



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

[Handwritten signature]

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-67773

54. TÍTULO

DERIVADOS DE N-(1,5-DIFENIL-1H-PIRAZOL-3-IL)METIL)

SULFONAMIDA, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN

TERAPEUTICA.

A 61K 31/165

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C 07 C 303/00

71. SOLICITANTE

SANOPI - AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 138.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

Espack

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-067773-00000-0000
Fes: 2006-07-12 13:05:39 Dep. 2020 NUCREACION
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act: 411 PRESENTACION Folios: 62

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.

2

**S LICITANTE
(71)**

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia
Dirección: 174 Avenue de France,
75013 Paris, Francia

Nacionalidad o Domicilio: Paris, Francia
Lugar de Constitución: Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐
C.E. ☐

NIT ☐
Otro ☐
Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 217 92 11
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒
C.E. ☐

NIT ☐
Otro ☐
Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. BARTH Francis
5 allée des Terres Rouges
34680 Saint Georges d'orques
Francia.
2. CONGY Christian
58 allée de la Marquise
34980 Saint Gely du Fesc
Francia
3. MARTINEZ Serge
4 rue Raoul
FR- 34000 Montpellier
Francia

4. POINTEAU Philippe
4, Clos des Amandiers
FR - 34980 Saint Clement de Riviere
Francia
5. RINALDI-CARMONA Murielle
2 rue de Fontardies
FR - 34680 Saint Georges d'orques
Francia

5

**Título (54) DERIVADOS DE N-[(1,5-DIFENIL-1H-PIRAZOL-3-IL)METIL]SULFONAMIDA, SU
PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA.**

6

Clasificación Internacional (51) C07C 103/00

7

PrioridadSI ☐ NO ☒

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☒ Otro ☐ Cual _____

9

C mprobante de pago No.: 06 - 51.920 Fecha: 10 de julio de 2006

2

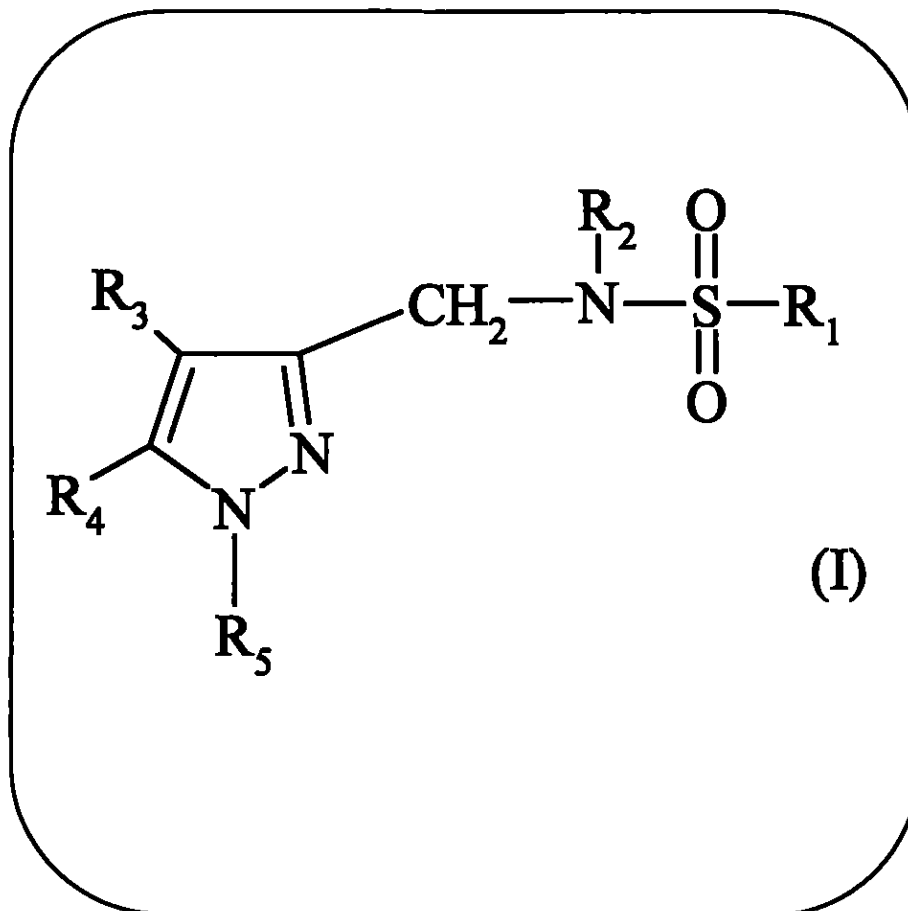
10

An xos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Resumen
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



3

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOPI-AVENTIS

domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**

F-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent

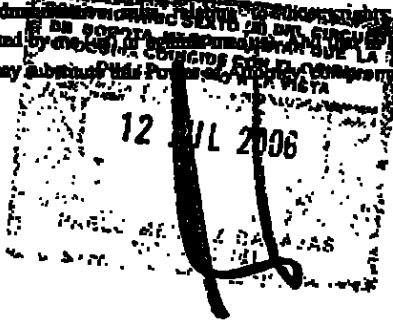
application No. 05,057,645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombro a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4° N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todas las asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados fallare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (confiaremos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (autorizaremos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4° N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at each time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative actions and suits in the above matters that I (we) may submit to the Courts, Conciliators, arbiters, conciliators, admit



promueven. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiales.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy: Given and signed this
en/ia
por/oy
Firma
Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessous.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par M. KORNIG
3. - agissant en qualité de NOTAIRE
4. - est revêtu du sceau de la France

ATTESTE

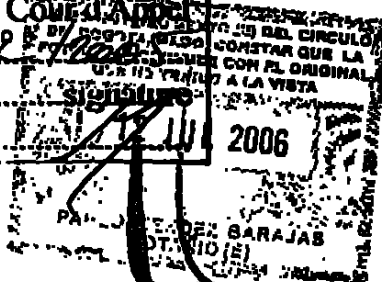
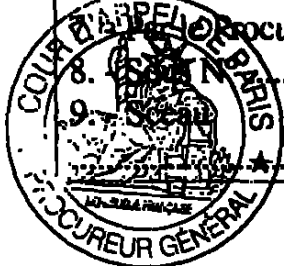
5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

8. - Procureur Général près la Cour d'Appel

9. - Sceau

Le signature

2006



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

K. L. ASSOCIÉS

Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris

Le 20/06/05

Le Notaire
(signature - cachet)



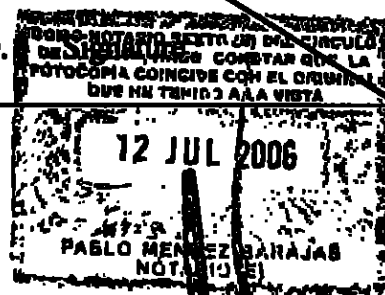
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
2. Le présent acte public
3. a été signé par
4. agissant en qualité de
est revêtu du sceau/cachet de/du

5. à
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :

Attesté 6. le

10.

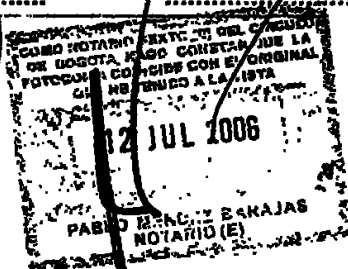
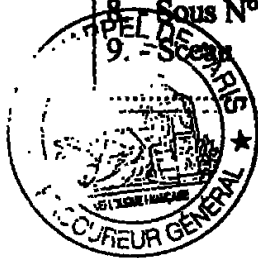


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *M^r KORNIG*
3. - agissant en qualité de *Notaire*
4. - est revêtu du sceau de *son ETUDE*

ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**
7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel
8. - Sous N° *71903*
9. - Sceau Le. *[Signature]*



Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por SANOFI- AVENTIS, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 SIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEÑALADO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

12 JUL 2006

PABLO GONZALEZ BARAJAS
NOTARIO (S)

MARIA EUGENIA SANINT

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 3116 DEL
5 DE SEPT. 2003
del Ministerio de Justicia

(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

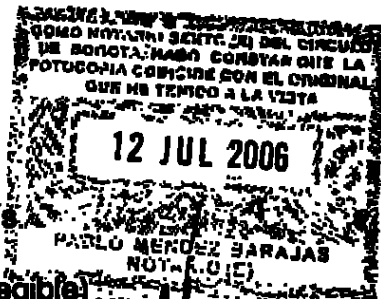
1. País: República Francesa
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París

10- Firma: (Ilegible)



ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 SIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

Maria Eugenia Sanint
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 118 DEL
J DE SE. ... 30
del Ministerio de Justicia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

ues
LISTE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243
Juan Jose
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

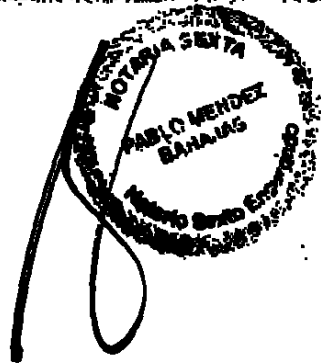
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(3) POR

Maria Eugenia Sanin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES/SON AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA 12 JUL 2005



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

12 JUL 2006

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO SEXTO

DERIVADOS DE N-[(1,5-DIFENIL-1H-PIRAZOL-3-IL)METIL]SULFONAMIDA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA.

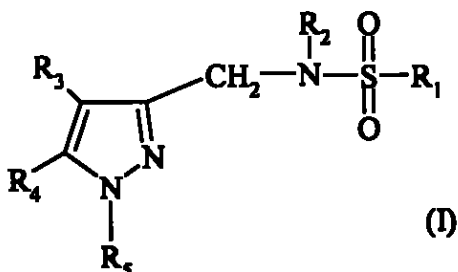
5 La presente invención tiene por objeto derivados de N-[(1,5-difenil-1H-pirazol-3-il)metil]sulfonamida, su preparación y su aplicación en terapéutica.

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

10 La solicitud de patente internacional WO2005/073 197 describe derivados de N-[1,5-difenil-4-metil-1H-pirazol-3-il)metil]sulfonamida, antagonistas de los receptores de canabinoides CB₁.

Ahora se han encontrado derivados nuevos de N-[(1,5-difenil-1H-pirazol-3-il)metil]sulfonamida sustituidos que tienen propiedades antagonistas de los receptores CB₁ de canabinoides, localizados a nivel central y/o periférico.

15 La presente invención tiene como objetivo compuestos que responden a la fórmula (I):



en la que:

25 - R₁ representa

- . alquilo(C₁-C₁₂) no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de flúor, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), fenoxi, radical trifluorometoxi, radical difluorometoxi, radical difluorometiltio, radical trifluorometiltio;
- 30 . un radical carbocíclico no aromático (C₃-C₁₂) no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre alquilo (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), átomo de flúor, hidroxilo, radical trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometiltio o difluorometiltio;
- . metilo sustituido con un radical carbocíclico no aromático (C₃-C₁₂) no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), átomo de flúor, hidroxilo, radical trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometiltio o difluorometiltio;
- 35 . un radical fenilo, bencilo, benzhidrilo, benzhidrilmétilo, en el que cada grupo fenilo está no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de

- manera independiente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, metilendioxi, ciano, nitro, grupo alquilcarbonilo(C₁-C₄) o un grupo Alk, OAlk, S(O)_nAlk o OS(O)_nAlq;
- 5 un radical fenilo sustituido con un radical heterocíclico elegido entre pirrolilo, imidazolilo, piridilo o pirazolilo, estando dicho radical heterocíclico no sustituido o sustituido una o varias veces con uno o varios sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);
- 10 un radical fenilo sustituido con fenilo o con fenoxi, en el cada grupo fenilo está no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, metilendioxi, ciano, nitro, grupo alquilcarbonilo(C₁-C₄) o un grupo Alk, OAlk, S(O)_nAlk o OS(O)_nAlq;
- un radical tienilo, furilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, piridilo, estando dicho radical no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, grupo alquilo(C₁-C₄) o grupo trifluorometilo;
- 15 tetrahidronaftalenilo o naftilo no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo (C₁-C₄), dialquil(C₁-C₄)amino o un grupo trifluorometilo;
- un 2,3-dihidrobenzofuran-ilo no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo alquilo(C₁-C₄);
- 20 indol-2-ilo o N-metilindol-2-ilo;
- R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) o un grupo alquilo(C₁-C₄)sulfonilo;
 - R₃ representa ciano, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), cianometilo, hidroximetilo, alcoxi(C₁-C₄)metilo, fluorometilo, tetrazolilmetilo, N-(metil)tetrazolilmetilo, tetrazolilo, N-(metil)tetrazolilo, un grupo CONR₆R₇, un grupo CH₂S(O)_nalquilo(C₁-C₄), un grupo COOR₈ o un grupo CH₂NR₆R₇;
- 25
- R₄ y R₅ representan cada uno independientemente fenilo no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₇) no sustituido o sustituido una o varias veces con un átomo de flúor, un grupo OAlk, S(O)_nAlk o OS(O)_nAlk;
- 30
- R₆ y R₇ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄) o R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo no sustituido o sustituido una o varias veces con un alquilo(C₁-C₄);
- 35
- R₈ representa un alquilo (C₁-C₄);
 - n representa 0, 1 o 2;
 - Alk representa un alquilo(C₁-C₄) no sustituido o sustituido una o varias veces con un átomo de flúor.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros.

Estos enantiómeros y diastereoisómeros así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

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

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

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

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

15 Por alquilo(C₁-C₄) o respectivamente alquilo(C₁-C₇) o alquilo(C₁-C₁₂), se entiende un radical alquilo lineal o ramificado de uno a cuatro átomos de carbono o, respectivamente, de uno a siete átomos de carbono o de uno a doce átomos de carbono, tal como el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo...

Par alquilo(C₁-C₄) sustituido una o varias veces con un átomo de flúor, se entiende en particular los grupos difluorometilo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo.

20 Por alcoxi (C₁-C₄) se entiende un radical alcoxi lineal o ramificado de uno a cuatro átomos de carbono o, respectivamente, de uno a cinco átomos de carbono tal como el radical metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *sec*-butoxi o *ter*-butoxi.

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

Por tetrazolilo se entiende un radical tetrazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo o tetrazol-5-ilo.

Más particularmente, la presente invención tiene como objetivo compuestos que responden a la fórmula (I):

en la que:

- 30 - R₁ representa
- . alquilo.(C₁-C₇);
 - . cicloalquilo (C₃-C₇) no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo alquilo (C₁-C₄);
 - . cicloalquil(C₃-C₇)-metilo no sustituido o sustituido una o varias veces sobre el
 - 35 carbociclo con un alquilo (C₁-C₄);
 - . fenilo no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), ciano, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo S(O)_nAlk, un grupo alquil(C₁-C₄)carbonilo, fenilo;

- .bencilo no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄); un grupo trifluorometilo;
- 5 . un radical tienilo, furilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, estando dicho radical sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, grupo alquilo(C₁-C₄) o grupo trifluorometilo;
- .naftilo no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo(C₁-C₄), dialquil(C₁-C₄)amino;
- 10 . un 2,3-dihidrobenzofuran-ilo no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo alquilo(C₁-C₄);
- R₂ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄);
 - R₃ representa ciano, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), cianometilo, hidroximetilo, alcoxi(C₁-C₄)metilo, fluorometilo, tetrazolilmetilo, N-(metil)tetrazolilmetilo, tetrazolilo, N-(metil)tetrazolilo, un grupo CONR₆R₇, un grupo CH₂S(O)_nAlk, un grupo COOR₈;
- 15
- R₄ y R₅ representan cada uno independientemente fenilo no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un alquilo(C₁-C₇), alcoxi(C₁-C₄), un grupo trifluorometilo o un grupo S(O)_nAlk;
- 20
- R₆ y R₇ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄) o R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo no sustituido o sustituido una o varias veces con un alquilo(C₁-C₄);
- 25
- R₈ representa un alquilo (C₁-C₄);
 - n representa 0, 1 o 2;
 - Alk representa un alquilo (C₁-C₄).
- Entre los compuestos de fórmula (I), según la invención, se distinguen:
- 30
- compuestos de fórmula I_A en la que R₃ es ciano;
 - compuestos de fórmula I_B en la que R₃ es hidroxilo;
 - compuestos de fórmula I_C en la que R₃ es alcoxi(C₁-C₄);
 - compuestos de fórmula I_D en la que R₃ es cianometilo;
 - compuestos de fórmula I_E en la que R₃ es hidroximetilo;
 - compuestos de fórmula I_F en la que R₃ es alcoxi(C₁-C₄)metilo;
- 35
- compuestos de fórmula I_G en la que R₃ es fluorometilo;
 - compuestos de fórmula I_H en la que R₃ es un grupo CH₂S(O)_nAlk;
 - compuestos de fórmula I_I en la que R₃ es un grupo CONR₆R₇;
 - compuestos de fórmula I_J en la que R₃ es un COOR₈;
 - compuestos de fórmula I_K en la que R₃ es un tetrazol-5-ilo;
 - compuestos de fórmula I_L en la que R₃ es un N-(metil)tetrazol-5-ilo;
 - compuestos de fórmula I_M en la que R₃ es un tetrazol-5-ilmetilo;

- compuestos de fórmula I_N en la que R_3 es un N-(metil) tetrazol-5-ilmetilo;
 - compuestos de fórmula I_O en la que R_3 es un tetrazol-1-ilmetilo o un tetrazol-2-ilmetilo;
 - compuestos de fórmula I_p en la que R_3 es un grupo $CH_2NR_6R_7$;
- 5 siendo los grupos Alk, R_6 , R_7 y R_8 tal como se han definido aquí anteriormente para (I).

Entre los compuestos de fórmula (I), objetos de la invención, se prefieren los compuestos en los que:

- R_1 representa:
 - 10 . un radical fenilo, bencilo, benzhidrido o benzhidrílmetilo, en el que cada grupo fenilo no está sustituido o está sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), metilendioxi, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, difluorometiltio, grupo $S(O)_nAlk$,
 - 15 grupo $OS(O)_nAlk$ o grupo alquilcarbonilo(C_1-C_4);
 - . un radical furilo no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un alquilo(C_1-C_4), un grupo trifluorometilo;
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil(C_1-C_4)sulfonilo;
- 20 - R_3 representa ciano, hidroxilo, alcoxi(C_1-C_4), hidroximetilo, alcoxi(C_1-C_4)metilo, un grupo $CONR_6R_7$, un grupo $COOR_8$, un tetrazol-1-ilmetilo o un tetrazol-2-ilmetilo, siendo los grupos R_6 , R_7 , R_8 tal como se han definido para (I);
- R_4 representa un 4-clorofenilo, un 4-metoxifenilo o un 4- OSO_2-Alk , donde Alk representa un alquilo(C_1-C_4) no sustituido o sustituido una o varias veces con un
 - 25 átomo de flúor;
- R_5 representa 2-clorofenilo, 2-bromofenilo o 2,4-diclorofenilo;

en el estado de base o de sal de adición de ácidos, así como en el estado de hidratos o de solvatos.

Más particularmente se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la que:

- 30 - R_1 representa un grupo 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3,6-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, bencilo, 4-trifluorometilbencilo o 2-trifluorometil-4-metilfurilo;
- R_2 representa un átomo de hidrógeno;
- R_3 representa un grupo ciano, metoxi o dimetilaminocarbonilo;
- 35 - R_4 representa 4-clorofenilo, 4-metoxi o 4-propanosulfonilo;
- R_5 representa 2,4-diclorofenilo o 2-clorofenilo;

en el estado de base o de sal de adición de ácidos, así como en el estado de hidratos o de solvatos.

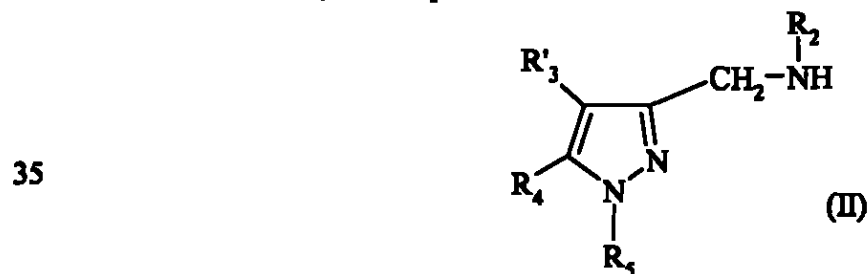
Los compuestos siguientes se prefieren muy particularmente:

- N- $\{[5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il]metil\}$ -3-cianobencenosulfonamida,

- N-{{5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]metil}-3-trifluorobencenosulfonamida,
- N-{{5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]metil}-2-trifluorometoxibencenosulfonamida,
- 5 - N-{{5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]metil}-3-metoxibencenosulfonamida,
- N-{{5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]metil}-3-clorobencenosulfonamida,
- N-{{5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2-clorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]metil}-3-fluorobencenosulfonamida,
- 10 - N-{{5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2-clorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]metil}-2-fluorobencenosulfonamida,
- N-{{5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2-clorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]metil}-2-trifluorometoxibencenosulfonamida,
- 15 - N-{{5-(4-metoxifenil)-4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]metil}-3,5-difluorobencenosulfonamida,
- N-{{5-(4-propanosulfoniloxifenil)-4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]metil}-3,5-difluorobencenosulfonamida,
- N-{{5-(4-clorofenil)-4-metoxi-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]metil}-3-clorobencenosulfonamida,
- 20 - 5-(4-clorofenil)-3-({[(3-clorofenil)sulfonil]amino}metil)-1-(2,4-diclorofenil)-*N*-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
- N-{{5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]metil}-1-fenilmetanosulfonamida,
- 25 - N-{{5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]metil}-5-metil-2-(trifluorometil)furano-3-sulfonamida;

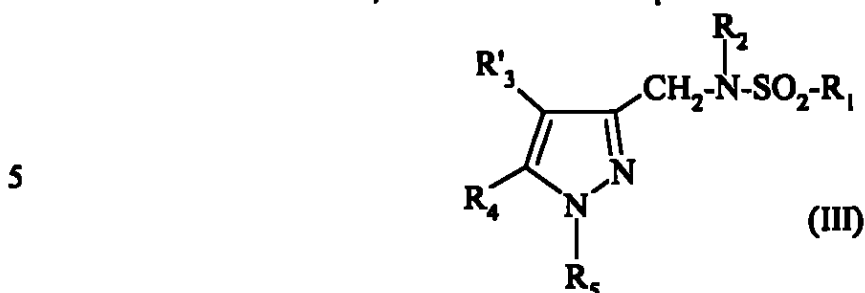
en el estado de base o de sal de adición de ácidos, así como en el estado de hidratos o de solvatos.

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



en la que R_2 , R_4 , R_5 son tal como se han definido para un compuesto de fórmula (I) y R'_3 representa R_3 o un precursor de R_3 , con un halogenuro de sulfonilo de fórmula HalSO_2R_1 , en la que R_1 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno.

Si es necesario, se transforma el compuesto obtenido de fórmula:



en la que R'₃ es R₃ o es un precursor de R₃, en un compuesto de fórmula (I).

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

Los compuestos de fórmula (I) en la que R₂ representa alquilo(C₁-C₃) también pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (I) en la que R₂ representa un átomo de hidrógeno mediante un método elegido entre los métodos conocidos por el experto en la técnica. Entre éstos se pueden citar alquilación por un halogenuro de alquilo, aminación reductora por un aldehído en medio reductor, o acilación por un cloruro de acilo, seguida de reducción.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R₂ representa un grupo alquil(C₁-C₄)sulfonilo se pueden preparar por sustitución de los compuestos de fórmula (I) en la que R₂ es un átomo de hidrógeno utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

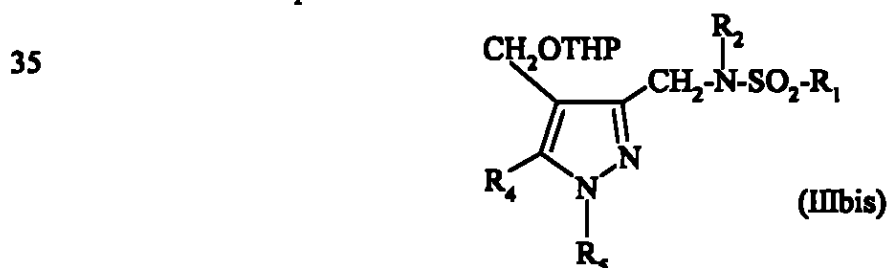
Por precursor de R₃, se entiende un grupo que se puede convertir fácilmente en un sustituyente R₃ según la invención.

25 Según el procedimiento de la presente invención, la reacción de acoplamiento de un compuesto de fórmula (II) con un halogenuro de sulfonilo se efectúa en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente, tal como diclorometano o tetrahidrofurano, y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

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

En el caso de los compuestos de fórmula (I_E), el grupo R'₃ precursor de R₃ representa un grupo (tetrahidropiranoloximetilo) -CH₂OTHP.

El compuesto de fórmula:



obtenido por el procedimiento según la presente invención se hidroliza seguidamente en medio ácido para dar un compuesto de fórmula (I_E) en la que R₃ es hidroximetilo.

Los compuestos de fórmula (I_C; R₃ = alcoxi (C₁-C₄)) permiten obtener compuestos de fórmula (I_B; R₃ = OH) por desalquilación, por ejemplo por acción de BBr₃ o HBr.

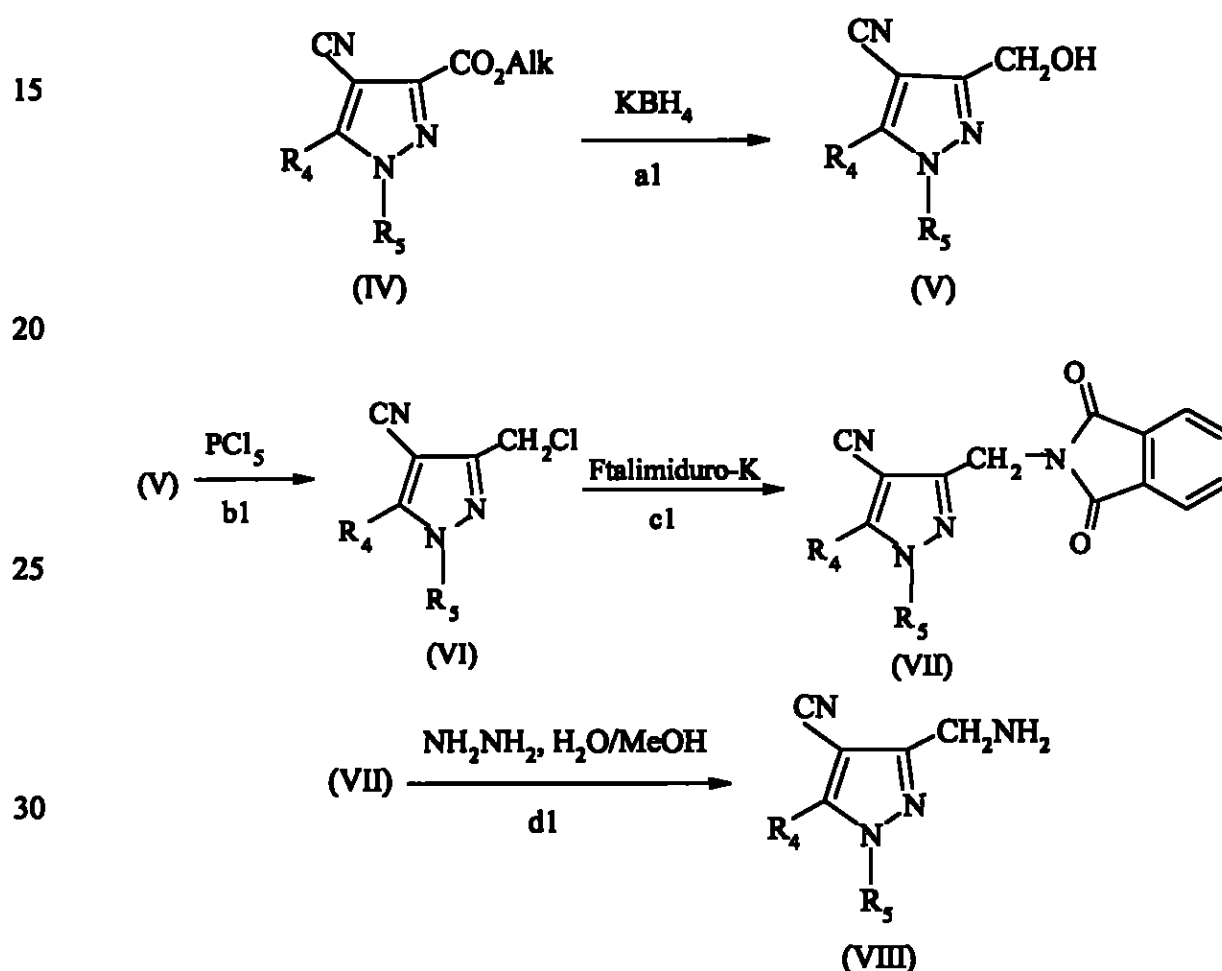
Por tratamientos apropiados, conocidos por los expertos en la técnica, se transforma el grupo hidroximetilo para obtener compuestos de fórmula (I_Y) a (I_M) en la que R₃ tiene diferentes valores.

Los compuestos de fórmula (I_K; R₃ = tetrazolilo) y (I_M; R₃ = tetrazolilmetilo) pueden prepararse igualmente a partir de los compuestos de fórmula (I_A; R₃ = CN) y (I_D; R₃ = CH₂CN).

La preparación de los intermedios de fórmula (II) se puede efectuar de diferentes maneras, según el valor del sustituyente R₃.

Cuando R₃ representa ciano, se procede según el esquema de reacción siguiente:

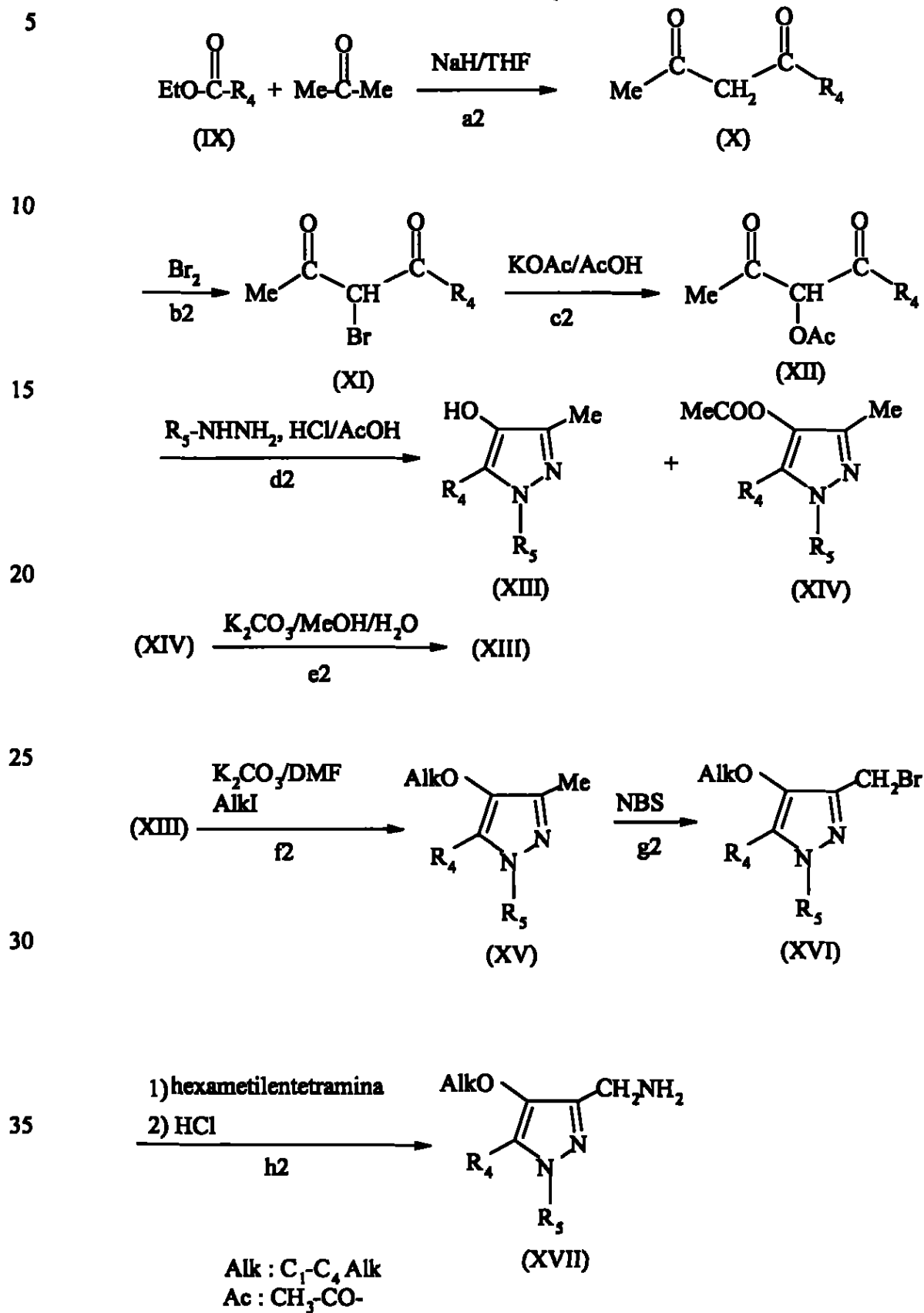
ESQUEMA 1



El compuesto de fórmula (IV) se prepara según el procedimiento descrito en la solicitud de patente WO 2005/000820. En la etapa a1, se efectúa la reducción selectiva de la función éster con KBH₄ o LiAlH₄. En la etapa b1, el compuesto de fórmula (V) se halogena, por ejemplo con PCl₅. El compuesto de fórmula (VI) así obtenido se trata a continuación con ftalimiduro de potasio y, después, en la etapa d1, se hace reaccionar con hidrato de hidrazina en un alcohol para obtener el compuesto de fórmula (VIII) que corresponde al intermedio de fórmula (II) en la que el sustituyente R₃ es ciano.

Cuando R_3 representa alcoxi(C_1-C_4), se procede según el Esquema de reacción siguiente para preparar el intermedio de fórmula (II) correspondiente.

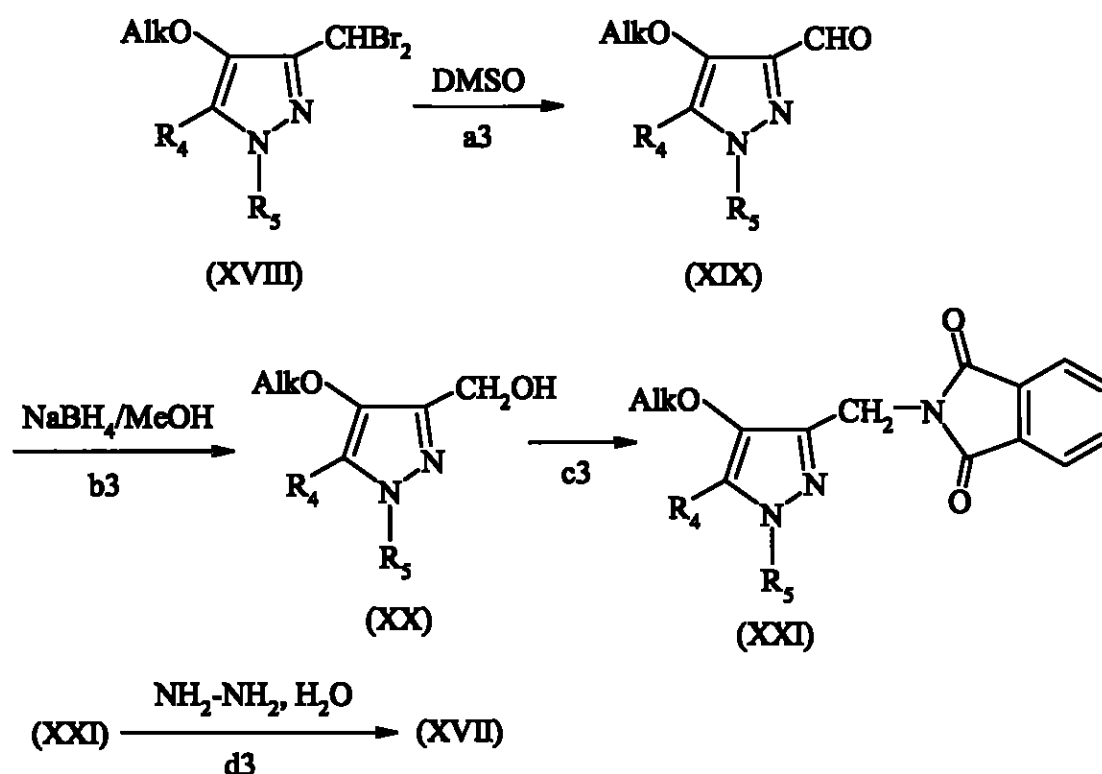
ESQUEMA 2



En la etapa a2, se prepara el derivado de arilbutano-1,3-diona (X) por acción de acetona y un hidruro tal como hidruro de sodio en THF sobre el éster R_4CO_2Et . Se obtiene el compuesto de fórmula (XI) por bromación y después se acetila en la etapa c2 para formar el compuesto de fórmula (XII). En la etapa d2, la acción del hidrocloreuro de arilhidrazina conduce a la mezcla de los compuestos de fórmula (XIII) y (XIV). El compuesto de fórmula (XIV) se hidroliza para ser transformado en el compuesto de fórmula (XIII). A continuación, se trata el compuesto de fórmula (XIII) con un halogenuro de alquilo (C_1-C_4) de fórmula $AlkI$ para formar el compuesto de fórmula (XV). En la etapa g2, se hace actuar N-bromosuccinimida (NBS) sobre el compuesto anterior para preparar el compuesto de fórmula (XVI) y después, en la etapa h2, se hace reaccionar con hexametilentetraamina para formar el compuesto de fórmula (XVII) que corresponde al intermedio de fórmula (II) en la que R_3 es alcoxi (C_1-C_4).

En la etapa g2, la bromación puede conducir igualmente a un compuesto dibromado de fórmula (XVIII). A partir de este compuesto, se puede preparar un compuesto de fórmula (XVII) procediendo según el Esquema de reacción siguiente:

ESQUEMA 3



En la etapa a3, el derivado dibromado de fórmula (XVIII) se trata con DMSO para obtener el aldehído de fórmula (XIX) y después, en la etapa b3, se reduce con un hidruro metálico, por ejemplo borohidruro de sodio o de potasio, para formar el compuesto de fórmula (XX). En la etapa c3, se realiza la adición de ftalimida en presencia de azodicarboxilato de dietilo (DEAD). El compuesto así obtenido de fórmula (XXI) se trata a continuación con hidrato de hidrazina para formar el compuesto de fórmula (XVII).

Cuando R_3 representa un grupo cianometilo, alcoxi(C₁-C₄)etilo, fluorometilo o alquil(C₁-C₄)tiometilo, los intermedios de fórmula (II) correspondientes se preparan según el Esquema de reacción siguiente.

5

10

15

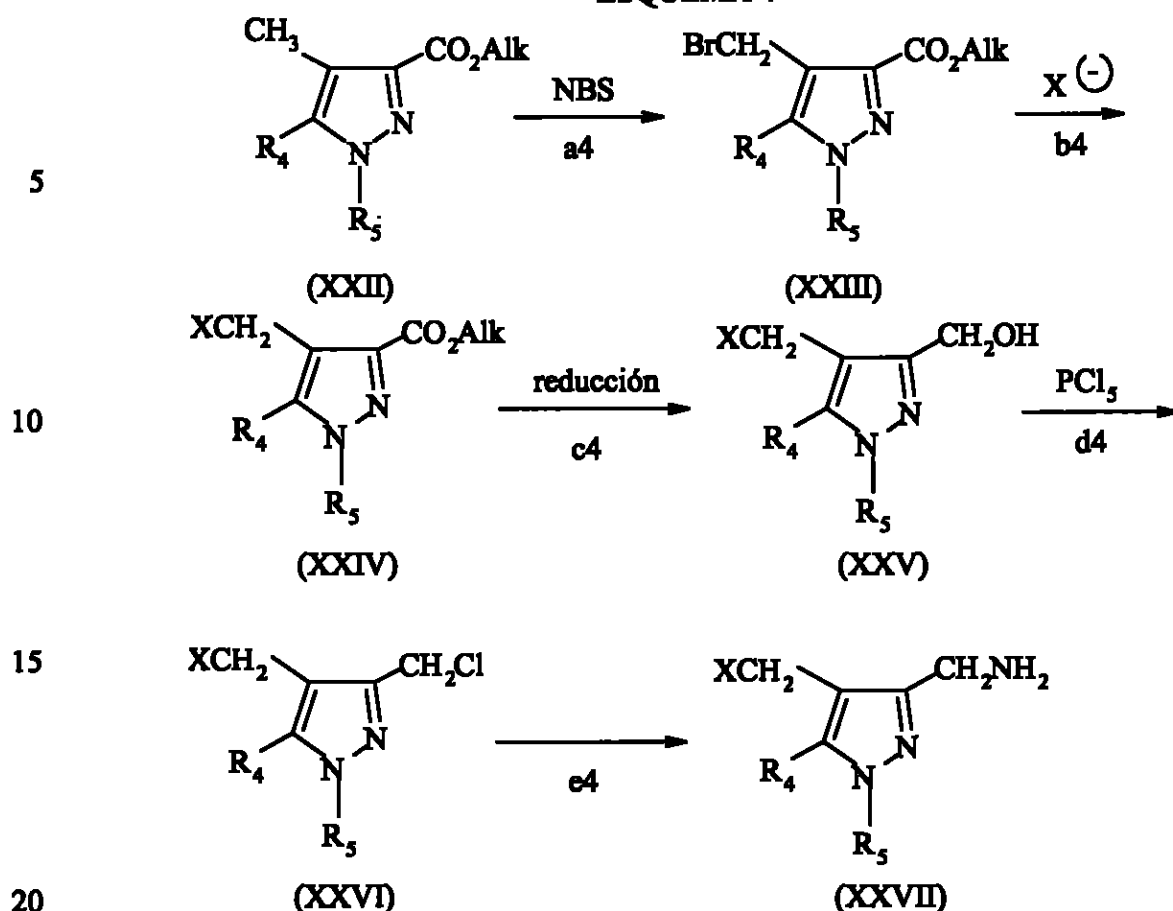
20

25

30

35

ESQUEMA 4



Los compuestos de fórmula (XXII) están descritos en la patente EP 576 357.

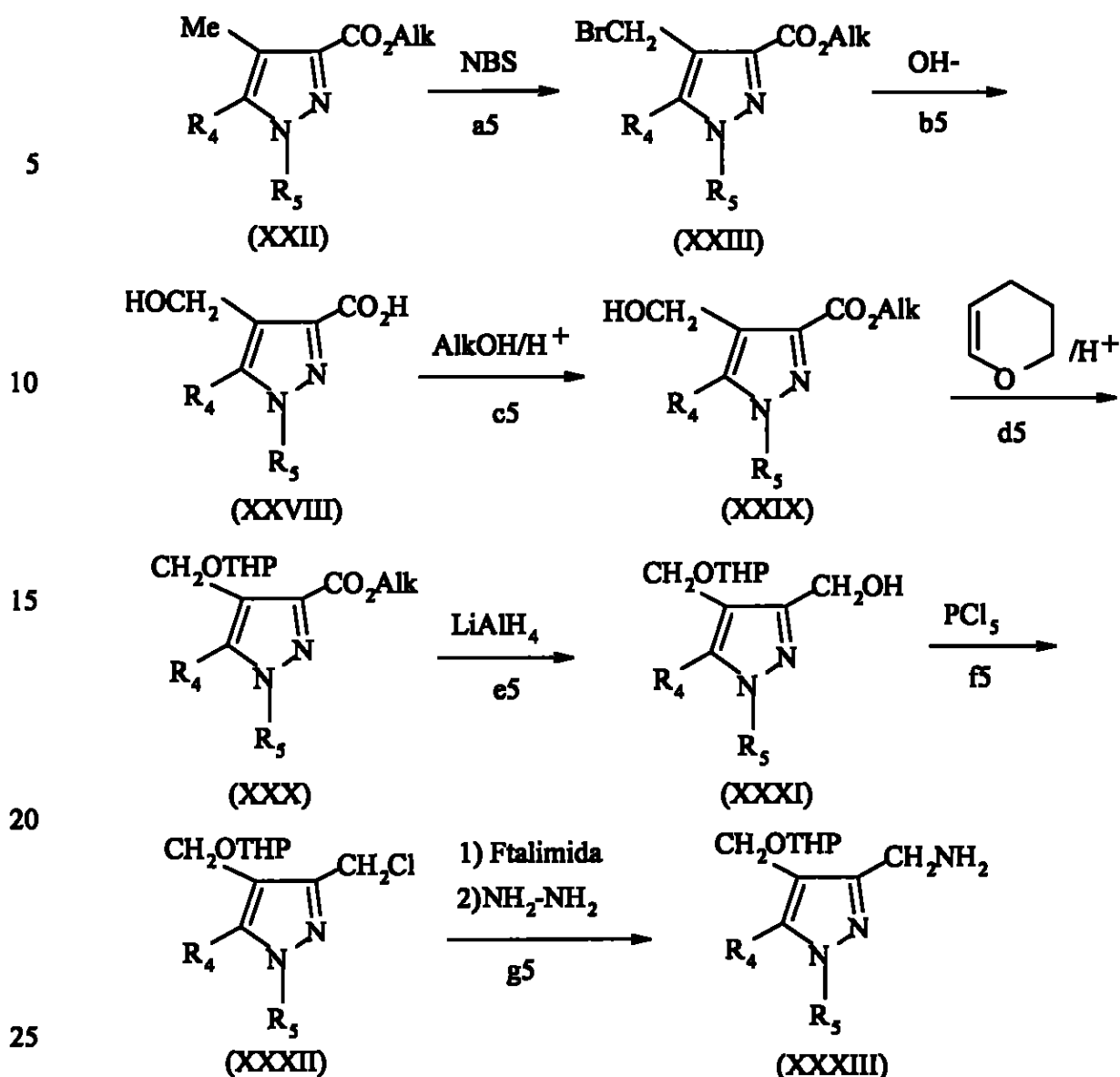
En la etapa a4, el grupo metilo del compuesto de fórmula (XXII) se bromo, por acción de NBS.

En la etapa b4, se sustituye el bromo por un grupo nucleófilo X elegido entre un átomo de flúor, ciano, alcoxi(C1-C4), un alquil(C1-C4)tio. A continuación, se reduce la función éster con un agente reductor tal como LiAlH_4 o KBH_4 para formar el compuesto de fórmula (XXV). En la etapa d4, este compuesto se trata con un agente tal como PCl_5 para dar el compuesto de fórmula (XXVI). En la etapa e4, se hace actuar sucesivamente ftalimiduro de potasio e hidrazina, o bien hexametilentetramina y ácido clorhídrico para formar el compuesto de fórmula (XXVIII) que corresponde a un compuesto de fórmula (II) en la que R_2 es CH_2X .

Cuando R_3 representa un grupo CH_2SOAlk o $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Alk}$ los intermedios de fórmula (II) correspondiente se preparan a partir del intermedio de fórmula (XXIV) en la que $\text{X} = \text{SAlk}$ por una reacción de oxidación para obtener los intermedios de fórmula (XXIV) en la que $\text{X} = \text{SOAlk}$ o SO_2Alk . El reactivo de oxidación puede ser ácido metacloroperbenzoico o bien agua oxigenada. Los intermedios de fórmula (XXIV) se tratan a continuación como en el Esquema 4.

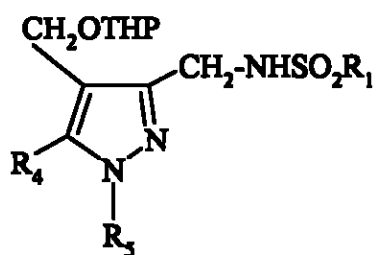
Para preparar el intermedio de fórmula (II) en la que R'_3 es un precursor de hidroximetilo a saber, un grupo tetrahidropiraniloximetilo (CH_2OTHP), se procede según el Esquema de reacción siguiente.

ESQUEMA 5



La etapa a5 se realiza como se ha descrito aquí anteriormente para la etapa a4. En la etapa b5, la sustitución de bromo por el grupo OH y la hidrólisis del éster en medio básico conducen al compuesto de fórmula (XXVIII). Este compuesto se esterifica en medio ácido para formar el compuesto de fórmula (XXIX) y después, en la etapa d5, se protege el grupo hidroxilo con un grupo tal como tetrahidropiraniilo o *tert*-butoximetilo. Se efectúan entonces las etapas e5, f5 y g5 tal como se ha descrito aquí anteriormente para el Esquema 1, con el fin de preparar el compuesto de fórmula (XXXIII) que corresponde a un intermedio de fórmula (II) en la que R'3 es un grupo tetrahidropiraniloximetilo.

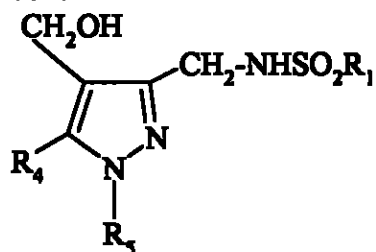
Aplicando el procedimiento según la invención al compuesto de fórmula (XXXIII), se prepara un compuesto de fórmula:



(XXXIV)

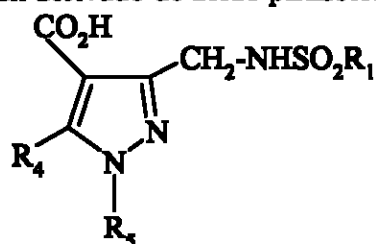
Para obtener un compuesto según la invención de fórmula (I) en la que R_3 es hidroximetilo, se trata el compuesto de fórmula (XXXIII) en medio ácido, en un disolvente alcohólico tal como metanol.

A partir del compuesto así obtenido de fórmula:



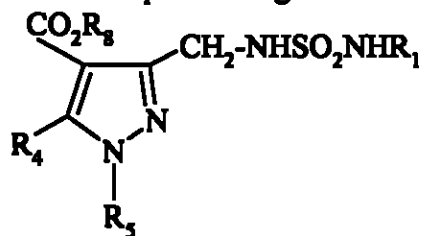
(XXXV)

se prepara, por oxidación, un derivado de ácido pirazolcarboxílico de fórmula:

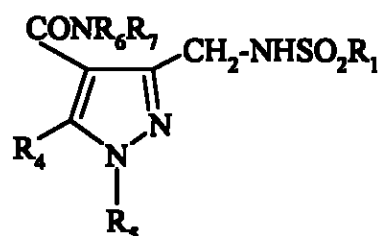


(XXXVI)

Por métodos conocidos por los expertos en la técnica, a continuación se pueden preparar los compuestos según la invención de fórmula:



(XXXVII)

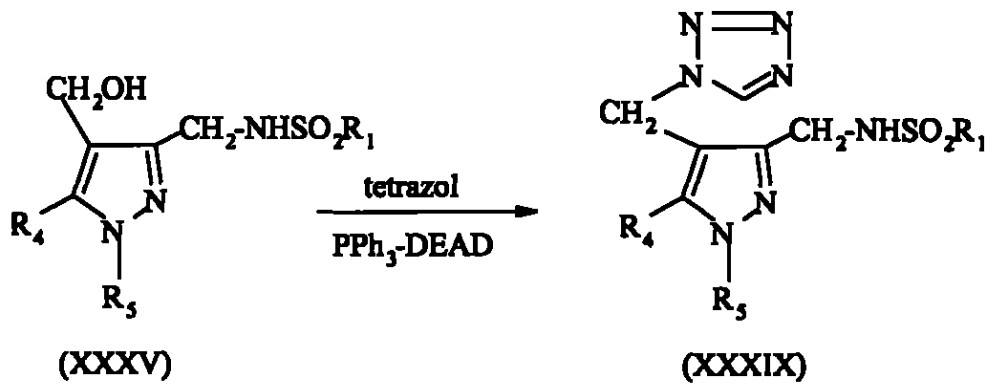


(XXXVIII)

A partir de un compuesto según la invención de fórmula (XXXV) o (XXXVI) en la que R_3 es hidroximetilo o cianometilo, se puede preparar un compuesto según la invención de fórmula (I) en la que R_3 es tetrazolilmetilo según uno de los esquemas de reacción siguientes:

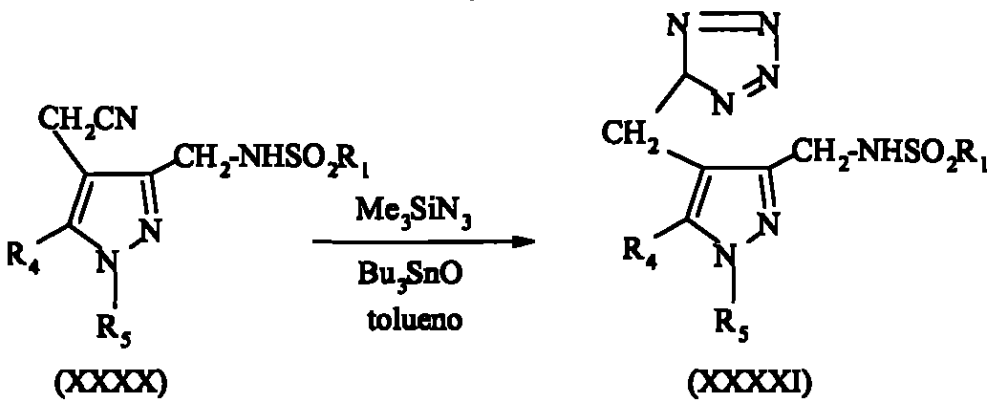
ESQUEMA 6

5



ESQUEMA 7

10



15

20

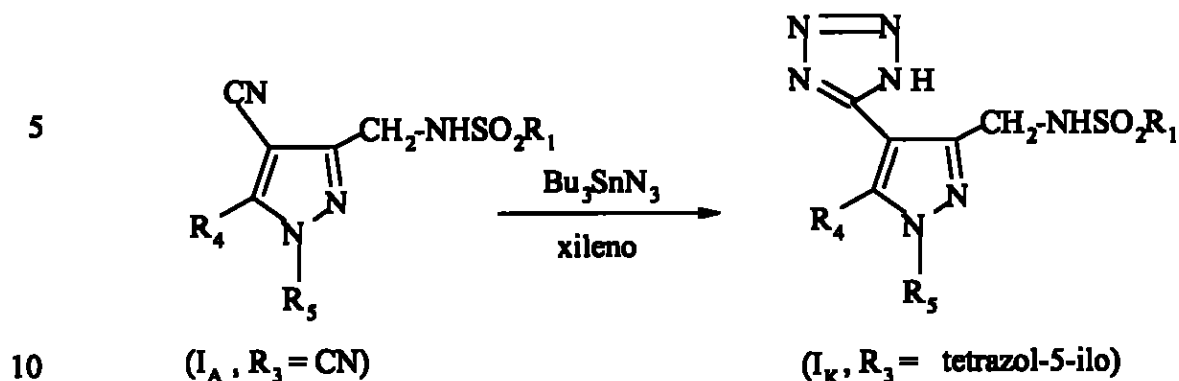
25

30

35

A partir de un compuesto según la invención de fórmula (I) en la que R_3 representa ciano, se puede preparar un compuesto de fórmula (I) en la que R_3 representa tetrazolilo por acción de azida de tributilestaño en un disolvente tal como xileno según el Esquema de reacción siguiente:

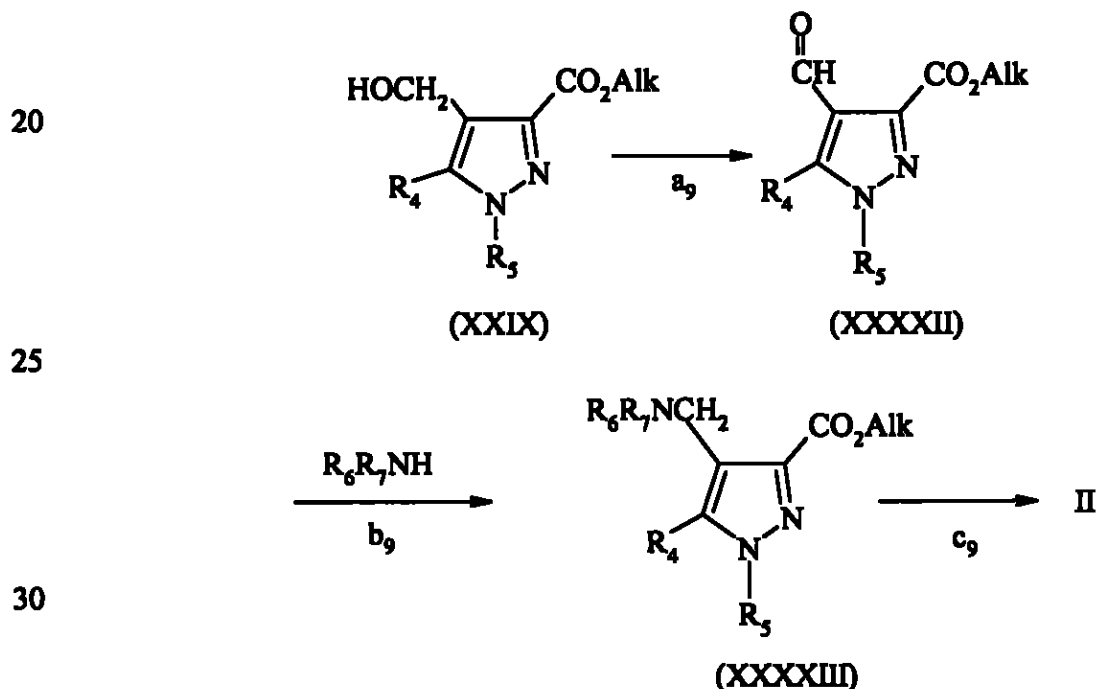
ESQUEMA 8



Si es necesario, un compuesto según la invención de fórmula (I) en la que R₃ es N-(metil)tetrazolilo, o N-(metil)tetrazolilmetilo se prepara por alquilación de tetrazol con un agente alquilante.

Cuando R₃ representa un grupo -CH₂NR₆R₇, el compuesto de fórmula (II) se prepara según el esquema de reacción siguiente:

ESQUEMA 9



La oxidación de la etapa a₉ se realiza por ejemplo por acción de clorocromato de piridinio según J. Heterocycl. Chem. 1997, 34, 963.

En la etapa b₉, se efectúa una aminación reductora.

En la etapa c₉, el compuesto obtenido de fórmula (XXXXIV) es tratado conforme a las etapas e₅, f₅ y g₅ descritas en el esquema 5 para dar el compuesto de fórmula (II).

Los ejemplos siguientes describen la preparación de ciertos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo sirven para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos remiten a los que se dan en las tablas 1 y 2 siguientes, que ilustran las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

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

éter: éter dietílico

éter iso: éter diisopropílico

DMSO: dimetilsulfóxido

5 DMF: N,N-dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

DCM: diclorometano

AcOEt: acetato de etilo

MeOH: metanol

10 EtOH: etanol

AcOH: ácido acético

DIPEA: diisopropiletilamina

TFA: ácido trifluoroacético

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

15 NBS: N-bromosuccinimida

AIBN: 2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)

PPh₃: trifenilfosfina

DEAD: azodicarboxilato de dietilo

PTSOH: ácido para-toluenosulfónico

20 BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio

F: punto de fusión

TA: temperatura ambiente

Eb: temperatura de ebullición

CLHP: cromatografía de líquidos de alta resolución

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

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

30 Los espectros de resonancia magnética nuclear del protón (RMN ¹H) se registran a 200 MHz en DMSO-d₆. Los desplazamientos químicos δ se expresan en partes por millón (ppm). Para la interpretación de los espectros, se utilizan las siguientes abreviaturas: s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuádruplete, m: masivo, mt: multiplete, se: singlete extendido, dd: doblete desdoblado.

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

Condiciones A:

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

El eluyente tiene la siguiente composición:

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

Gradiente:

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

La detección UV se realiza a $\lambda = 210\text{ nm}$ y la detección de masas en forma de ionización química ESI (del inglés Electro Spray Ionisation) positiva.

Condiciones MS2

Se utiliza una columna XTERRA MS C18 de 2,1 x 30 mm, 3,5 μm , flujo 0,8 ml/minuto.

El eluyente tiene la siguiente composición:

Disolvente A: 0,025% de TFA en agua.

Disolvente B: 0,025% de TFA en acetonitrilo.

Gradiente

Tiempo (min)	% de A	% B
0	100	0
2	0	100
2,7	0	100
2,75	100	0

La detección UV se realiza con un detector de red de diodos entre 210 y 400 nm y la detección de masas en forma de ESI positiva.

Condiciones MS5

Estas condiciones de análisis LC/MS son semejantes a las condiciones MS2, con un caudal de 1 ml/min.

Preparación 1

Hydrochloruro de 3-(aminometil)-1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo.

A) 1-(2,4-Diclorofenil)-3-hidroximetil-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo.

Se prepara una disolución de 11,5 g de 4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (preparado según la solicitud de patente WO 2005/000820) en 150 ml de THF y se añaden 1,8 g de KBH_4 y 1,5 g de LiCl y después se deja con agitación durante una noche a TA y se calienta a reflujo durante 2 horas y media. El medio de reacción se enfría a TA y después se filtra y se lava con THF. El filtrado se evapora a sequedad y después el residuo se diluye con AcOEt y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora hasta sequedad. El residuo se tritura en pentano y después se filtra. Se obtienen 10 g del compuesto esperado.

B) 3-(Clorometil)-1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo.

A una disolución de 10 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 200 ml de DCM, se añaden a 0°C 7,2 g de PCl_5 en pequeñas porciones y se deja con agitación 20

minutos a 0°C y después 24 horas a TA. El medio de reacción se vierte sobre una mezcla agua/hielo y después la fase orgánica se separa y la fase acuosa se retroextrae con DCM. Las fases orgánicas se reúnen y se secan sobre Na₂SO₄ y después se filtran y evaporan hasta sequedad. El residuo se tritura en pentano y se obtienen 9,3 g del compuesto deseado.

C) 1-(2,4-Diclorometil)-3-((1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)metil)-5-(4-metoxi)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo.

A 9,3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 100 ml de DMF se añaden 5,3 g de ftalimiduro de potasio y 3,5 g de NaI y se calienta a 65°C durante 2 horas y media. Después de retornar a la TA, se evapora la DMF y después el residuo se recoge en AcOEt y se lava con una disolución acuosa de NaOH 1N. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en DCM, se lava con una disolución acuosa de NaOH 1N y después con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora hasta sequedad para dar el compuesto deseado. (p = 10,53)

D) Hidrocloruro de 3-(aminometil)-1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo.

10,5 g del derivado ftalimiduro obtenido en la etapa precedente se pone en suspensión en 250 ml de etanol, se añaden 2,1 ml de hidrazina monohidratada y se calienta a reflujo durante 1 hora. Se filtra el medio de reacción y después la fase orgánica se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en éter y se añade una disolución de HCl en éter clorhídrico. El precipitado formado se filtra y después se lava con pentano. Se obtienen 5 g del compuesto esperado, p.f. = 128°C.

Preparación 2

1-(5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirazol-3-il) metanamina.

Los análisis LC/MS se efectúan de acuerdo con las condiciones A.

A) 1-(4-clorofenil)butano-1,3-diona.

Se pone bajo nitrógeno una mezcla que contiene 45 g de 4-clorobenzoato de etilo en 235 ml de THF anhidro y 19,50 g de NaH (60 % en aceite mineral) en 235 ml de THF anhidro. A 0°C, se añaden gota a gota, 36 ml de acetona y 750 ml de THF anhidro adicionales y se calienta a reflujo durante 3 horas. Se acidula el medio a pH = 5 por adición de HCl 2N y después se extrae con éter y se lava con agua y después con una disolución saturada de NaHCO₃; se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El producto bruto se disuelve en un mínimo de tolueno, se filtra el material insoluble y después se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/AcOEt (95/5; v/v). Se obtienen 47,9 g del compuesto esperado.

LC/MS: MH⁺ = 197,0; tr = 9,67 min.

B) 2-Bromo-1-(4-clorofenil)butano-1,3-diona.

Se ponen bajo nitrógeno 15,35 g del compuesto de la etapa precedente en 20 ml de DCM y se añaden, gota a gota a 0°C, 4,04 ml de bromo. Una vez terminada la adición, se evapora hasta sequedad y después se añaden 300 ml de DCM; se lava con agua, se seca

sobre Na_2SO_4 y después se filtra y evapora hasta sequedad. Se obtienen 21,15 g del compuesto esperado.

C) Acetato de 1-(4-clorobenzoil)-2-oxopropilo.

5 Se ponen bajo nitrógeno 16,74 g de acetato de potasio disuelto en caliente en 76,76 ml de ácido acético. A 100°C , se añaden, en porciones, 21,5 g del derivado bromado obtenido en la etapa precedente y se calienta a 120°C durante 3 horas. Se vierte el medio de reacción sobre 1 litro de agua y se extrae en 500 ml de éter. La fase etérea se lava 2 veces con 250 ml de una disolución saturada de NaHCO_3 y después se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y evapora hasta sequedad. Se obtienen 16,28 g del compuesto esperado.

10 LC/MS: $\text{MH}^+ = 255,0$; $\text{tr} = 8,42$ min.

D) Acetato de 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-ilo.

15 Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla que contiene 16,23 g del compuesto de la etapa precedente y 13,92 g de hidrocloruro de (2,4-diclorofenil)hidrazina. Después de retornar a la TA, se añaden 400 ml de agua y después la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 y después con agua y después se seca sobre Na_2SO_4 . Se filtra y evapora hasta sequedad. El producto obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla DCM/MeOH (98/2; v/v). Se obtienen 5,80 g del compuesto deseado (LC/MS: $\text{MH}^+ = 395,0$; $\text{tr} = 10,80$ min) y 4,63 g del compuesto desacetilado idéntico al preparado en la etapa siguiente.

20 E) 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-ol.

25 Se mezclan 16,2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 82 ml de metanol con 7,1 g de carbonato de potasio en disolución en agua (v/v) y se deja estar con agitación 4 horas a TA. El medio de reacción se concentra y después se diluye por adición de 500 ml de agua y se extrae con 500 ml de DCM. La fase orgánica se lava con una disolución tampón a $\text{pH} = 2$ de agua destilada y después se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 11,56 g del compuesto esperado.

LC/MS: $\text{MH}^+ = 355,0$, $\text{tr} = 9,69$ min.

F) 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metoxi-3-metil-1*H*-pirazol.

30 Se ponen bajo nitrógeno 16,25 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en disolución en 200 ml de DMF, se añaden 7,05 g de K_2CO_3 y 7,21 g de CH_3I y después se calienta a 60°C bajo nitrógeno, agitando, durante 3 horas. Después de retornar a la TA, el medio de reacción se filtra. Se añaden al filtrado 100 ml de agua y se extrae con 100 ml de DCM (2 veces). La fase orgánica se lava con 100 ml de agua (5 veces) y después se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica sobre columna de sílice. Se obtienen 9,07 g del compuesto esperado.

35 LC/MS: $\text{MH}^+ = 367,0$; $\text{tr} = 11,10$ min.

G) 3-Bromometil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirazol.

Se ponen bajo nitrógeno 9,07 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 125 ml de CCl_4 y se añaden 4,87 g de NBS, 0,79 g de peróxido de benzoilo y 0,1 g de AIBN y después se calienta a reflujo durante 60 horas. Después de retornar a la TA, se filtra sobre Celite® y se evapora hasta sequedad y después se purifica por cromatografía

sobre sílice eluyendo con ciclohexano/AcOEt (95/5; v/v). Junto con el compuesto monobromado (2,67 g) deseado, se obtiene 3,3-dibromo-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirazol (5 g).

LC/MS: MH^+ = 446,8; tr = 11,67 min.

5 LC/MS: MH^+ = 524,8; tr = 12,06 min.

H) 1-5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirazol-3-il) metanamina.

Se pone bajo nitrógeno una mezcla que contiene 2,65 g del compuesto monobromado obtenido en la etapa precedente, 2,52 g de hexameten tetramina y 0,90 g de NaI en 50 ml de EtOH. Se deja estar con agitación a TA durante 18 horas y después se añaden 10 ml de HCl concentrado y 12 ml de etanol y se calienta a reflujo durante 12 horas. Después de retornar a la TA, el medio se filtra y después el filtrado se evapora hasta sequedad y después se recoge en DCM. La fase orgánica se extrae con 100 ml de HCl al 10 %. La fase acuosa se lava con DCM y después se alcaliniza y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica sobre sílice eluyendo con DCM/MeOH (93/7; v/v). Se obtienen 1,47 g del compuesto esperado.

LC/MS: MH^+ = 382,0; tr = 6,83 min.

I) 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirazol-3-carbaldehído.

Bajo nitrógeno, se ponen en 30 ml de DMSO 5 g del 3,3-dibromo-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirazol obtenido en la etapa G, y se calienta a 120°C durante 6 horas. Se vierte el medio de reacción en 100 ml de agua y se extrae 2 veces con 100 ml de AcOEt. Se lava la fase orgánica con 100 ml de NaCl saturado y seguidamente se seca sobre Na_2SO_4 . Después de evaporar hasta sequedad, se obtienen 4 g del compuesto deseado no purificado.

25 LC/MS: MH^+ = 381,0; tr = 11,06 min.

J) (5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirazol-3-il) metanol.

Se ponen 4 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 104 ml de metanol y se añaden, a 0°C, 0,99 g de $NaBH_4$ y se deja estar con agitación a 0°C durante 45 minutos. Se añaden 3 ml de AcOH para descomponer el $NaBH_4$ en exceso. Se evapora hasta sequedad y después se recoge el residuo en 100 ml de DCM, se lava con 100 ml de disolución saturada de $NaHCO_3$ (2 veces) y después se seca la fase orgánica y se concentra hasta sequedad. Se obtienen 3,6 g del compuesto deseado no purificado.

LC/MS: MH^+ = 383,0; tr = 9,68 min.

35 K) 2-((5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirazol-3-il) metil)-1*H*-isoindol-1,3-(2*H*)-diona.

Se mezclan 3,6 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 2,46 g de PPh_3 y 1,38 g de ftalimida en disolución en 156 ml de THF. A -10°C, se añaden, gota a gota, 1,63 g de DEAD y se deja estar una noche a TA. Se trata el medio de reacción con 100 ml de una disolución tampón a pH = 2; se diluye la fase orgánica con 200 ml de éter y después se lava con 100 ml de disolución saturada de $NaHCO_3$ y después 100 ml de disolución saturada de NaCl; se seca sobre Na_2SO_4 ; Se filtra y evapora hasta sequedad.

El producto obtenido se purifica sobre sílice eluyendo con una mezcla DCM/MeOH (98/2; v/v). Se obtienen 3,4 g del compuesto esperado.

LC/MS: MH^+ = 512,0; tr = 11,43 min.

L) 1-(5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirazol-3-il) metanamina.

- 5 Se ponen bajo nitrógeno 3,4 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,67 g de hidrazina monohidratada en disolución en 95 ml de metanol y se calienta a reflujo durante 3 horas. El medio de reacción se evapora hasta sequedad, el residuo se recoge en 150 ml de éter; la fase orgánica se lava con una disolución de NaOH al 10 % y después con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y después con una disolución saturada de NaCl.
- 10 Se extrae en DCM y después se evapora hasta sequedad. Se obtienen 2,45 g del compuesto deseado, idéntico al obtenido en la etapa H.

Preparación 3

1-(5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloximetil)-1*H*-pirazol-3-il)metanamina.

- 15 A) 4-(Bromometil)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo.

Se ponen 19 g de 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo en 200 ml de CCl_4 y se añaden 8,54 g de NBS y después 1 g de peróxido de benzoilo y se calienta a reflujo durante una noche. Después de retornar a la

20 TA, el precipitado formado se filtra y se lava con CCl_4 . Se evapora la totalidad del filtrado y después se recoge en AcOEt y se lava con una disolución saturada de NaCl (2 veces). se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. El compuesto deseado cristaliza en éter iso, se filtra y seca para obtener 19,4 g del compuesto deseado.

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

- 25 Se ponen 17 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 1,5 g de LiOH, H_2O en 100 ml de THF y 50 ml de agua y se calienta 3 horas y después se deja estar una noche a TA con agitación. Se filtra el precipitado formado y después se evapora el filtrado. El residuo se recoge en AcOEt y después se lava con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el filtrado se concentra para obtener 11 g del
- 30 compuesto deseado.

C) 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-hidroximetil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo.

Se disuelven 10 g del ácido formado en la etapa precedente en 100 ml de MeOH, se añaden 1 ml de H_2SO_4 concentrado y se calienta 2 horas a reflujo. Después de enfriar, se

35 evapora el disolvente y después se recoge en AcOEt. Se lava con una disolución de $NaHCO_3$ y después con una disolución saturada de NaCl y se seca sobre $MgSO_4$. Se purifica por cromatografía eluyendo con una mezcla AcOEt/ciclohexano (10/90 y después 20/80; v/v). Se obtienen 2,8 g del compuesto deseado que cristaliza en éter iso.

D) 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloximetil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo.

Se disuelven 2,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 48 ml de DCM, se añaden 0,68 g de 3,4-dihidro-2*H*-pirano y 0,07 g de PTSOH y después se deja estar con agitación a TA durante 1 hora. Se lava el medio de reacción con una disolución de NaHCO₃ y después con una disolución saturada de NaCl. se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El producto obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/ciclohexano (5/95 y después 90/10; v/v). El compuesto deseado cristaliza en ciclohexano/AcOEt. Se obtienen 2,2 g.

E) 2-(5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloximetil)-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1,3-bis(metilen)isoindolina.

En 50,5 ml de THF, se disuelven 2,6 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,97 g de ftalimida y después 1,74 g de PPh₃ y se añaden, gota a gota a -10°C, 1,16 g de DEAD. Se deja alcanzar la TA y después se deja estar con agitación a TA durante 96 horas. Se extrae con éter y se lava con una disolución saturada de NaCl y después se seca sobre MgSO₄ y evapora. El producto obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con AcOEt/ciclohexano (5/95; v/v). Se obtienen 2,2 g del compuesto esperado.

F) 1-(5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloximetil)-1*H*-pirazol-3-il)metanamina.

Se ponen 2,2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 40 ml de MeOH, se añaden 0,40 ml de hidrato de hidrazina y se calienta a reflujo durante 1 hora y media. Se deja enfriar y después se evapora el disolvente y se recoge con DCM. Se lava con una disolución de NaOH a 10 % y después con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y evapora. Se obtienen 1,57 g del compuesto deseado en forma bruta.

Preparación 4

1-(5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-(metoximetil)-1*H*-pirazol-3-il)metanamina.

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

Se ponen 20 g de ácido 1-(5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico en 200 ml de MeOH, se añaden 0,5 g de cloruro de tolueno sulfonilo y se calienta una noche a reflujo. Se evapora a la mitad y después se filtra el precipitado formado. Se lava con éter y después se seca para obtener 20,6 g del compuesto deseado.

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

Se ponen 16,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 200 ml de CCl₄, se añaden 7,42 g de NBS y 0,1 g de peróxido de benzoilo y después se calienta una noche a reflujo. Se filtra el precipitado formado y después se lava con CCl₄. Se evapora el disolvente, y el producto se recoge en DCM y después se lava la fase orgánica con agua y después con una disolución saturada de NaCl. se seca sobre MgSO₄ y se evapora. se hace cristalizar el compuesto deseado en DCM y éter iso. Se obtienen 1,3 g del compuesto esperado.

C) 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-(metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo.

Se lavan 2,5 g de sodio con 100 ml de tolueno y después con 100 ml de éter y después se corta en pequeños pedazos y se introducen en 500 ml de MeOH. A la disolución de metóxido de sodio así preparada, se añaden 13 g del derivado bromado obtenido en la etapa precedente y se agita durante 30 minutos, y se abandona el medio de reacción a TA durante 72 horas. Se filtra el precipitado formado y después se evapora el filtrado. Se trata con HCl a 25 %, y se recoge con AcOEt. Después de la decantación, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (2 veces). Se seca sobre Na₂SO₄ y concentra. El producto deseado cristaliza en éter iso. Se obtiene 1 g del compuesto esperado.

10 D) 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metoxifenil-1*H*-pirazol-3-il)metanol.

Se disuelven 5,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 100 ml de THF y se añaden a 0°C y en pequeñas fracciones 0,82 g de LiAlH₄. Se deja estar con agitación a TA durante 30 minutos y después se hidroliza por adición de 15 ml de disolución de NaOH 1N. Se filtra el precipitado formado y después se lava con THF y se evapora el filtrado. se recoge en AcOEt y lava con una disolución saturada de NaCl. se seca sobre MgSO₄ y se evapora. Se deja cristalizar en AcOEt/éter iso. Se obtienen 4,6 g del compuesto esperado.

E) 3-(Clorometil)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metoximetil-1*H*-pirazol.

Se disuelven 4,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de DCM y después se añade a 0°C 2,6 g de PCl₅ en pequeñas fracciones y se deja estar con agitación a TA durante 1 hora. Se añaden 25 ml de agua y se deja estar una noche a TA. Después de la decantación, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (2 veces) y después se seca sobre Na₂SO₄ y evapora. Se cromatografía en sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/ciclohexano (10/90; v/v). Se obtienen 2,17 g del compuesto deseado y 2 g del compuesto equivalente que lleva el sustituyente diclorometilo en posición 3.

F) 1-(5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-(metoximetil)-1*H*-pirazol-3-il)metanamina.

Se disuelven 2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de cloroformo y se añaden 0,80 g de hexametilentetramina y después se deja estar varias horas con agitación a TA. Se evapora a la mitad y se añaden 50 ml de éter. Se filtra el precipitado formado y después se recoge en 100 ml de EtOH y 15 ml de KCl concentrado. Se calienta 2 horas a reflujo y después se deja estar una noche a TA. Se filtra el precipitado de NH₄Cl formado. Se evapora el filtrado, se recoge en DCM y después se lava con una disolución de NaHCO₃ y después con una disolución saturada de NaCl (2 veces). Se seca sobre MgSO₄ y se evapora. Se recoge en éter iso. Se evapora de nuevo para obtener 1,7 g del compuesto deseado.

RMN 7,1: d: 2H; 7,45: d: 2H; 7,55: dd: 1H; 7,6: d: 1H; 7,75: d: 1H.

EJEMPLO 1: Compuesto N°52

3-cloro-N-((5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metoxi-1*H*-pirazol-3-il)metil)bencenosulfonamida.

Se mezclan 0,32 g del compuesto obtenido en la Preparación 2 con 0,09 g de trietilamina y 0,19 g de 3-clorobencenosulfonilo en 20 ml de diclorometano y se deja estar una hora con agitación a TA. Se diluye con 100 ml de DCM y después se lava con una disolución de HCl al 10 % y después con una disolución de NaOH al 25 % y después con una disolución saturada de NaCl y se extrae en DCM. Se seca, filtra y evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla DCM/MeOH (96/4; v/v). Se obtienen 0,21 g del compuesto esperado.

EJEMPLO 2: Compuesto N°53

3-Cloro-N-((5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-hidroximetil-1H-pirazol-3-il)metil)bencenosulfonamida.

A) 3-Cloro-N-((5-(4-clorofenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)bencenosulfonamida.

A partir de 0,7 g del compuesto obtenido en la Preparación 3, 0,35 g de 3-clorobencenosulfonilo y 0,33 g de trietilamina, se obtienen 0,847 g del compuesto deseado siguiendo el modo operatorio descrito en el Ejemplo precedente.

B) 3-Cloro-N-((5-(4-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-il)metil)bencenosulfonamida.

Se disuelven 0,847 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 40 ml de MeOH. Se añade 1 ml de HCl concentrado y se calienta a reflujo durante 10 minutos. Se deja enfriar y después se evapora el disolvente y se recoge el residuo con AcOEt. Se lava con una disolución saturada de NaCl (2 veces) y después se seca sobre MgSO₄ y evapora. El producto obtenido se purifica por cromatografía eluyendo con una mezcla AcOEt/ciclohexano (10/90 y después 20/80 y después 25/75; v/v). Se obtienen 176 mg del compuesto deseado y 289 mg del compuesto correspondiente de fórmula (I) en la que R₃ es un grupo metoximetilo.

EJEMPLO 3: Compuesto 48

3-Cloro-N-((5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-(metoximetil)-1H-pirazol-3-il)metil)bencenosulfonamida.

Se ponen 0,45 g de amina obtenida en la Preparación 4 en 20 ml de DCM. Se añaden 0,26 g de 3-clorobencenosulfonilo y 0,25 g de trietilamina y después se deja estar 3 horas con agitación a TA. Se añaden 15 ml de agua y se agita 10 minutos. Después de la decantación, la fase orgánica se lava con una disolución de NaHCO₃/KHSO₄ y después con una disolución saturada de NaCl (2 veces). Se seca sobre MgSO₄ y se evapora. Se recoge en éter iso y después se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con AcOEt/ciclohexano (5/95; v/v). Se obtienen 0,230 g del compuesto esperado, p.f. = 154°C.

EJEMPLO 4: Compuesto 55

5-(4-Clorofenil)-3-(((3-clorofenil)sulfonil)amino)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida.

A) Ácido de 5-(4-clorofenil)-3-(((3-clorofenil)sulfonil)amino)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

Se añaden 13,36 g de Cr_2O_3 sobre una mezcla de 11,5 ml de disolución concentrada de H_2SO_4 , se diluye en 50 ml de agua fría para preparar el reactivo de Jones. Se disuelven 0,5 g del compuesto del Ejemplo 2 en 15 ml de acetona y después se añaden lentamente a una temperatura comprendida entre 0°C y 5°C , 5 ml de reactivo de Jones. Se deja estar 2 días con agitación. Se añaden 10 ml de isopropanol para destruir el exceso de reactivo y se filtra el precipitado formado. Se extrae el filtrado con 30 ml de éter. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (2 veces) y después se seca sobre MgSO_4 . Se evapora y el residuo se recoge en éter iso en caliente. El compuesto deseado cristaliza. Se obtienen 440 mg, p.f. = 211°C .

10 B) 5-(4-Clorofenil)-3-(((3-clorofenil)sulfonil)amino)metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida.

Se disuelven 0,4 g de ácido obtenido en la etapa precedente en 20 ml de DCM, se añaden 0,37 g de BOP y 0,05 g de metilamina y se deja estar con agitación una noche a TA. Se añaden 10 ml de agua y después la fase orgánica se decanta. Se evapora y después se recoge el residuo en AcOEt. Se lava sucesivamente con soluciones de K_2SO_4 , NaHCO_3 y NaCl (solución saturada), se seca sobre MgSO_4 y evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en caliente en Et_2O y después se cristaliza. Se obtienen 0,35 g del compuesto esperado, p.f. = 178°C .

EJEMPLO 5: Compuesto N°57

20 Se ponen 0,69 g del compuesto del Ejemplo 1 en 15 ml de DCM, a -20°C se añaden 12,36 mg de BBr_3 y después se deja estar con agitación 1 hora a -20°C y después 3 horas a TA. Al medio de reacción, se añaden 100 ml de agua y 100 ml de DCM, se decanta y después se lava la fase orgánica con 100 ml de HCl diluido; se seca sobre MgSO_4 y evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en 100 ml de DCM. El compuesto deseado precipita y se obtienen 373 mg de producto deseado.

25 LC/MS: $\text{MH}^+ = 541,8$; tr = 10,69 min.

Ejemplo 6:

Los compuestos de fórmula (IA) descritos en la tabla 1 se preparan o bien siguiendo los procedimientos descritos aquí anteriormente, o bien por química combinatoria siguiendo el procedimiento descrito aquí a continuación.

30 Se disuelve el derivado de pirazolmetilamina de fórmula (II) en DMF a la concentración de 0,1M en presencia de 3 equivalentes de DIPEA. En cada pocillo de 2 ml, se ponen 300 μl de esta disolución y se añaden 120 μl de disolución de cloruro de sulfonilo ($\text{R}_1\text{SO}_2\text{Cl}$) a la concentración de 0,25M en THF. Las placas se agitan a TA durante 16 horas y se evaporan. Los productos formados se disuelven en cada pocillo por la adición de 500 μl de AcOEt, se añaden 400 μl de Na_2CO_3 0,1 M y se agitan las placas. Después de decantar, se descartan 350 μl de fase acuosa y después se añaden 40 μl de DMF y después 300 μl de CH_3CN .

EJEMPLO 7: Compuesto N°45

N-((4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)metil)-2,6-difluorobencenosulfonamida.

A una disolución que contiene 1,2 g del compuesto de la Preparación 1, se añaden 0,98 ml de trietilamina y 0,75 g de cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo en disolución en DCM. Después de una noche con agitación a TA, se concentra el DCM, se recoge el residuo en AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución tampón pH2 y después con una disolución saturada de NaHCO₃ y después con una disolución saturada de NaCl; se seca sobre MgSO₄ y se concentra hasta sequedad a vacío. Se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/AcOEt (90/10; v/v). Se obtienen 1,5 g del compuesto esperado. F = 170°C.

Ejemplo 8: Compuesto N°72

N-((4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-il)metil)-2,6-difluorobencenosulfonamida.

Se ponen 1 g del compuesto obtenido en el ejemplo precedente en 15 ml de DCM. Se introducen a continuación gota a gota a -20°C, bajo nitrógeno, 4,56 g de BBr₃ en disolución 1 M en DCM y se deja con agitación 1 hora a -20°C y después se deja que remonte la temperatura. Después de 72 horas a TA, el medio de reacción se vierte en una mezcla agua/hielo/DCM; se lava la fase orgánica con 30 ml de disolución saturada de NaHCO₃, 30 ml de disolución tampón pH₂ y después 2 x 30 ml de disolución saturada de NaCl. Se decanta y seca a vacío para obtener 0,782 g del compuesto deseado. F = 196°C.

Ejemplo 9: Compuesto N°73

N-((4-ciano)-1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-((propilsulfoni)oxi)fenil)-1H-pirazol-3-il)metil)-2,6-difluorobencenosulfonamida.

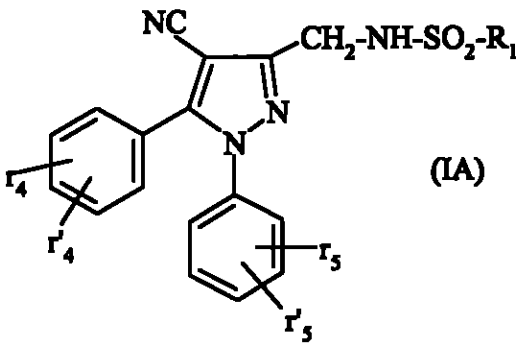
Se prepara una disolución que contiene 0,35 g del compuesto del ejemplo precedente en 20 ml de DCM y se añaden 1,44 ml de NEt₃ y después 0,103 g de cloruro de n-propanosulfonilo. Después de 1 hora y media con agitación a TA, se añaden 10 ml de agua y después la fase orgánica se decanta y lava con 15 ml de disolución saturada de NaCl. Después de eliminar los disolventes, se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/AcOEt (90/10 à 70/30; v/v). Se obtienen 0,144 g del compuesto esperado. F = 77°C.

Las tablas siguientes ilustran las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

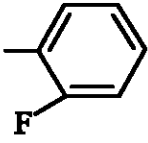
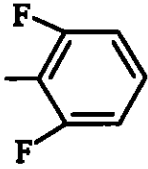
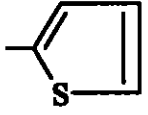
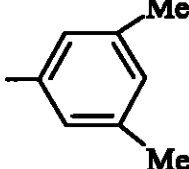
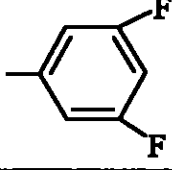
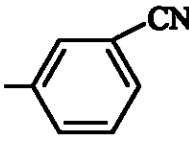
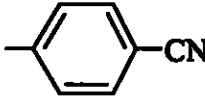
En estas tablas, Me y tBu ilustran, respectivamente, los grupos metilo y terc-butilo.

Tabla 1

5



10

Compuestos	r ₄ , r' ₄	r ₅ , r' ₅	R ₁	Caracterización Condiciones p.f.°C
1	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 534,8 tr = 2,00 MS5
2	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 552,7 tr = 2,04 MS5
3	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 522,7 tr = 2,01 MS5 F = 184
4	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 544,8 tr = 2,13 MS5
5	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 552,7 tr = 2,08 MS5
6	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 541,8 tr = 2,03 MS5 F = 167
7	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 541,8 tr = 1,99 MS5 F = 187

15

20

25

30

35

5

10

15

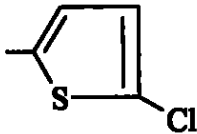
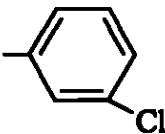
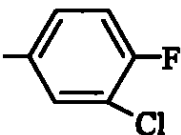
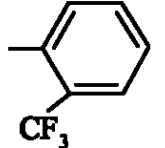
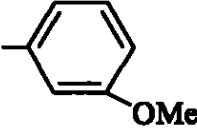
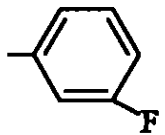
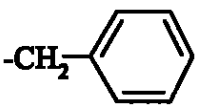
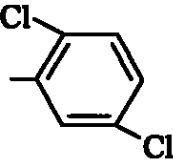
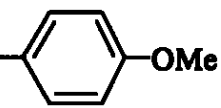
20

25

30

35

Compuestos	r ₄ , r' ₄	r ₅ , r' ₅	R ₁	Caracterización Condiciones p.f.°C
8	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 600,7 tr = 2,12 MS5 F = 126
9	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 534,8 tr = 2,03 MS5
10	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 534,8 tr = 2,07 MS5
11	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 584,7 tr = 2,09 MS5 F = 104
12	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 546,8 tr = 2,07 MS5 F = 141
13	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 588,7 tr = 2,14 MS5 F = 184
14	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 598,8 tr = 2,11 MS5 F = 152
15	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 598,8 tr = 2,13 MS5 F = 89
16	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 584,7 tr = 2,13 MS5 F = 165
17	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 530,8 tr = 2,08

	Compuestos	r ₄ , r' ₄	r ₅ , r' ₅	R ₁	Caracterización Condiciones p.f.°C
5					MS5 F = 93
	18	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 556,7 tr = 2,13 MS5
10	19	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 550,7 tr = 2,11 MS5 F = 98
15	20	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 568,7 tr = 2,10 MS5
	21	4-Cl	2,4-diCl		MH ⁺ = 584,7 tr = 2,10 MS5
20	22	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 513,5 tr = 1,82 MS5
25	23	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 501,5 tr = 1,83 MS2 F = 85
30	24	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 497,5 tr = 1,83 MS2
35	25	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 551,4 tr = 1,90 MS2 F = 110
	26	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 513,5 tr = 1,80 MS2

5

10

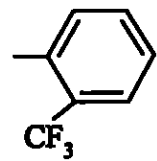
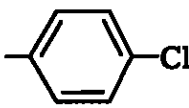
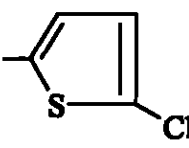
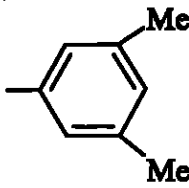
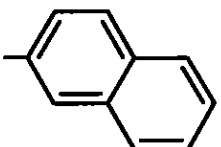
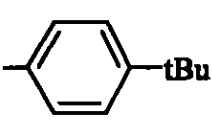
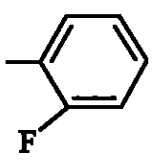
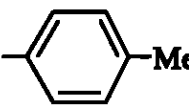
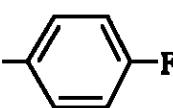
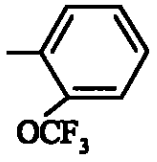
15

20

25

30

35

Compuestos	r ₄ , r' ₄	r ₅ , r' ₅	R ₁	Caracterización Condiciones p.f.°C
27	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 551,5 tr = 1,86 MS2
28	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 517,4 tr = 1,87 MS2
29	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 523,4 tr = 1,87 MS2 F = 118
30	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 511,5 tr = 1,89 MS2 F = 154
31	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 533,5 tr = 1,88 MS2
32	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 539,5 tr = 1,96 MS2
33	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 501,5 tr = 1,81 MS2 F = 75
34	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 497,5 tr = 1,84 MS2
35	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 501,5 tr = 1,82 MS2
36	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 567,5 tr = 1,88 MS2 F = 87

5

10

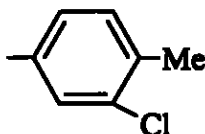
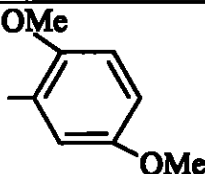
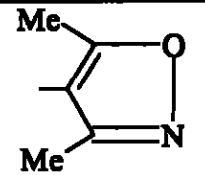
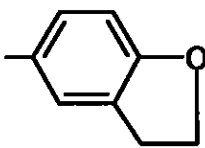
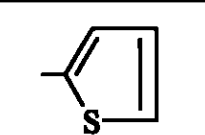
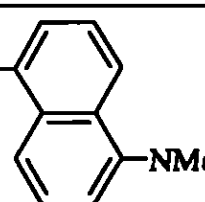
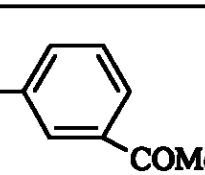
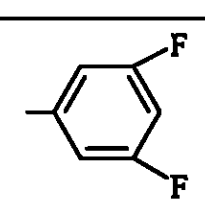
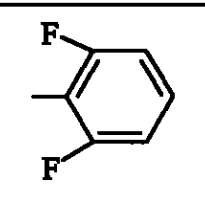
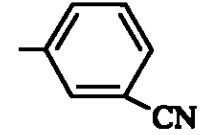
15

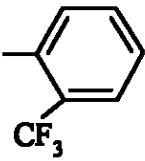
20

25

30

35

Compuestos	r ₄ , r' ₄	r ₅ , r' ₅	R ₁	Caracterización Condiciones p.f.°C
37	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 531,5 tr = 1,90 MS2
38	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 543,5 tr = 1,81 MS2
39	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 502,5 tr = 1,80 MS2
40	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 525,5 tr = 1,81 MS2
41	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 489,4 tr = 1,80 MS2
42	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 576,5 tr = 1,84 MS2
43	4-Cl	2-Cl		MH ⁺ = 525,5 tr = 1,78 MS5 F = 117
44	4-OMe	2,4-diCl		MH ⁺ = 548,8 tr = 6,67 MS5 F = 153
45	4-OMe	2,4-diCl		MH ⁺ = 548,8 tr = 6,39 MS5 F = 170
46	4-OMe	2,4-diCl		MH ⁺ = 537,8 tr = 6,35 MS5

Compuestos	r ₄ , r' ₄	r ₅ , r' ₅	R ₁	Caracterización Condiciones p.f.°C
47	4-OMe	2,4-diCl		MH ⁺ = 580,8 tr = 6,80 MS5

5

10

15

20

25

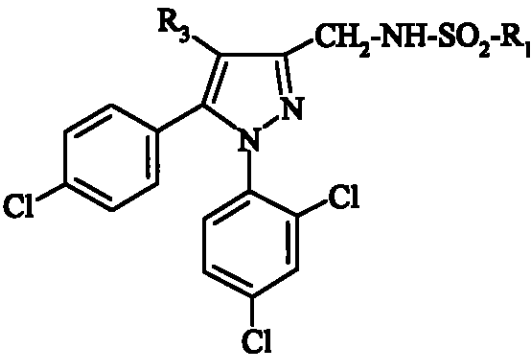
30

35

Tabla 2

5

10



15

20

25

30

35

compuestos	R ₁	R ₃	Caracterización Condiciones F°C
48		-CH ₂ OMe	F = 154°C.
49		-CH ₂ OMe	F = 74°C.
50		-CH ₂ OMe	F = 143°C.
51		-CH ₂ OMe	F = 85°C.
52		-OMe	MH ⁺ = 556,0 tr = 11,48
53		-CH ₂ OH	F = 83°C.
54		-CH ₂ OH	F = 82°C.

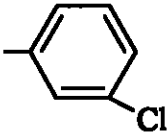
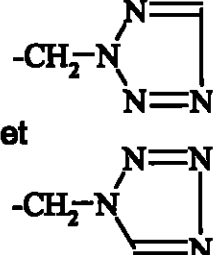
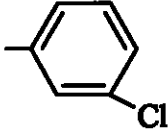
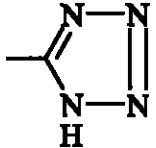
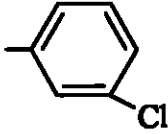
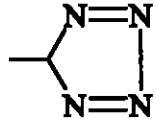
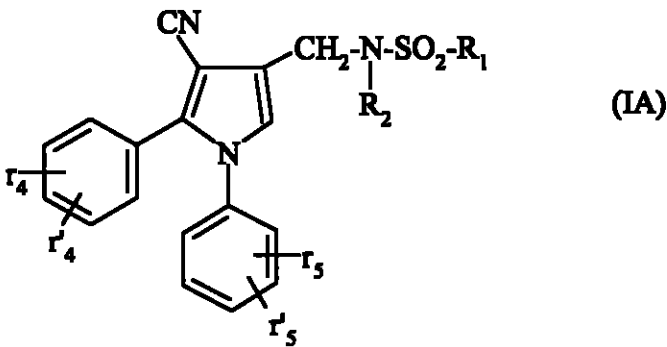
compuestos	R ₁	R ₃	Caracterización Condiciones F°C
5 66		 et	Mezcla de isómeros MH ⁺ = 607 tr ₁ = 10,52 tr ₂ = 10,99
10 67			
15 68			

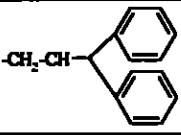
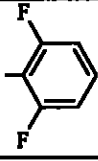
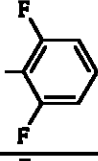
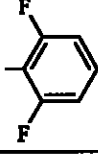
Tabla 3



5

10

15

compuestos	r ₄ , r' ₄	r ₅ , r' ₅	R ₁	R ₂	Caracterización Condiciones F°C
69	4-Cl	2,4-diCl		H	F = 116
70	4-OH	2,4-diCl		H	F = 196
71	4-OSO ₂ -nPr	2,4-diCl		H	F = 77
72	4-OSO ₂ -nPr	2,4-diCl		SO ₂ -nPr	F = 153

20

25

30

35

Los compuestos de la fórmula (I) tienen una afinidad muy buena *in vitro* (IC₅₀ ≤ 5.10⁻⁷M) para los receptores de los cannabinoides CB₁, en las condiciones experimentales descritas por M. Rinaldi-Carmona y al. (*FEBS Letters*, 1994, 350, 240-244).

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

La interacción de un compuesto según la invención con los receptores CB₁ presentes en el cerebro se determina en el ratón con el ensayo de unión ex vivo de [3H]-CP55940 después de una inyección intravenosa como se ha descrito en M. Rinaldi-Carmona y al., *FEBS Letters*, 1994, 350, 240-244 y M. Rinaldi-Carmona y al., *Life Sciences*, 1995, 56, 1941-1947.

La interacción de un compuesto según la invención con los receptores CB₁ presentes en la periferia se determina en ratones con el ensayo de inversión del efecto inhibitor de CP55940 sobre el tránsito gastrointestinal después de una administración oral como se describe en M. Rinaldi-Carmona y al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2004, 310, 905-914.

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

De esa manera, según otro de sus aspectos, la invención tiene como objeto los medicamentos para medicina humana o veterinaria que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de ese último con un ácido aceptable desde un punto de vista farmacéutico, o también un solvato o un hidrato del compuesto de fórmula (I).

De esta manera, los compuestos según la invención pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de enfermedades en las que están implicados los receptores de los cannabinoides CB₁, en el ser humano o en animales principalmente en mamíferos incluyendo de manera no limitativa perros, gatos, caballos, ganado vacuno y carneros.

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

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

Los compuestos de la fórmula (I) según la invención pueden igualmente ser utilizados como medicamentos en el tratamiento de los trastornos de la memoria, trastornos cognitivos, en particular en el tratamiento de las demencias seniles, la
20 enfermedad de Alzheimer, así como en el tratamiento de los trastornos de atención o de vigilancia.

Además, los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles como neuroprotectores, en el tratamiento de la isquemia, traumatismos craneales y en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas agudas o crónicas: incluyendo la corea, la corea de
25 Huntington, el síndrome de Tourette.

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

30 Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden utilizarse como medicamentos en la medicina humana o veterinaria en el tratamiento y la prevención de los trastornos del apetito, de la apetencia (por los azúcares, carbohidratos, drogas, alcoholes y cualquier sustancia apetitosa) y/o las conductas alimentarias, principalmente para el tratamiento de la obesidad o de la bulimia así como para el tratamiento de la
35 diabetes de tipo II o diabetes no dependiente de insulina y para el tratamiento de las dislipemias o del síndrome metabólico. Así los compuestos de la fórmula (I) según la invención son útiles en el tratamiento de la obesidad y de los riesgos asociados a la obesidad, principalmente los riesgos cardio-vasculares.

Además, los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden utilizarse como medicamentos en el tratamiento y la prevención de trastornos gastrointestinales, trastornos diarreicos, úlceras, vómitos, trastornos de la vejiga y urinarios, enfermedades

5 hepáticas tales como cirrosis crónica, fibrosis, esteatosis hepática y esteatohepatitis; así como de trastornos de origen endocrino, trastornos cardiovasculares, hipotensión, arteriosclerosis, choque hemorrágico, choque séptico, asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Raynaud, glaucoma, trastornos de
10 fertilidad, parto prematuro, interrupción del embarazo, fenómenos inflamatorios, enfermedades del sistema inmunitario, en especial autoinmunitarias y neuroinflamatorias tales como artritis reumatoide, artritis reactiva, enfermedades que implican desmielinización, esclerosis múltiple, enfermedades infecciosas y virales tales como encefalitis, accidentes cerebrovasculares y también como medicamentos para la
15 quimioterapia anticancerosa, para el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré y para el tratamiento de enfermedades óseas y osteoporosis.

Según la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son especialmente útiles para la preparación de medicamentos útiles para la prevención y el tratamiento de trastornos psicóticos, en especial esquizofrenia, trastornos de déficit de atención e
15 hiperactividad (TDAH) en niños hipercinéticos; para la prevención y el tratamiento de déficits mnésicos y cognitivos; dependencia del alcohol, dependencia nicotínica, deshabituamiento del alcohol y deshabituamiento del tabaco; enfermedades neurodegenerativas agudas o crónicas.

Más particularmente, los compuestos de fórmula (I) según la presente invención son
20 útiles en el tratamiento y la prevención de trastornos del apetito, trastornos metabólicos, trastornos gastrointestinales, fenómenos inflamatorios, enfermedades del sistema inmunitario, trastornos psicóticos, dependencia alcohólica y dependencia nicotínica.

Según uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de la fórmula (I), de sus sales farmacéuticamente aceptables y de sus solvatos o hidratos para el tratamiento de los trastornos y enfermedades indicados anteriormente.
25

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

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

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden contener, junto
35 a un compuesto de fórmula (I), otro (o varios) principio activo útil en el tratamiento de los trastornos y enfermedades indicados anteriormente.

Así, la presente invención tiene igualmente como objetivo composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I) según la presente invención asociado con un (o varios) principio activo elegido entre una de las clases terapéuticas siguientes:

- otro antagonista de los receptores CB₁ de los cannabinoides;

- un modulador de los receptores CB₂ de los cannabinoides;
- un antagonista de los receptores AT₁ de la angiotensina II;
- un inhibidor de la enzima de conversión;
- un antagonista cálcico;
- 5 - un diurético;
- un beta-bloqueante;
- un antihiperlipemiente o un antihipercolesteremiante;
- un antidiabético;
- otro agente anti-obesidad o que actúe sobre los trastornos del metabolismo;
- 10 - un agonista nicotínico o un agonista nicotínico parcial;
- un antidepresivo, un antipsicótico o un ansiolítico;
- un anticanceroso o un agente antiproliferativo;
- un antagonista de los opioides;
- así como:
- 15 - un agente que mejora la memoria;
- un agente útil en el tratamiento del alcoholismo o de los síntomas del síndrome de abstinencia;
- un agente útil para tratar la osteoporosis;
- un anti-inflamatorio no esteroide o esteroide;
- 20 - un anti-infeccioso;
- un analgésico;
- un antiasmático.

Por antagonista de los receptores AT₁ de la angiotensina II, se entiende un compuesto tal como candesartán, cilexetil, eprosartán, irbesartán, losartán potásico, olmesartán, medoxomil, telmisartán o valsartán, pudiendo estar cada uno de esos compuestos asociado con un diurético, tal como hidroclorotiazida.

Por inhibidor de la enzima de conversión, se entiende un compuesto tal como alacepril, benacepril, captopril, cilazapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril, trandolapril o zofenopril, pudiendo estar asociado cada uno de esos compuestos con un diurético, tal como la hidroclorotiazida o la indapamida, o con un antagonista cálcico, tal como la amlodipina, el diltiazem, la felodipina o el verapamil.

Por antagonista cálcico se entiende un compuesto tal como la amlodipina, aranidipina, benidipina, bepridil, cilnidipina, diltiazem, hidrocloruro etanólico de efonidipina, fasudil, felodipina, isradipina, lacidipina, hidrocloruro de lercanidipina, manidipina, hidrocloruro de mibefradil, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, terodilina o verapamil.

Por beta bloqueante, se entiende un compuesto tal como acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bunitrolol, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, cloranolol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, landiolol, levobunolol, levomoprolol, mepindolol,

metipranolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propanolol, salmeterol, sotalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, xamoterol o xibenolol.

5 Por antihiperlipemiente o antihipercolesterolemiente, se entiende un compuesto elegido entre los fibratos, tales como el alufibrato, beclobrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, etofibrato o fenofibrato; las esatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa), tales como atorvastatina, fluvastatina sódica, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina, o un compuesto tal como acipimox, nicotinato de aluminio, azacosterol, colesiramina, dextrotiroxina, meglutol, niceritrol, nicoclonato, ácido
10 nicotínico, beta-sitosterol o tiadenol.

Por antidiabético, se entiende un compuesto que pertenece a una de las clases siguientes: las sulfonilureas, las biguanidinas, los inhibidores de la alfa glucosidasa, las tiazolidinedionas, las metiglinidas, tal como la acarbosa, acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glibornurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona,
15 glisoxepida, glibuzol, glimidina, metahexamida, metformina miglitol, nateglinida, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, tolazamida, tolbutamida, troglitazona o voglibosa, así como los análogos de la insulina.

Por otro agente anti-obesidad, o que actúe sobre los trastornos del metabolismo, se entiende un compuesto tal como amfepramona, benfluorex, benzfetamina, indanorex, mazindol, mefenorex, metanfetamina, D-norpseudoefedrina, sibutramina, un topiramato,
20 un inhibidor de lipasa (orlistat o cetilistat), un agonista PPAR (del inglés Peroxisome Proliferator Activated Receptor Agonist), un agonista de la dopamina, un agonista de los receptores de leptina, un inhibidor de la recaptación de serotonina, un agonista beta-3, un agonista CCK-A, un inhibidor de NPY, un agonista de los receptores MC4, un antagonista de los receptores MCH (del inglés Melanin Concentrating Hormone), un antagonista de la orexina, un inhibidor de fosfodiesterasa, un inhibidor de 11 β HSD (11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa), un inhibidor de DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV), un antagonista (o agonista inverso de la histamina H3, un derivado CNTF (del inglés Ciliary Neurotrophic Factor), un agonista de los receptores GHS (del inglés Growth Hormone Secretagogue, un modulador de la grelina, un inhibidor de diacylglicerol aciltransferasa (DGAT), un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), un agonista de la hormona tiroidea, un antagonista de los receptores glucocorticoides, un inhibidor de esteroil-CoA-desaturasa (SCD), un modulador de los transportadores de fosfato, de glucosa, de ácidos grasos, de dicarboxilato, un antagonista 5HT₂, un antagonista 5HT₆ o un agonista de la bombesina.
30

35 Por antagonista de los opioides se entiende un compuesto tal como la naltrexona, naloxona o nalmefeno.

Por agente útil en el tratamiento del alcoholismo así como de los síntomas del síndrome de abstinencia se entiende el acamprosato, las benzodiazepinas, los bloqueantes beta, la clonidina o la carbamazepina.

Por agente útil para tratar la osteoporosis se entiende, por ejemplo, los bifosfonatos, tales como etidronato, clodronato, tiludronato o risedronato.

Según la presente invención, también pueden asociarse otros compuestos que tienen propiedades antihiperlipemiantes, antihipercolesterolemiantes, antidiabéticas o anti-obesidad. Más especialmente pueden asociarse los compuestos que pertenecen a una de las clases siguientes:

- 5 inhibidores de PTP 1 B (del inglés Protein Tyrosine Phosphase -1B), agonistas de los receptores VPAC 2, moduladores de GLK, moduladores retinoides, inhibidores de glucógeno fosforilasa (HGLPa), antagonistas del glucagón, inhibidores de glucosa-6 fosfato, activadores de piruvato deshidrogenasa quinasa (PKD), moduladores de RXR, FXR, LXR, inhibidores de SGLT (del inglés Sodium Dependant Glucose Transporter),
10 inhibidores de CETP (del inglés Cholesterylester Transfer Protein), inhibidores de escualeno sintetasa, inhibidores de escualeno epoxidasa, inhibidores de la síntesis de triglicéridos, inductores de los receptores LDL (del inglés Low Density Lipoprotein), inhibidores de IBAT, inhibidores de FBPasa (fructosa-1,6-bifosfatasa) o moduladores de CART (del inglés Cocaine-Amphetamine-Regulated Transcript) los moduladores MC 4
15 (melanocortina 4), los antagonistas de los receptores de orexina.

Según otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos y el otro principio activo asociado se pueden administrar de manera simultánea, por separado o escalonado en el tiempo.

- 20 Por « utilización simultánea » se entiende la administración de los compuestos de la composición según la invención comprendidos en una sola y la misma forma farmacéutica.

Por « utilización separada » se entiende la administración, al mismo tiempo, de los dos compuestos de la composición según la invención comprendido cada uno en una forma farmacéutica distinta.

- 25 Por "utilización escalonada" se entiende la administración sucesiva del primer compuesto de la composición de la invención, comprendido en una forma farmacéutica y, a continuación, el segundo compuesto de la composición según la invención, comprendido dentro de una forma farmacéutica distinta. En este caso, el intervalo de tiempo transcurrido entre la administración del primer compuesto de la composición
30 según la invención y la administración del segundo compuesto de la misma composición según la invención generalmente no excede 24 horas.

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

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas para vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas blandas o duras, los polvos, los gránulos y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica,

transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

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

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

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

15 Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis más altas o más bajas, y tales dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente está determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

20 La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas antes, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos o solvatos.

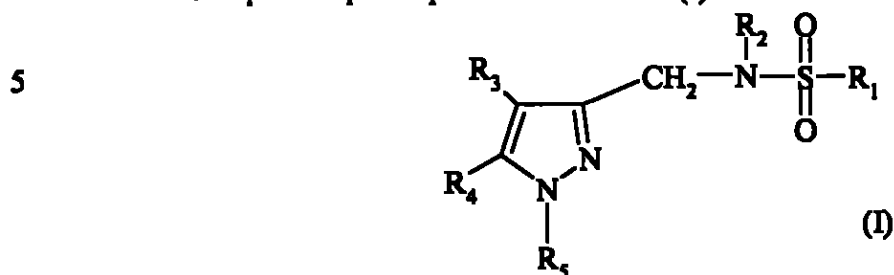
25

30

35

REIVINDICACIONES

1 Compuesto que responde a la fórmula (I):



10 en la que:

- R₁ representa:

15 . alquilo(C₁-C₁₂) no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de flúor, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), fenoxi, radical trifluorometoxi, radical difluorometoxi, radical difluorometiltio, radical trifluorometiltio;

20 . un radical carbocíclico no aromático (C₃-C₁₂) no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre alquilo (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), átomo de flúor, hidroxilo, radical trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometiltio o difluorometiltio;

25 . metilo sustituido con un radical carbocíclico no aromático (C₃-C₁₂) no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), átomo de flúor, hidroxilo, radical trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometiltio o difluorometiltio;

30 . un radical fenilo, bencilo, benzhidrilo, benzhidrilmetilo, en el cada grupo fenilo está no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, metilendioxi, ciano, nitro, grupo alquilcarbonilo(C₁-C₄) o un grupo Alk, OAlk, S(O)_nAlk o OS(O)_nAlq;

35 . un radical fenilo sustituido con un radical heterocíclico elegido entre pirrolilo, imidazolilo, piridilo o pirazolilo, no estando dicho radical heterocíclico sustituido o estando sustituido una o varias veces con uno o varios sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);

35 . un radical fenilo sustituido con fenilo o con fenoxi, en el cada grupo fenilo está no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, metilendioxi, ciano, nitro, grupo alquilcarbonilo(C₁-C₄) o un grupo Alk, OAlk, S(O)_nAlk o OS(O)_nAlq;

35 . un radical tienilo, furilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, piridilo, estando dicho radical sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, grupo alquilo(C₁-C₄) o grupo trifluorometilo;

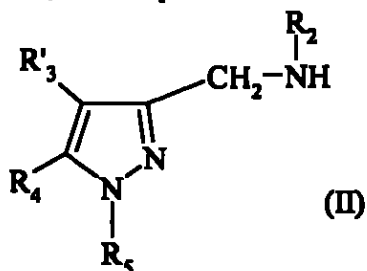
- . tetrahidronaftalenilo o naftilo no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo (C₁-C₄), di-alquil(C₁-C₄)amino o un grupo trifluorometilo;
- 5 . un 2,3-dihidrobenzofuran-ilo no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo alquilo(C₁-C₄);
- . indol-2-ilo o N-metilindol-2-ilo;
- R₂ representa un átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₄) o un grupo alquil(C₁-C₄)sulfonilo;
- 10 - R₃ representa ciano, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), cianometilo, hidroximetilo, alcoxi(C₁-C₄)metilo, fluorometilo, tetrazolilmetilo, N-(metil)tetrazolilmetilo, tetrazolilo, N-(metil)tetrazolilo, un grupo CONR₆R₇, un grupo CH₂S(O)_nalquilo(C₁-C₄), un grupo COOR₈ o un grupo CH₂NR₆R₇;
- R₄ y R₅ representan cada uno independientemente fenilo no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₇) no sustituido o sustituido una o varias veces con un átomo de flúor, un grupo, OAlk, S(O)_nAlk o OS(O)_nAlk;
- 15 - R₆ y R₇ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄) o R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo no sustituido o sustituido una o varias veces con un alquilo(C₁-C₄);
- 20 - R₈ representa un alquilo (C₁-C₄);
- n representa 0, 1 ó 2;
- Alk representa alquilo(C₁-C₄)no sustituido o sustituido una o varias veces con un átomo de flúor;
- 25 en el estado de base o de sales de adición de ácidos, así como en el estado de hidratos o de solvatos.
- 2 Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (I), en la que:
- R₁ representa:
- 30 . alquilo (C₁-C₇);
- . cicloalquilo (C₃-C₇) no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo alquilo (C₁-C₄);
- . cicloalquil(C₃-C₇)-metilo no sustituido o sustituido una o varias veces sobre el carbociclo con un alquilo(C₁-C₄);
- 35 . fenilo no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), ciano, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo S(O)_nAlk, un grupo alquil(C₁-C₄)carbonilo, fenilo;
- . un bencilo no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄); un grupo trifluorometilo;

- . un radical tienilo, furilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, estando dicho radical no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, grupo alquilo(C₁-C₄) o grupo trifluorometilo;
- 5 . naftilo no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo(C₁-C₄), dialquil(C₁-C₄)amino;
- . un 2,3-dihidrobenzofuran-ilo no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo alquilo(C₁-C₄);
- R₂ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄);
- 10 - R₃ representa ciano, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), cianometilo, hidroximetilo, alcoxi(C₁-C₄)metilo, fluorometilo, tetrazolilmetilo, N-(metil)tetrazolilmetilo, tetrazolilo, N-(metil)tetrazolilo, un grupo CONR₆R₇, un grupo CH₂S(O)_nAlk, un grupo COOR₈;
- R₄ y R₅ representan cada uno independientemente fenilo no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un alquilo(C₁-C₇), alcoxi(C₁-C₄), un grupo trifluorometilo o un grupo S(O)_nAlk;
- 15 - R₆ y R₇ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄) o R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo no sustituido o sustituido una o varias veces con un alquilo(C₁-C₄);
- 20 - R₈ representa un alquilo (C₁-C₄);
- n representa 0, 1 o 2;
- Alk representa alquilo (C₁-C₄);
- 25 en el estado de base o de sales de adición de ácidos, así como en el estado de hidratos o de solvatos.
3. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula I_A en la que R₃ es ciano y los sustituyentes R₁, R₂, R₄, R₅ son tal como se han definido para compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1.
- 30 4. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula I_B en la que R₃ es hidroxilo y los sustituyentes R₁, R₂, R₄, R₅ son tal como se han definido para compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1.
5. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula I_C en la que R₃ es alcoxi(C₁-C₄) y los sustituyentes R₁, R₂, R₄, R₅ son tal como se han definido para compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1.
- 35 6. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula I_F en la que R₃ es alcoxi(C₁-C₄)metilo y los sustituyentes R₁, R₂, R₄, R₅ son tal como se han definido para compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1.
7. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula I_I en la que R₃ es un grupo CONR₆R₇ y los sustituyentes R₁, R₂, R₄, R₅, R₆ y R₇ son tal como se han definido para compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1.

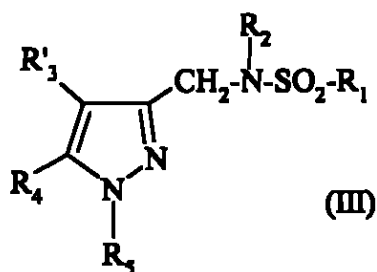
8. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula I_J en la que R₃ es un COOR₈ y los sustituyentes R₁, R₂, R₄, R₅ y R₈ son tal como se han definido para compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1.
- 5 9. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula I_O en la que R₃ es un tetrazol-1-ilmetilo o un tetrazol-2-ilmetilo y los sustituyentes R₁, R₂, R₄, R₅ son tal como se han definido para compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1.
- 10 10. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula I en la que:
 - R₁ representa:
 - . un radical fenilo, bencilo, benzhidrido o benzhidrilmetilo, en el que cada grupo fenilo no está sustituido o está sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), metilendioxi, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, difluorometiltio, grupo S(O)_nAlk, grupo OS(O)_nAlk o grupo alquilcarbonilo(C₁-C₄);
 - 15 . un radical furilo no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un alquilo(C₁-C₄), un grupo trifluorometilo;
 - R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil(C₁-C₄)sulfonilo;
 - R₃ representa ciano, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), hidroximetilo, alcoxi(C₁-C₄)metilo,
 - 20 un grupo CONR₆R₇, un grupo COOR₈, un tetrazol-1-ilmetilo o un tetrazol-2-ilmetilo, siendo los grupos R₆, R₇, R₈ tal como se han definido para (I);
 - R₄ representa un 4-clorofenilo, un 4-metoxifenilo o un 4-OSO₂-Alk, donde Alk representa un alquilo(C₁-C₄) no sustituido o sustituido una o varias veces con un átomo de flúor;
 - 25 - R₅ representa 2-clorofenilo, 2-bromofenilo o 2,4-diclorofenilo; en el estado de base o de sal de adición de ácidos, así como en el estado de hidratos o de solvatos.
11. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula I en la que:
 - 30 - R₁ representa un grupo 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3,6-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, bencilo, 4-trifluorometilbencilo o 2-trifluorometil-4-metilfurilo;
 - R₂ representa un átomo de hidrógeno;
 - R₃ representa un grupo ciano, metoxi o dimetilaminocarbonilo;
 - R₄ representa 4-clorofenilo, 4-metoxi o 4-propanosulfonilo;
 - 35 - R₅ representa 2,4-diclorofenilo o 2-clorofenilo; en el estado de base o de sal de adición de ácidos, así como en el estado de hidratos o de solvatos.
12. Compuesto según la reivindicación 1, elegido entre:
 - N-[[5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il]metil}-3-cianobencenosulfonamida,

- N-[[5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il]metil]-3-trifluorobencenosulfonamida,
- N-[[5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il]metil]-2-trifluorometoxibencenosulfonamida,
- 5 - N-[[5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il]metil]-3-metoxibencenosulfonamida,
- N-[[5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il]metil]-3-clorobencenosulfonamida,
- N-[[5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]metil]-3-fluorobencenosulfonamida,
- 10 - N-[[5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]metil]-2-fluorobencenosulfonamida,
- N-[[5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]metil]-2-trifluorometoxibencenosulfonamida,
- 15 - N-[[5-(4-metoxifenil)-4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il]metil]-3,5-difluorobencenosulfonamida,
- N-[[5-(4-clorofenil)-4-metoxi-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il]metil]-3-clorobencenosulfonamida,
- 5-(4-clorofenil)-3-([[(3-clorofenil)sulfonyl]amino]metil)-1-(2,4-diclorofenil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,
- 20 - N-[[5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il]metil]-1-fenilmetanosulfonamida,
- N-[[5-(4-clorofenil)-4-ciano-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il]metil]-5-metil-2-(trifluorometil)furano-3-sulfonamida;
- 25 en el estado de base o de sal de adición de ácidos, así como en el estado de hidratos o de solvatos.

13. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 caracterizado porque se hace reaccionar, en presencia de una base, en el seno de un disolvente, un compuesto de fórmula:



35 en la que R₂, R₄, R₅ son tal como se han definido para un compuesto de fórmula (I) y R'₃ representa R₃ o un precursor de R₃, con un halogenuro de sulfonylo de fórmula HalSO₂R₁, en la que R₁ es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 y Hal representa un átomo de halógeno; y, si es necesario, se transforma el compuesto obtenido de fórmula:



5

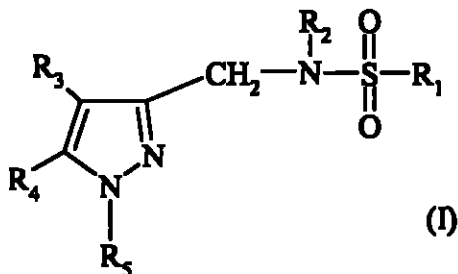
en la que R'₃ es R₃ o es un precursor de R₃, en un compuesto de fórmula (I).

14. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o un hidrato o un solvato de un compuesto de fórmula (I).
15. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o un hidrato o un solvato de ese compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
16. Utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades en las están implicados los receptores CB₁.
17. Utilización según la reivindicación 16, caracterizada por que las enfermedades son trastornos psiquiátricos, dependencia y síndrome de abstinencia de una sustancia, trastornos cognitivos, trastornos de atención y vigilancia, y enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas.
18. Utilización según la reivindicación 16, caracterizada porque las enfermedades son trastornos del metabolismo, trastornos de apetencia, trastornos de apetito, obesidad, diabetes tipo II, síndrome metabólico o dislipemia.
19. Utilización según la reivindicación 16, caracterizada porque las enfermedades son dolor, dolor neuropático o dolor inducido por el tratamiento anticanceroso.
20. Utilización según la reivindicación 16, caracterizada porque las enfermedades son trastornos gastrointestinales, vómitos, trastornos diarreicos, úlcera o enfermedades hepáticas.
21. Utilización según la reivindicación 16, caracterizada porque las enfermedades son enfermedades del sistema inmunitario, artritis reumatoide, desmielinización, esclerosis en placa o enfermedades inflamatorias.
22. Utilización según la reivindicación 16, caracterizada porque las enfermedades son enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, esquizofrenia, trastornos cognitivos, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y síndrome de abstinencia tabaquil.

35

RESUMEN DESCRIPTIVO

La presente invención tiene como objeto los compuestos de la fórmula (I):



en la que:

- R₁ representa
 - . un (C₁-C₁₂)alquilo no sustituido o sustituido;
 - . un radical carbocíclico no aromático (C₃-C₁₂) no sustituido o sustituido;
 - . metilo sustituido con un radical carbocíclico no aromático (C₃-C₁₂) no sustituido o sustituido;
 - . un radical fenilo, bencilo, benzhidrilo o benzhidrilmetilo no sustituidos o sustituidos;
 - . un radical tienilo, furilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, piridilo;
 - . un tetrahidronaftalenilo o un naftilo no sustituido o sustituido;
 - . 2,3-dihidrobenzofuranilo no sustituido o sustituido;
 - . indol-2-ilo o N-metilindol-2-ilo;
 - R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) o un grupo alquilo(C₁-C₄)sulfonilo;
 - R₃ representa ciano, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), cianometilo, hidroximetilo, alcoxi(C₁-C₄)metilo, fluorometilo, tetrazolilmetilo, N-(metil)tetrazolilmetilo, tetrazolilo, N-(metil)tetrazolilo, un grupo CONR₆R₇, un grupo CH₂S(O)_nalquilo(C₁-C₄), un grupo COOR₈ o un grupo CH₂NR₆R₇;
 - R₄ y R₅ representan cada uno independientemente un fenilo no sustituido o sustituido.
- Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

Extracto de p. folio 60



Expediente No		0600023	No de Follo
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	✓	1
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS.		
Observaciones sobre con orden final			

67
68

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-067773-00000-0000
9 Pac: 2006-07-12 18:05:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Ttr. 2 PATENTES
Eve. 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios: 62

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 51,920
FECHA : JULIO 10 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54929896	10/07/2006	42,127,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

06 14775-801-001-0



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-067773-00000-0000

9 Feb 2006-07-12 16:08:38 Dep. 2020 NUECREACIONE

TIT 2 PATENTES

Eve: 1 REGDEPOSITO

Act 411 PRESENTACION

Folio: 62

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISI PCT

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ◆ Descripción de la invención
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

F-6 B
Firma Responsable

Fecha 12-IV-06

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

64
62

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOPI AVENTIS

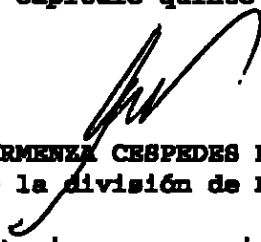
REFERENCIA	Radicación No. 6 67773
	Trámite 2
	Evento 1
	Actuación 430
	Oficio No. 7992

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

1. Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el(los) inventor(s) al(los) solicitante(s) o a su(s) causante(s) (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 25 JUL 2006
adpa1

~~27~~

27 / 410 2006