-2-hidroxietil)oleamida (OMDM-2), la N-(3-furanilmetil)-(5Z,8Z,11Z,14Z)-eicosatetraenamida (UCM707), el (3-aminocarbonil)[1,1-bifenil]-3-il)-ciclohexilcarbamato (URB597), el (R)-(+)-[2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-il]-1-naftalenil metanona mesilato (R-+)-WIN55,212-2) se adquirieron de Tocris Bioscience. CP55,940 [cadena lateral-2,3,4-3H(N)] (144 Ci/mmol) se encargó a PerkinElmer. La [etanolamina-1-3H]-AEA (60 Ci/mmol) se adquirió de American Radiolabeled Chemicals. La albúmina de suero bovino esencialmente sin ácidos grasos (BSA) (A7030), el suero fetal bovino (F7524), el RPMI-1640 y el LPS (*E. coli* 055: B5) se adquirieron de Sigma-Aldrich, Alemania. El fluido de siliconizante AquaSil™ se compró a Thermo Scientific. El Haloperidol (Haldol®) se adquirió como solución inyectable de 5 mg/ml de Janssen-Cilag, Suiza.

Captación celular de [³H]-AEA

El cribado de la inhibición de la captación celular de AEA se realizó en un procedimiento semiautomatizado: Las etapas de pipeteo y lavado se realizaron en una estación de trabajo de laboratorio Biomek3000. En primer lugar, se centrifugaron las cantidades necesarias de células U937 a 100 x g durante 5 min y se resuspendieron en RPMI (37 °C) hasta una concentración final de 2×10^6 células/ml. A continuación, se transfirieron a viales de vidrio silanizado AquaSil™ (Chromacol 1.1-MTV) en formato de 96 pocillos 250 μ l de suspensión celular ($0,5 \times 10^6$ células por muestra). Después de la adición de 5 μ l de vehículo (DMSO) o compuestos, las células se incubaron a 37 °C durante 15 min. Como controles positivos, se utilizaron OMDM-2 y UCM707 a 10 μ M en cada ejecución. Los compuestos ETI-T se midieron en hasta 7 concentraciones por triplicado, de 100 pM - 100 μ M. Después de la preincubación, se añadió una mezcla de [etanolamina-1-³H]-AEA 0,5 nM, (60 Ci/mmol) y 99,5 nM de AEA fría (final 100 nM), y se incubaron las muestras a 37 °C durante otros 15 min. La reacción se detuvo mediante filtración rápida sobre filtros UniFilter-96 GF/C (PerkinElmer) empapados previamente con PBS BSA al 0,25 %. Las células se lavaron tres veces con 100 μ l de tampón PBS enfriado en hielo que contenía BSA sin ácidos grasos al 1 %. Después del secado, se añadieron a los pocillos 45 μ l de cóctel de centelleo MicroScint 20 (PerkinElmer, Waltham, MA, EE.UU.) y se selló la placa. La radioactividad se midió mediante conteo de centelleo líquido en un PerkinElmer Wallac Trilux MicroBeta 1450 durante 2 min. La unión no específica de [³H]AEA (100 nM) a los viales de vidrio nunca fue superior al 10 %. Los valores de CI_{50} se calcularon mediante GraphPad® mediante regresión no lineal utilizando la función incorporada de log(inhibidor) frente a pendiente de variable dependiente (cuatro parámetros).

Actividad de FAAH

La hidrólisis de [³H]-AEA por FAAH se determinó como se describe anteriormente en homogeneizados celulares de células U937 (0,18 mg de proteína) (Omeir *et al.*, 1999, Biochem Biophys Res Commun, 264, 316-20; Mor *et al.*, 2004,

J Med Chem, 47, 4998-5008). Las cantidades de proteína de los homogeneizados celulares correspondieron a $0,5 \times 10^6$ células (U937), para asegurar la mejor comparabilidad posible de los valores de CI_{50} utilizados para los ensayos de captación celular de AEA. Se utilizó URB597 como control positivo. La cuantificación de proteínas se realizó utilizando un ensayo de BCA (Thermo Scientific). La actividad enzimática se evaluó mediante la adición de vehículo o de compuestos en 10 μ l de DMSO a 490 μ l de homogeneizado en Tris HCl 10 mM, EDTA 1 mM, BSA sin de ácidos grasos al 0,1 % (p/v), pH = 8 e incubación durante 15 min a 37 °C. Después, se añadió una mezcla de AEA más [etanolamina-1 - 3 H]-AEA (0,5 nM) a 100 nM final a los homogeneizados y se incubó durante 15 min a 37 °C. La reacción se detuvo mediante la adición de 1 ml de $CHCl_3$:MeOH (1:1) enfriado en hielo seguido de agitación vortical vigorosa. La separación de fases se logró mediante centrifugación a $10.000 \times g$ a 4 °C durante 10 min. Se midió la radioactividad de la fase acuosa separada (fase superior) que contenía [3 H-etanolamina] o [3 H-glicerol] mediante conteo de centelleo líquido en un analizador de centelleo líquido Tri-Carb 2100 TR después de la adición de 3,5 ml de cóctel de centelleo Ultima Gold (PerkinElmer Life Sciences). Los resultados se expresan como hidrólisis del sustrato con tritio en porcentaje del control tratado con vehículo. Los valores de CI_{50} se calcularon mediante GraphPad®. Los datos se presentan como medias de $n = 3$ experimentos independientes realizados por triplicado.

Preparación de membranas

Se cultivaron células CHO-K1 transfectadas de forma estable que expresan receptores hCB_1 o hCB_2 (Gertsch *et al.*, 2008, Proc Natl Acad Sci 105, 9099-104) en matraces T150 cm^2 hasta un 90 % de confluencia. El medio se retiró y las células se lavaron dos veces con PBS, a 37 °C. Se añadieron 10 ml de PBS y las células se rasparon y se transfirieron a un tubo Falcon después de la homogeneización mediante un Polytron PT1300D durante 5 min a 30 krpm. A continuación, el homogeneizado se centrifugó ($1400 \times g$, 5 min) para eliminar los residuos. El sobrenadante se sometió a ultracentrifugación ($64000 \times g$, 45 min, 4 °C) para separar la fracción citosólica de la de membranas. Se eliminó el sobrenadante y el sedimento se resuspendió en PBS mediante tratamiento con ultrasonidos. La cantidad de proteína se determinó mediante el ensayo de BCA (Thermo Scientific) y se almacenaron alícuotas de 500 μ l a -80 °C hasta su uso.

Unión de radioligando al receptor de CB

Las propiedades de unión de los compuestos ETI-T a los receptores hCB_1 o hCB_2 se realizaron como se informó anteriormente en un ensayo de desplazamiento de [3 H]-CP55,940 (Gertsch *et al.*, 2008, Proc Natl Acad Sci 105, 9099-104). WIN 55,212-2 se utilizó como control positivo. En resumen, se descongelaron en hielo 20 μ g de proteína de preparaciones de membranas con hCB_1 o hCB_2 de CHO-K1 y se resuspendieron en un volumen final de 500 μ l de tampón de unión (Tris-HCl 50 mM, EDTA 2,5 mM, $MgCl_2$ 5 mM, BSA sin ácidos grasos al 0,5 %, pH 7,4) en viales de vidrio silanizado. Se añadió [3 H]-CP55,940 (168 Ci/mmol) (PerkinElmer, Waltham, MA, EE. UU.) hasta una concentración final de 0,5 nM seguido de la adición de competidores o vehículo en 5 μ l de DMSO. La unión de la membrana se equilibró durante 2 h a temperatura ambiente (25 °C). Las muestras se filtraron a través de una placa UniFilter®-96 GF/B (PerkinElmer) empapada previamente en polietilenimina al 0,1 % y se lavaron doce veces con 167 μ l de tampón de ensayo enfriado en hielo. La placa se secó, se selló el fondo y se añadieron 45 μ l de cóctel de centelleo MicroScint 20 (PerkinElmer) antes de medir en un contador de centelleo líquido PerkinElmer 1450 Microbeta TRILUX. La unión inespecífica se determinó mediante WIN 55,212-2, 10 μ M y se restó de todos los valores. Se expresan los valores de CI_{50} .

Prueba de tétrada *in vivo* en ratones BALB/c

En ratones, las sustancias cannabimiméticas inducen un perfil característico de efectos conductuales (tétrada) que incluyen la supresión de la locomoción, la antinocicepción, la hipotermia y la catalepsia (Martin *et al.*, 1991, Pharmacol Biochem Behav, 40, 471-8; Wiley, 2003, Eur J Pharmacol, 471, 185-93; Howlett *et al.*, 2002, Pharmacol Rev, 54, 161-202). Se alojaron ratones macho BALB/c (8 semanas de edad, 20-25 g de peso corporal) en condiciones ambientales convencionales ($n=5$ por jaula) a 22 - 24 °C en un ciclo de luz-oscuridad de 12 h a 12 h, y se les suministró alimento y a demanda. Los compuestos ETI-T se disolvieron en DMSO puro y se administraron por vía intraperitoneal (i.p.) a dosis de 5,0 mg/kg en 20 μ l de vehículo 60 min antes de la evaluación de los efectos conductuales. La serie de pruebas de la tétrada se llevó a cabo de la siguiente manera: La temperatura rectal se determinó utilizando un termómetro Physitemp (Physitemp Instruments Inc., Clifton, Nueva Jersey) con una sonda termopar a 1-2 cm en el recto. La temperatura se midió 10 min antes de la administración del compuesto y 1 h posinyección. Los cambios en la temperatura rectal se expresaron como la diferencia entre las temperaturas basales y posinyección. La catalepsia se determinó utilizando la prueba de la barra en la que los ratones se colocaron en una barra orientada en paralelo y aproximadamente a 4-5 cm del suelo. Se puntuó durante 40 s la duración del tiempo que un ratón permaneció inmóvil (excepto la respiración) con sus patas delanteras sobre la barra. La hipomovilidad se determinó utilizando la prueba de rendimiento RotaRod basada en una varilla giratoria con actividad motora forzada que se aplica al ratón. La duración máxima de esta prueba fue de aproximadamente 120 s a una velocidad de 4 rpm. La analgesia se determinó mediante la prueba de la placa caliente. Los ratones se colocaron en una placa calentada (54-56 °C) en un cilindro de plexiglás durante un máximo de 2 min. Se midió el tiempo hasta que el ratón mostró la respuesta de flexión específica o refleja antialgésica y se retiró inmediatamente al ratón. Todos los experimentos se repitieron de forma independiente en días distintos. Los animales se manipularon de acuerdo con las pautas de uso y cuidado de animales de experimentación (Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 publicada por SAGARPA en el Diario Oficial del Gobierno Mexicano,

2001), lo cual está en conformidad con el Código de Ética de la Directiva 2010/63/UE.

Modelo de endotoxemia de ratón

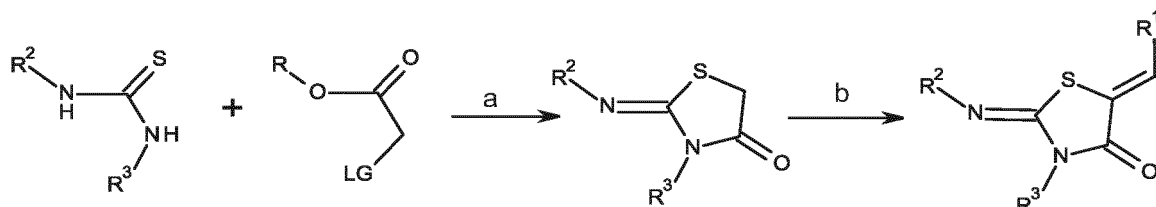
- 5 Se inyectaron ratones macho BALB/c i.p. con compuestos de prueba (5 mg/kg) o vehículo (DMSO, 20 µl) 30 min antes de la administración de LPS (250 µg/100 g de peso corporal) en 50 µl de solución salina. Las administraciones se realizaron entre las 9 y las 10 de la mañana. 30 min antes de la escarificación, se inyectaron 20 unidades (200 µl) de Inhepar® por vía subcutánea. 1 h después de la administración de LPS, todos los animales se anestesiaron con éter y se sacrificaron mediante punción intracardiaca. El cerebro se extrajo inmediatamente en hielo y se reservó en nitrógeno líquido. El DMSO mostró una estimulación insignificante de citocinas. Las concentraciones de las citocinas en el cerebro y el plasma se midieron utilizando el ensayo de citocinas Luminex MagPix (BioRad) disponible en el mercado, específico para ratones, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La adquisición de la señal fluorescente se logró mediante un generador de imágenes de dispositivo acoplado a cargas (CCD, forma siglada de *charged-coupled device*). La concentración de los analitos se determinó mediante MAGPIX xPONENT. Los ensayos se ejecutaron por triplicado y las concentraciones se expresaron en pg/ml basándose en una curva patrón.

Análisis estadístico

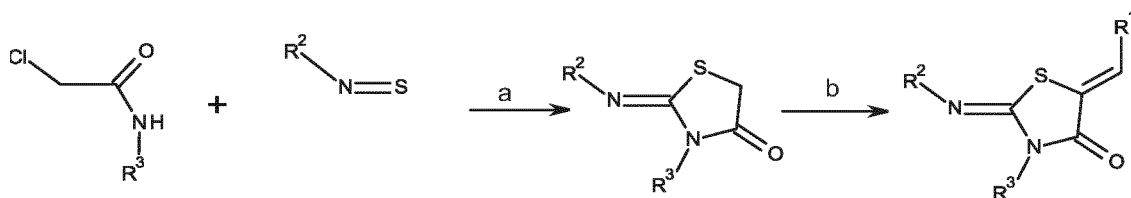
- Los análisis estadísticos y los valores de CI_{50} se determinaron utilizando GraphPad® Prism 5.0 (GraphPad® Software, San Diego, CA, EE. UU.). Las curvas de inhibición se obtuvieron mediante regresión no lineal utilizando la función incorporada de log(inhibidor) frente a pendiente de variable dependiente (cuatro parámetros). Los resultados se calcularon como % del control de vehículo de la fracción correspondiente (células, fase acuosa) si no se menciona más. Los resultados *in vivo* se muestran en valores absolutos y se analizaron mediante un ANOVA de una vía después de una prueba de comparación múltiple de Tukey o una prueba t de Student. Si no se indica más, los resultados se compararon frente al vehículo (CTRL). *** $P < 0,001$, ** $P < 0,01$, * $P < 0,05$, ns = no significativo $P > 0,05$.

Síntesis general

- Los compuestos de la invención se pueden producir de acuerdo con una de las rutas representadas en el esquema 1 o esquema 2. Los materiales de partida se pueden adquirir o producir de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía.



- Esquema 1: a) disolvente, opcional una base; b) $R^1-CH=O$, piperidina, EtOH, 18 h o 2 eq. de NaOH, AcOH, 60 - 110 °C, 3-24 h (de manera análoga a *J.Med.Chem.*; **2010**; 53 (10), 4198 *J.Med.Chem.*; **2008**; 51, 1242), con R siendo H, metilo o etilo y LG siendo un grupo saliente tal como Cl o Br.



- Esquema 2: a) disolvente, base; b) $R^1-CH=O$, piperidina, EtOH, 18 h o 2 eq. NaOH, AcOH, 60 - 110 °C, 3-24 h (de manera análoga a *J.Med.Chem.*; **2010**; 53 (10), 4198 o *J.Med.Chem.*; **2008**; 51, 1242).

Evaluación:

Tabla 1 - Inhibición de la captación de AEA de compuestos ETI-T

Compuesto	CI_{50} de la inhibición de la captación de AEA (µM)	Compuesto	CI_{50} de la inhibición de la captación de AEA (µM)
1	0,068	13	0,510
2	0,074	14	0,542
3*	0,138	15	0,553

(continuación)

Compuesto	CI50 de la inhibición de la captación de AEA (μM)	Compuesto	CI50 de la inhibición de la captación de AEA (μM)
4	0,145	16	0,571
5	0,148	17	0,594
6	0,225	18	0,597
7	0,266	19	0,602
8	0,268	20	0,661
9	0,334	21	0,798
10	0,355	22	0,899
11	0,434	23	0,990
12	0,484		
UCM707	1,9	OMDM-2	3,9

* El compuesto 3 no entra dentro del alcance de la protección.

Además de su nuevo armazón químico, los inhibidores de la captación de AEA ETI-T muestran una potencia más alta en la inhibición de la captación de AEA que los inhibidores de referencia actuales UCM707 y OMDM-2 (Tabla 1). Simultáneamente, la captación de AEA de ETI-T muestra una selectividad más alta que UCM707 u OMDM-2 sobre FAAH, que es la principal inespecificidad que debe tenerse en cuenta durante la inhibición de la captación de AEA (Tab. 2) (Fowler *et al.*, 2004, Eur J Pharmacol, 492,1-11). El Compuesto 2 (ETIT-255, véanse las Figuras) muestra una evidente selectividad para la inhibición de la captación de AEA sobre la inhibición de FAAH de ~ 760 veces, mientras que UCM707 u OMDM-2 muestran solo una selectividad de 4 a 6 veces.

Tabla 2 - Efecto insignificante de los compuestos selectivos ETI-T sobre la inhibición de FAAH

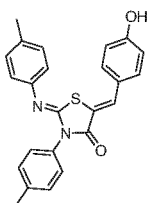
Compuesto	CI50 de la inhibición de FAAH (μM)	Compuesto	CI50 de la inhibición de FAAH (μM)
2	56,2	16	> 100
12	> 100	23	60,3
UCM707	8,3	OMDM-2	23,4

Tabla 3 Efecto de los compuestos selectivos ETI-T sobre la unión al receptor CB1

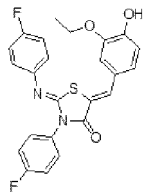
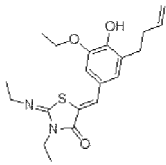
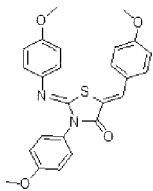
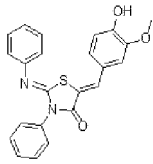
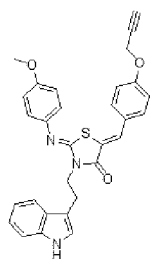
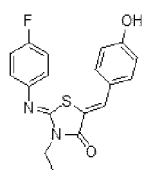
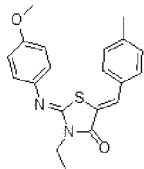
Compuesto	Unión al receptor CB1 % de unión a 10 μM	Compuesto	Unión al receptor CB1 % de unión a 10 μM
2	33	16	15
12	35	23	24

Actuando exclusivamente como agonistas indirectos del receptor CB1, los compuestos ETI-T no se unen al receptor CB1. Como muestra la Tab. 3, no hay ninguna interacción relevante con el receptor CB1 para los compuestos ETI-T, lo que confirma su alta selectividad para la inhibición de la captación de AEA. Por razones de comparación, los valores de K_i de las sustancias de referencia UCM707 y OMDM-2 son $K_i > 1 \mu\text{M}$ y $K_i = 5,1 \mu\text{M}$, respectivamente (Ortar *et al.*, 2003, Biochem Pharmacol, 65,1473-81 y Lopez-Rodriguez *et al.*, 2001, J Med Chem, 44:4505-8).

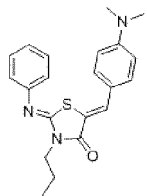
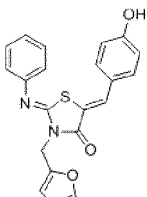
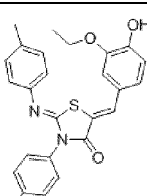
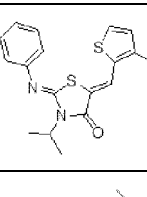
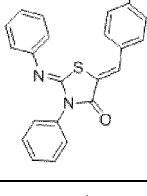
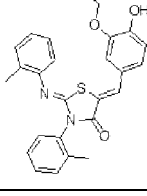
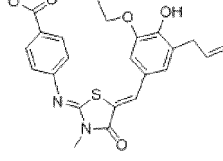
En la Tabla 4 a continuación se muestran resultados adicionales:

Compuesto ETI-T	CI50 de la captación de AEA (μM)	CI50 de la inhibición de FAAH (μM)	Unión al receptor CB1 (% a 10 μM)
351 	0,068		33

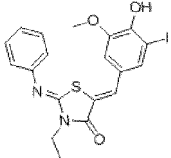
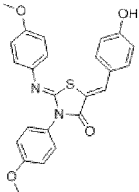
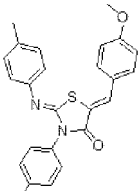
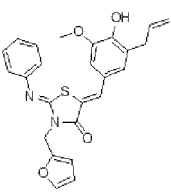
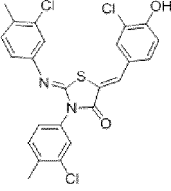
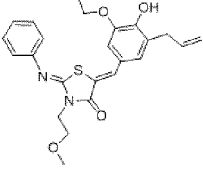
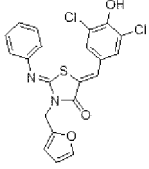
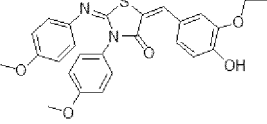
(continuación)

Compuesto ETI-T	CI50 de la captación de AEA (μM)	CI50 de la inhibición de FAAH (μM)	Unión al receptor CB1 (% a 10 μM)
255 	0,074	56,2	33
424 	0,145		
174 	0,148	20,4	37
348 	0,225	26,915	64
365 	0,266		
413 	0,268		
874 	0,334		

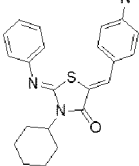
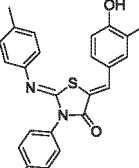
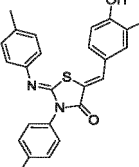
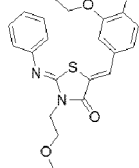
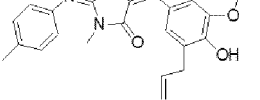
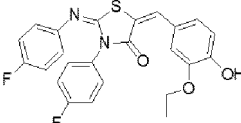
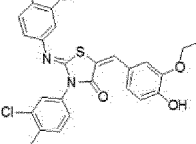
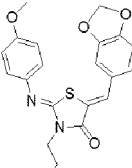
(continuación)

Compuesto ETI-T		CI50 de la captación de AEA (μM)	CI50 de la inhibición de FAAH (μM)	Unión al receptor CB1 (% a 10 μM)
395		0,355	1,05	29
193		0,434		
340		0,484		35
643		0,510		
339		0,542		
357		0,553		
390		0,571		15

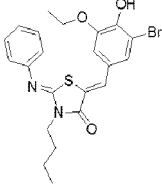
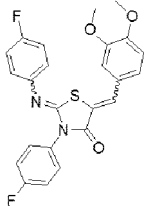
(continuación)

Compuesto ETI-T	CI50 de la captación de AEA (μM)	CI50 de la inhibición de FAAH (μM)	Unión al receptor CB1 (% a 10 μM)
396		0,594	
347		0,597	
356		0,602	
198		0,661	
263		0,798	58,9
378		0,899	> 100
209		0,990	60,3
445		1,050	

(continuación)

Compuesto ETI-T	CI50 de la captación de AEA (μM)	CI50 de la inhibición de FAAH (μM)	Unión al receptor CB1 (% a 10 μM)
385 	1,083	0,985	40
444 	1,147		
008 Jspg 	1,250	5,37	
410 	1,300		
399 	1,325		41
438 	1,350		
435 	1,427		
426 	1,459		60

(continuación)

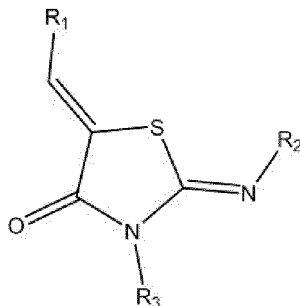
Compuesto ETI-T		CI50 de la captación de AEA (μM)	CI50 de la inhibición de FAAH (μM)	Unión al receptor CB1 (% a 10 μM)
401		1,577		42
343		1,590		

Son realizaciones particulares de la invención los compuestos que se muestran en las tablas 1 a 4.

- 5 Al inhibir la captación de AEA, el ECS se puede modular de una manera exclusiva, dando lugar a diversas acciones farmacológicas como la analgesia, efectos antiinflamatorios y del SNC ejemplificados por el efecto tétroda (Nicolussi y Gertsch, 2015, Vitam Horm. 98:441-85.). Los efectos moduladores del ECS de los inhibidores ETI-T se ejemplifican por sus efectos analgésicos (Fig. 3) y antiinflamatorios (Fig. 4). La tétroda ejemplifica la acción cannabimimética global (Fig. 3).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende la siguiente fórmula general (1) para su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos y de inflamación:



(fórmula 1)

en donde

R¹ se selecciona de

- un alquilo sustituido o sin sustituir, en particular un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un alcoxi sustituido o sin sustituir, en particular un alcoxi C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un alquenilo sustituido o sin sustituir, en particular un alquenilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un alquinilo sustituido o sin sustituir, en particular un alquinilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en particular un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- un arilo sustituido o sin sustituir, en particular un arilo C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- un heterociclo saturado sustituido o sin sustituir, en particular un heterociclo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, o
- un heteroarilo sustituido o sin sustituir, en particular un heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido o sin sustituir, y

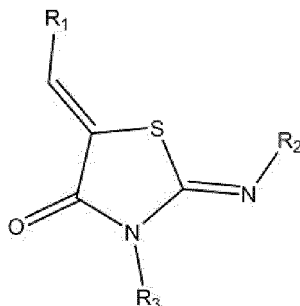
R² se selecciona de

- un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en particular un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- un arilo sustituido o sin sustituir, en particular un arilo C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- un heterociclo saturado sustituido o sin sustituir, en particular un heterociclo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, o
- un heteroarilo sustituido o sin sustituir, en particular un heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido o sin sustituir, y

R³ se selecciona de

- un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en particular un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, en particular ciclohexano.

2. Un compuesto que comprende la siguiente fórmula general (1) para su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos y de inflamación:



(fórmula 1)

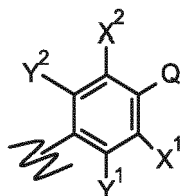
en donde

cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre sí de

- un alquilo sustituido o sin sustituir, en particular un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un alcoxi sustituido o sin sustituir, en particular un alcoxi C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un alquenilo sustituido o sin sustituir, en particular un alquenilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,

- un alquínulo sustituido o sin sustituir, en particular un alquínulo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir,
- un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en particular un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- un arilo sustituido o sin sustituir, en particular un arilo C₆-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- un heterociclo saturado sustituido o sin sustituir, en particular un heterociclo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir, o
- un heteroarilo sustituido o sin sustituir, en particular un heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido o sin sustituir, en donde

R¹ comprende la fórmula general 3



(fórmula 3)

con Q siendo

- F, Cl, Br, I, o
- -R^b, con -R^b siendo H, o
- -R^b, con -R^b siendo un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o un alquínulo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquínulo C₂-C₄, u
- -OR^b, con -R^b siendo H y

con al menos uno de X¹ o X² seleccionándose de

- -R^c con cada R^c seleccionándose independientemente entre sí de un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o un alquínulo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquínulo C₂-C₄, en particular un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, u
- -OR^c con cada R^c seleccionándose independientemente entre sí de un alquilo C₃-C₄ sin sustituir, en particular un alquilo C₃, un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o un alquínulo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquínulo C₂-C₄, en particular un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o
- F, Br, I, -en donde

el otro de X¹ o X² se selecciona de

- F, Cl, Br, I, -R^c u -OR^c o -NR^c₂, y con cada R^c seleccionándose independientemente entre sí de
- H,
- un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄,
- un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o
- un alquínulo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquínulo C₂-C₄, y

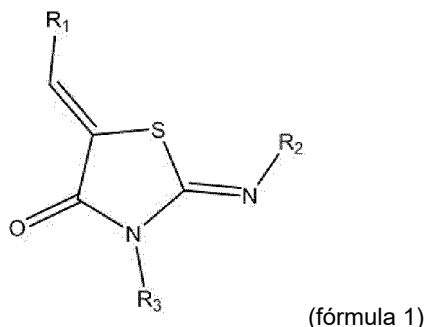
con Y¹ e Y² seleccionándose independientemente entre sí de

- F, Cl, Br, I, -R^d u -OR^d o -NR^d₂, y con cada R^d seleccionándose independientemente entre sí de
- H,
- un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄,
- un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o
- un alquínulo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquínulo C₂-C₄, o

con al menos uno de X¹ o X² seleccionándose de F, Cl, Br, I, y el otro de X¹ o X² siendo H o F, Cl, Br, I, y con Y¹ e Y² seleccionándose independientemente entre sí de

- F, Cl, Br, I, -R^d u -OR^d o -NR^d₂, y con cada R^d seleccionándose independientemente entre sí de
- H,
- un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄,
- un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o
- un alquínulo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquínulo C₂-C₄.

3. Un compuesto que comprende la siguiente fórmula general (1) para su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos y de inflamación:



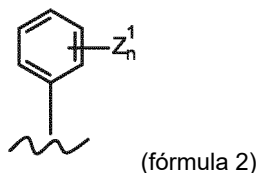
en donde

cada uno de R^1 , R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre sí de

- un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en particular un cicloalquilo C_3 - C_{10} sustituido o sin sustituir,
- un arilo sustituido o sin sustituir, en particular un arilo C_6 - C_{10} sustituido o sin sustituir,
- un heterociclo saturado sustituido o sin sustituir, en particular un heterociclo C_3 - C_{10} sustituido o sin sustituir, o
- un heteroarilo sustituido o sin sustituir, en particular un heteroarilo C_5 - C_{10} sustituido o sin sustituir.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, en donde R^1 se selecciona de un arilo sustituido o sin sustituir, en particular un arilo C_6 - C_{10} sustituido o sin sustituir.

5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^1 comprende la fórmula general 2

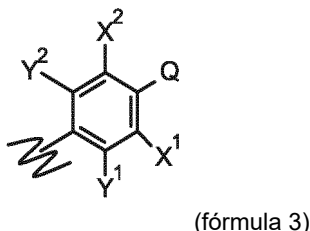


con n de Z^1_n siendo 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en particular n de Z^1_n siendo 1, 2 o 3, y con cada Z^1 , independientemente de cualquier otro Z^1 , seleccionándose de

- $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^a$, $-OR^a$ o $-NR^{a2}$, en particular de $-OR^a$, con cada R^a seleccionándose independientemente entre sí de

- H ,
- un alquilo C_1 - C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1 - C_4 ,
- un alquenilo C_2 - C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2 - C_4 , o
- un alquinilo C_2 - C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2 - C_4 .

6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^1 comprende la fórmula general 3



con Q siendo F , Cl , Br , I , $-R^b$, $-OR^b$ o $-NR^{b2}$, y con cada R^b seleccionándose independientemente entre sí de

- H ,
- un alquilo C_1 - C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1 - C_4 ,
- un alquenilo C_2 - C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2 - C_4 , o
- un alquinilo C_2 - C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2 - C_4 , y con X^1 y X^2 seleccionándose independientemente entre sí de

- F, Cl, Br, I, -R^c u -OR^c o -NR^c₂, y con cada R^c seleccionándose independientemente entre sí de

- H,
- un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄,
- un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o
- un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄, y

con Y¹ e Y² seleccionándose independientemente entre sí de

- F, Cl, Br, I, -R^d u -OR^d o -NR^d₂, y con cada R^d seleccionándose independientemente entre sí de
- H,
- un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄,
- un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o
- un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R¹ comprende la fórmula general 3 con

- Q siendo -OR^b con R^b seleccionándose de

- H,
- un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄,
- un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o
- un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄,

- Q siendo -NR^b₂ con cada R^b seleccionándose independientemente entre sí de

- H, o
- un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R¹ comprende la fórmula general 3 con Q siendo -OR^b, con R^b seleccionándose de

- H,
- un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, o
- un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄,

en particular de H o un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R¹ comprende la fórmula general 3, con Q siendo -R^b, con R^b seleccionándose de -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)CCH₃, en particular R^b se selecciona de -OH o -OCH₃, más particularmente R^b es OH.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 6, en donde R¹ comprende la fórmula general 3 con X¹ y X² seleccionándose independientemente entre sí de

- F, Cl, Br, I o
- -R^c, con R^c seleccionándose de

- H,
- un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄,
- un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o
- un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄, u

- OR^c, con R^c seleccionándose de

- H,
- un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, o
- un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄,

en donde, en particular, X¹ y X² se seleccionan independientemente entre sí de H u -OR^c, con R^c seleccionándose de

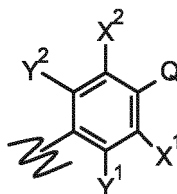
- H,
- un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄,
- un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄,
- en particular con X¹ y X² seleccionándose independientemente entre sí de H, -OCH₃ o -OCH₂CH₃.

11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R^1 comprende la fórmula general 3 con X^1 y X^2 seleccionándose independientemente entre sí de H u $-OR^c$, con R^c seleccionándose de H,

5 un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 , un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , en particular con X^1 y X^2 seleccionándose independientemente entre sí de H, $-OCH_3$ o $-OCH_2CH_3$.

12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde

10 R^1 comprende la fórmula general 3



(fórmula 3)

con Q siendo

15 - F, Cl, Br, I, o
 - R^b , con R^b siendo H, o
 - R^b con R^b siendo un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 , un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o un alquinilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 , u
 20 - $-OR^b$, con $-R^b$ siendo H, y

con al menos uno de X^1 o X^2 seleccionándose de

25 - $-R^c$ con cada R^c seleccionándose independientemente entre sí de un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 , un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o un alquinilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 , u
 30 - $-OR^c$ con cada R^c seleccionándose independientemente entre sí de un alquilo C_3-C_4 sin sustituir, en particular un alquilo C_3 , un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o un alquinilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 , en particular un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o
 - F, Br, I, , en donde

35 el otro de X^1 o X^2 se selecciona de

- F, Cl, Br, I, $-R^c$ u $-OR^c$ o $-NR^{c2}$, y con cada R^c seleccionándose independientemente entre sí de
 40 - H,
 - un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 ,
 - un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o
 - un alquinilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 , y

con Y^1 e Y^2 seleccionándose independientemente entre sí de

45 - F, Cl, Br, I, $-R^d$ u $-OR^d$ o $-NR^{d2}$, y con cada R^d seleccionándose independientemente entre sí de
 - H,
 - un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 ,
 50 - un alquenilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C_2-C_4 , o
 - un alquinilo C_2-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C_2-C_4 , o o

con al menos uno de X^1 o X^2 seleccionándose de F, Cl, Br, I, y el otro de X^1 o X^2 siendo H o F, Cl, Br, I, y con Y^1 e Y^2 seleccionándose independientemente entre sí de

55 - F, Cl, Br, I, $-R^d$ u $-OR^d$ o $-NR^{d2}$, y con cada R^d seleccionándose independientemente entre sí de
 - H,
 - un alquilo C_1-C_8 sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C_1-C_4 ,

- un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄.

13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6 o 12, en donde R¹ comprende la fórmula general 3 con Y¹ e Y² seleccionándose independientemente entre sí de

- F, Cl, Br, I, o
- R^d, con R^d seleccionándose de

- H,
- un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄,
- un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄, o
- un alquinilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquinilo C₂-C₄, u

- OR^d, con R^d seleccionándose de

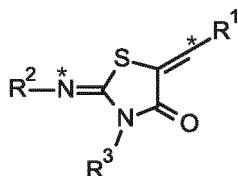
- H,
- un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, o
- un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄.

14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde R¹ comprende la fórmula general 3 con Y¹ e Y² seleccionándose independientemente entre sí de H u -OR^c, con R^c seleccionándose de

- H,
- un alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquilo C₁-C₄, o
- un alquenilo C₂-C₈ sustituido o sin sustituir, en particular alquenilo C₂-C₄,

en particular con Y¹ e Y² seleccionándose independientemente entre sí de H o -OCH₃, más particularmente H.

15. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto comprende una forma isomérica (2Z,5Z), (2Z,5E), (2E,5Z) o (2E,5E), en particular una (2Z,5Z) o (2Z,5E), más particularmente una forma isomérica (2Z,5Z), o mezclas de las formas isoméricas mencionadas anteriormente, **caracterizada por** la fórmula 1a



(fórmula 1a)

indicándose el centro del isómero mediante el asterisco (*), con R¹, R² y R³ teniendo el mismo significado definido anteriormente.

16. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto es para su uso en el tratamiento de la neuroinflamación.

Fig. 1

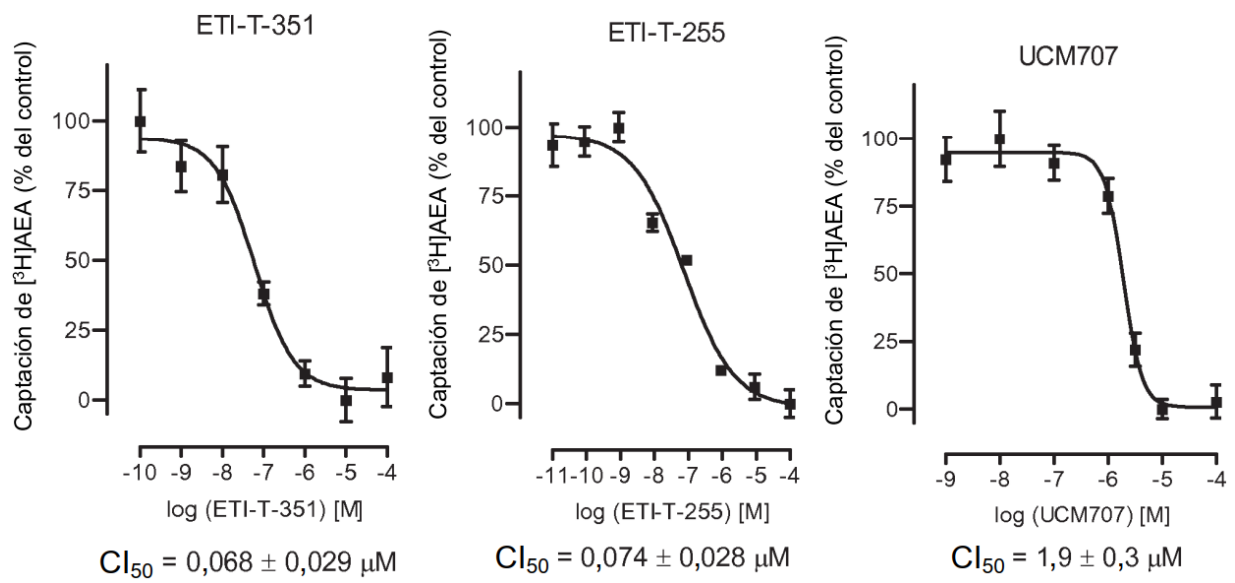


Fig. 2

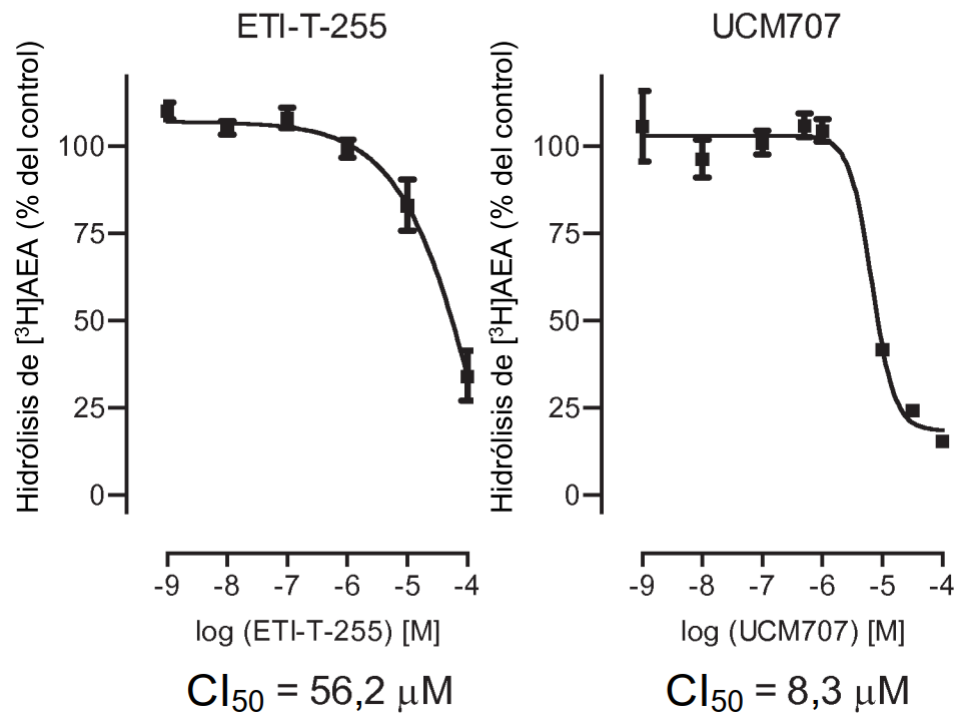


Fig. 3

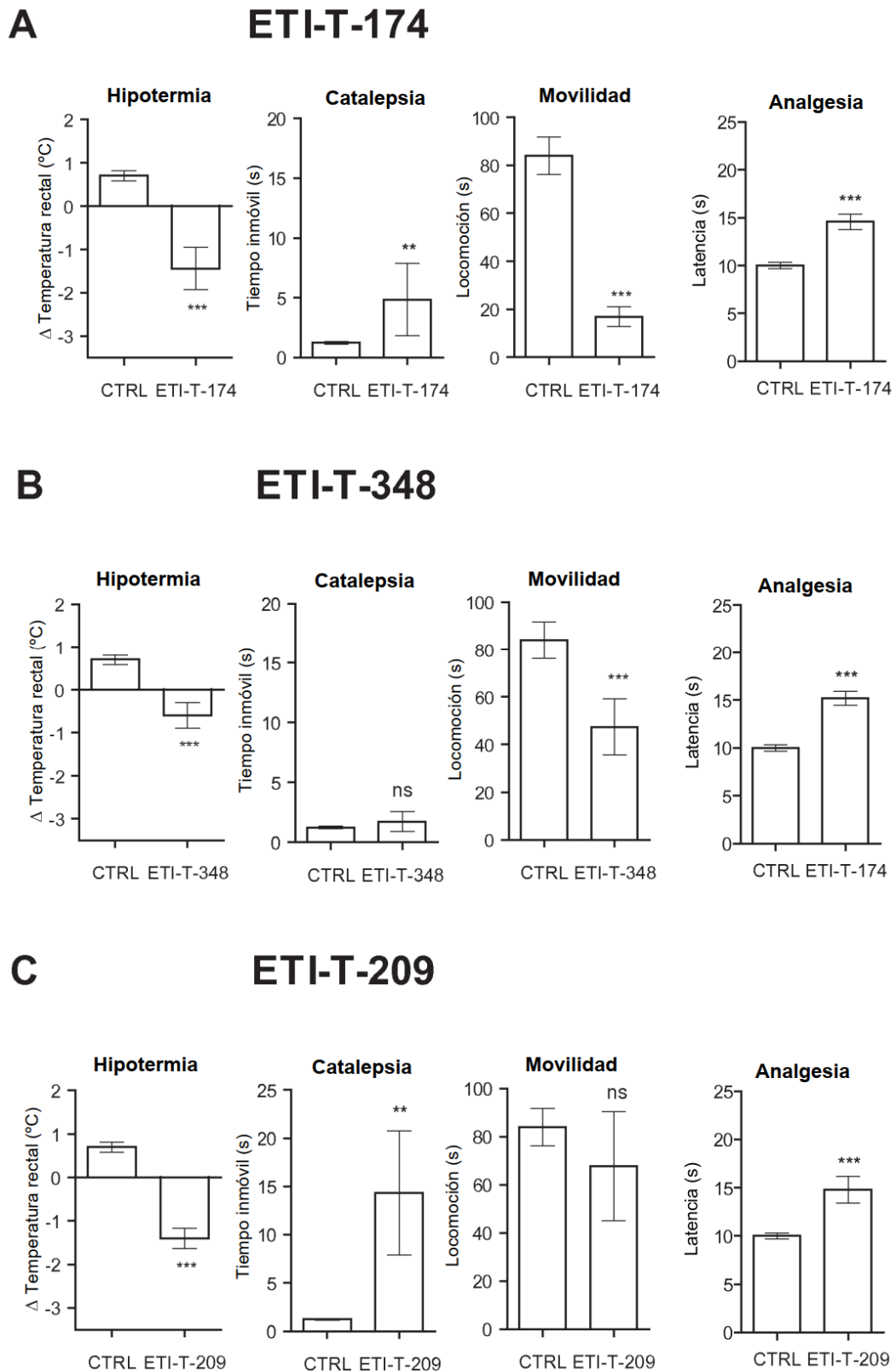


Fig. 3 (continuación)

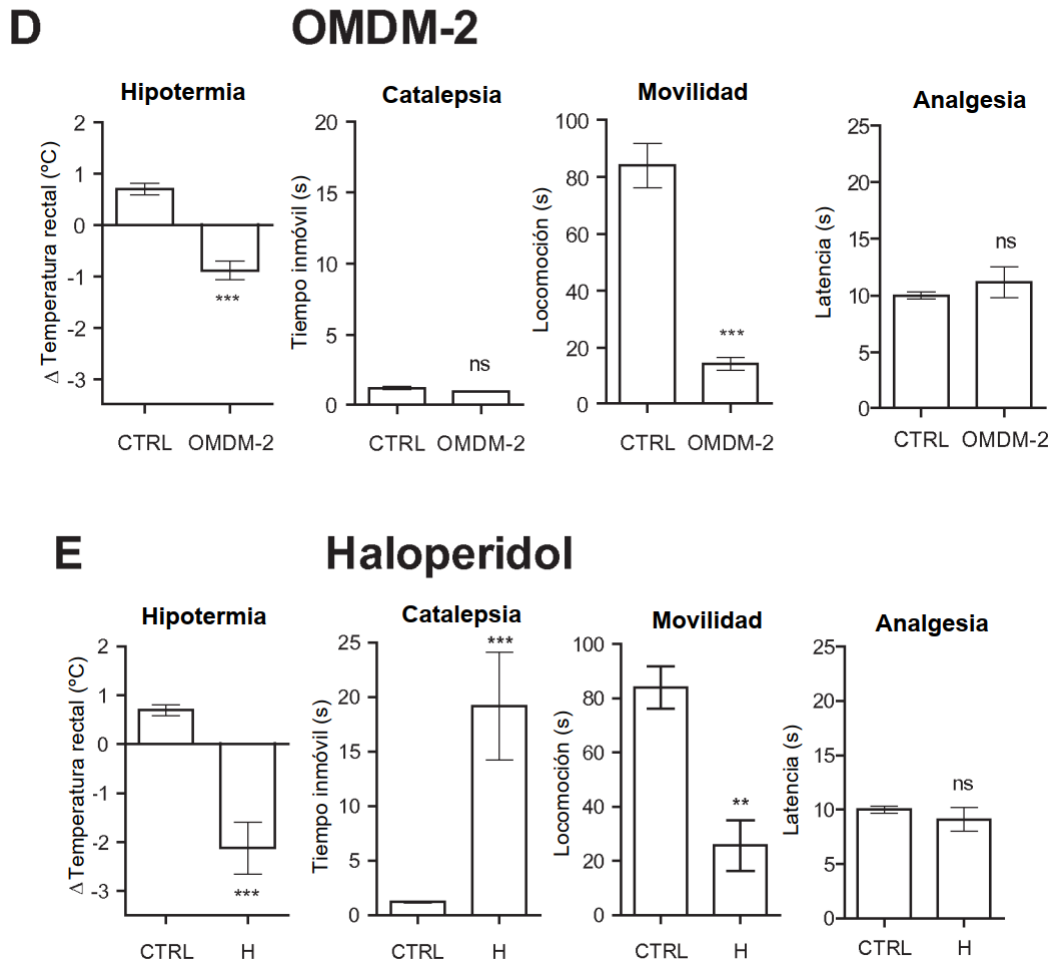


Fig. 4

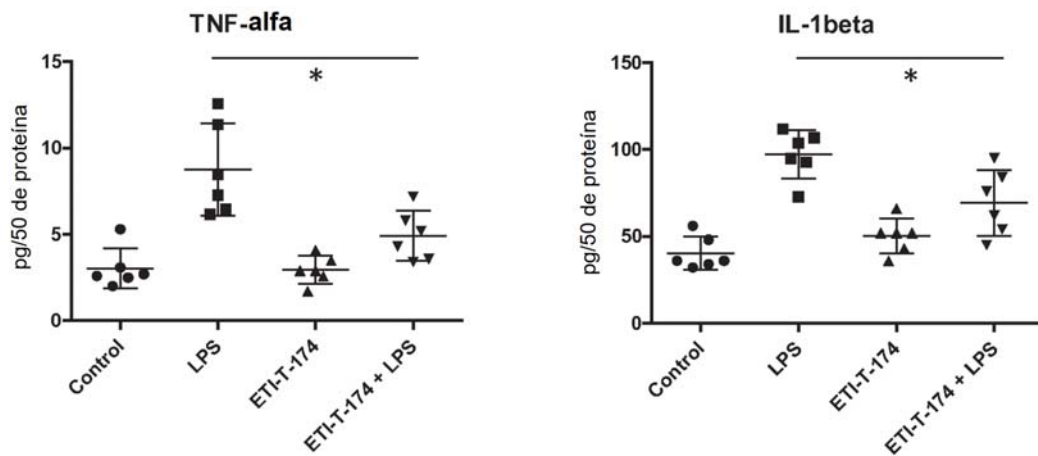


Fig. 5

