



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 326 357**

⑫ Número de solicitud: 200850020

⑬ Int. Cl.:
C07D 231/06 (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **27.07.2006**

⑯ Prioridad: **29.07.2005 EP 05384033**
05.08.2005 US 60/705,454

⑰ Fecha de publicación de la solicitud: **07.10.2009**

Fecha de la concesión: **08.04.2010**

⑱ Fecha de anuncio de la concesión: **21.04.2010**

⑲ Fecha de publicación del folleto de la patente:
21.04.2010

⑳ Titular/es: **LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**
Avenida Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES

㉑ Inventor/es: **Buschmann, Helmut, H.;**
Torrens Jover, Antonio;
Benet Buchholz, Jordi y
Sola Carandell, Lluís

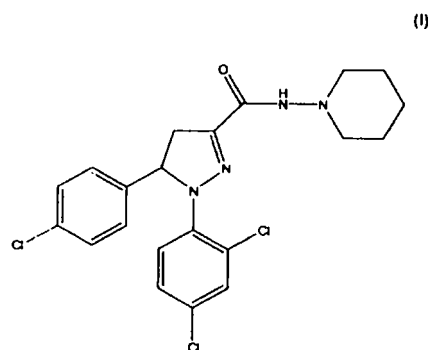
㉒ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

㉓ Título: **Fase amorfa de una pirazolina sustituida, su preparación y su uso como medicamento.**

㉔ Resumen:

Fase amorfa de una pirazolina sustituida, su preparación y su uso como medicamento.

La presente invención se refiere a una fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida, procedimientos para su preparación, medicamentos que comprenden este compuesto, así como su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de seres humanos y animales.



ES 2 326 357 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Fase amorfa de una pirazolina sustituida, su preparación y su uso como medicamento.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una fase amorfa de una pirazolina sustituida, métodos para su preparación, medicamentos que comprenden el compuesto, así como su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de seres humanos y animales.

10 **Antecedentes de la invención**

Los cannabinoides son compuestos que se derivan de la planta *Cannabis sativa* que se conoce comúnmente como marihuana. El compuesto químico más activo de los cannabinoides naturales es el tetrahidrocannabinol (THC), particularmente el Δ^9 -THC.

Estos cannabinoides naturales, además de sus análogos sintéticos, potencian sus efectos fisiológicos por medio de la unión a receptores acoplados a proteína G específicos, los denominados receptores de cannabinoides.

En la actualidad, se han identificado y clonado dos tipos diferenciados de receptores que se unen tanto a los cannabinoides naturales como a los sintéticos. Estos receptores, que se designan CB_1 y CB_2 , participan en una variedad de procesos fisiológicos o patofisiológicos en seres humanos y animales, por ejemplo, procesos relacionados con el sistema nervioso central, el sistema inmunitario, el sistema cardiovascular, el sistema endocrino, el sistema respiratorio, el tracto gastrointestinal o con la reproducción, tal como se describe por ejemplo, en Hollister, Pharm. Rev. 38, 1986, 1-20; Reny y Singha, Prog. Drug. Res., 36, 71-114, 1991; Consroe y Sandyk, en Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology, 459, Murphy L. y Barthe A. Eds., CRC Press, 1992.

Por tanto, los compuestos que tienen una alta afinidad de unión por estos receptores de cannabinoides y que son adecuados para modular estos receptores son útiles en la prevención y/o el tratamiento de trastornos relacionados con los receptores de cannabinoides.

En particular, el receptor CB_1 participa en muchos trastornos diferentes relacionados con la ingestión de alimentos, tales como bulimia u obesidad, incluyendo obesidad asociada con la diabetes tipo II (diabetes no insulínica dependiente) y por tanto, pueden utilizarse compuestos adecuados para regular este receptor en la profilaxis y/o el tratamiento de estos trastornos.

35 **Descripción de la invención**

Por tanto, un objeto de la presente invención fue proporcionar compuestos novedosos para su uso como principios activos en medicamentos. En particular, estos principios activos deben ser adecuados para la modulación de los receptores de cannabinoides, más particularmente para la modulación de los receptores de cannabinoides 1 (CB_1).

Dicho objeto se consiguió proporcionando la fase amorfa del compuesto de piperidinil-pirazolina facilitado a continuación.

Se ha encontrado que estos compuestos tienen una alta afinidad por los receptores de cannabinoides, particularmente para el receptor CB_1 , y que actúan como moduladores, por ejemplo, antagonistas, agonistas inversos o agonistas de estos receptores. Por tanto, son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de diversos trastornos relacionados con el sistema nervioso central, el sistema inmunitario, el sistema cardiovascular, el sistema endocrino, el sistema respiratorio, el tracto gastrointestinal o con la reproducción en seres humanos y/o animales, preferiblemente en seres humanos incluyendo lactantes, niños y personas mayores.

Así, en uno de sus aspectos la presente invención se refiere a la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida.

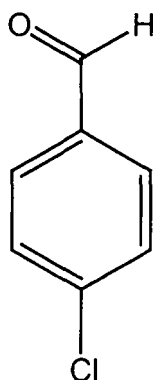
Un aspecto de la presente invención es la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida, que muestra una transición vítrea en el análisis por DSC a $62 \pm 2^\circ\text{C}$.

Un aspecto de la presente invención es la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida, que muestra en el espectro de FTIR picos a $1475 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ y/o $1089 \pm 5\text{ cm}^{-1}$, mientras que carece de un pico y/o picos a $1515 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ y/o $837 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ y/o $658 \pm 5\text{ cm}^{-1}$. Preferiblemente, la fase amorfa muestra ambos picos o carece de los 3 picos, más preferiblemente, la fase amorfa muestra ambos picos y carece de los 3 picos.

La fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida, caracterizada porque muestra en el espectro de FTRaman bandas a $3067 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ y/o $2940 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ y/o $1667 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ y/o $1589 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ y/o $1392 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ y/o $1242 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ y/o $1090 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ y/o $781 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ y/o $662 \pm 5\text{ cm}^{-1}$. Preferiblemente la fase amorfa muestra 2 de las bandas, más preferiblemente 4 de las bandas, de manera más preferida todas las bandas.

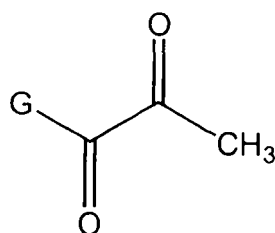
Es altamente preferido si la fase amorfa muestra la transición vítrea y los picos de FTIR, o bien, la transición vítrea y las bandas de FTRaman, o bien, los picos de FTIR y las bandas de FTRaman, más preferiblemente si muestra la transición vítrea, las bandas de FTRaman y los picos de FTIR.

En otro aspecto, la presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida, según el cual al menos un compuesto de benzaldehído de fórmula general II



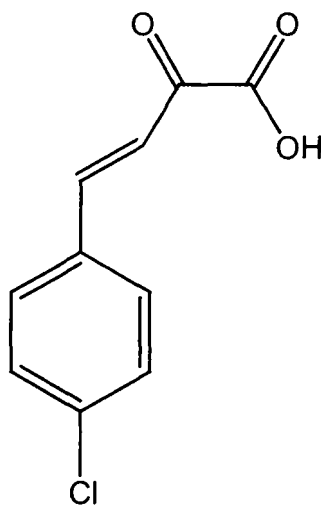
II

se hace reaccionar con un compuesto de piruvato de fórmula (III)



(III) ,

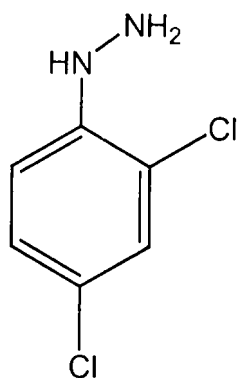
en la que G representa un grupo OR, siendo R un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, o G representa un grupo O^-K siendo K un catión, para dar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

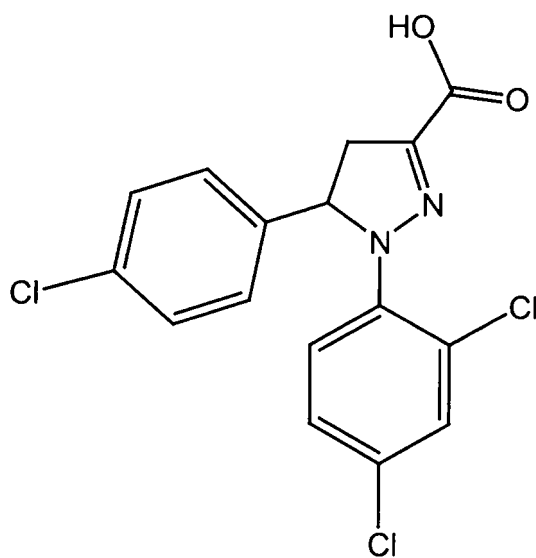
ES 2 326 357 B1

que opcionalmente se aísla y/u opcionalmente se purifica, y que se hace reaccionar con una fenilhidrazina opcionalmente sustituida de fórmula (V)



(V)

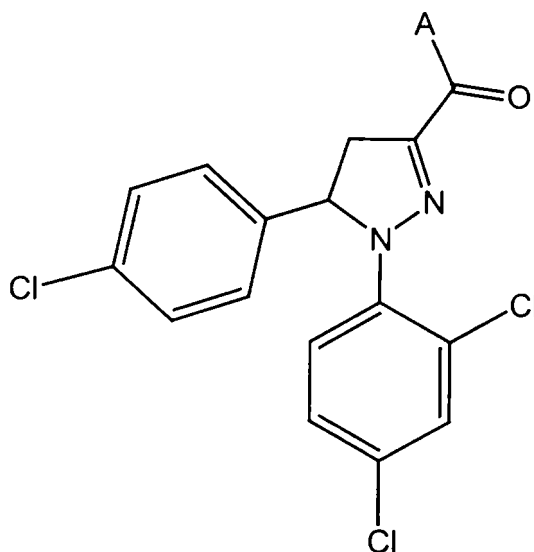
o con una sal correspondiente de la misma, bajo atmósfera inerte, para dar un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

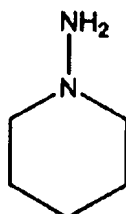
ES 2 326 357 B1

que opcionalmente se aísla y/u opcionalmente se purifica, y se transfiere opcionalmente bajo una atmósfera inerte a un compuesto de fórmula (VII) por medio de la reacción con un agente activante



(VII)

en la que A representa un grupo saliente, aislándose opcionalmente y/o purificándose opcionalmente dicho compuesto, y al menos un compuesto de fórmula general (VII) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



bajo atmósfera inerte para dar (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida, que opcionalmente se aísla y/u opcionalmente se purifica,

seguido por una etapa de fusión en la que la (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida se funde y posteriormente una etapa de enfriamiento, en la que la masa fundida se enfría hasta temperatura ambiente (25°C) o inferior, para dar la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida.

Se prefiere que la temperatura utilizada para la fusión en la etapa de fusión esté entre 185 y 205°C, preferiblemente entre 190 y 200°C.

También se prefiere que la temperatura utilizada en la etapa de enfriamiento esté alrededor o por debajo de 0°C.

La reacción del compuesto de benzaldehído de fórmula II con un compuesto de piruvato de fórmula III se lleva a cabo preferiblemente en presencia de al menos una base, más preferiblemente en presencia de un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o un metóxido de metal alcalino, tal como metóxido de sodio, como se describe, por ejemplo, en Synthetic communications, 26(11), 2229-33, (1996). La descripción respectiva se incorpora como referencia al presente documento y forma parte de la descripción. Preferiblemente, puede utilizarse piruvato de sodio como el compuesto de piruvato. Preferiblemente, dicha reacción se lleva a cabo en un medio de reacción prático tal como un alcohol alquílico C₁₋₄ o mezclas de estos. También pueden utilizarse mezclas de tales alcoholes con agua, por ejemplo, etanol/agua.

La temperatura de reacción, así como la duración de la reacción, puede variar en un amplio intervalo. Las temperaturas de reacción preferidas oscilan desde -10°C hasta el punto de ebullición del medio de reacción. Los tiempos de reacción adecuados pueden variar, por ejemplo, desde varios minutos hasta varias horas.

También se prefiere llevar a cabo la reacción del compuesto de benzaldehído de fórmula II con un compuesto de piruvato de fórmula III en condiciones catalizadas por ácido, más preferiblemente llevando a reflujo la mezcla en diclorometano en presencia de trifluorometanosulfonato de cobre (II) tal como se describe, por ejemplo, en Synlett, (1), 147-149, 2001. La descripción respectiva se incorpora como referencia al presente documento y forma parte de la descripción.

La reacción del compuesto de fórmula (IV) con una fenilhidrazina sustituida de fórmula (V) se lleva a cabo preferiblemente en un medio de reacción adecuado, tal como alcoholes o éteres C₁₋₄, tales como dioxano o tetrahidrofurano o mezclas de al menos dos de estos compuestos anteriormente mencionados. También preferiblemente, dicha reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido, mediante lo cual el ácido puede ser orgánico, tal como ácido acético y/o inorgánico, tal como ácido clorhídrico. Además, la reacción también puede llevarse a cabo en presencia de una base, tal como piperidina, piperazina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio o etóxido de sodio, o también puede utilizarse una mezcla de al menos dos de estas bases.

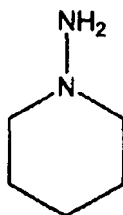
La temperatura de reacción, así como la duración de la reacción, puede variar en un amplio intervalo. Las temperaturas de reacción preferidas oscilan desde la temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 25°C, hasta el punto de ebullición del medio de reacción. Los tiempos de reacción adecuados pueden variar, por ejemplo, desde varios minutos hasta varias horas.

El grupo carboxílico del compuesto de fórmula (VI) puede activarse para reacciones posteriores mediante la introducción de un grupo saliente adecuado según métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (VI) se transfieren a un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido, un anhídrido mixto, un éster alquílico C₁₋₄, un éster activado tal como éster p-nitrofenílico. Otros métodos bien conocidos para la activación de ácidos incluyen la activación con N,N-diciclohexilcarbodiimida o hexafluorofosfato de benzotriazol-N-oxotris(dimetilamino)fosfonio (BOP)).

Si dicho compuesto activado de fórmula (VII) es un cloruro de ácido, se prepara preferiblemente mediante la reacción del ácido correspondiente de fórmula (VI) con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, mediante lo cual dicho agente de cloración también se utiliza como disolvente. Preferiblemente, también puede utilizarse un disolvente adicional. Los disolventes adecuados incluyen hidrocarburos tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono, éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano o dimetoxietano. También pueden utilizarse mezclas de dos o más disolventes de una clase o dos o más disolventes de diferentes clases. La temperatura de reacción preferida oscila desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente y los tiempos de reacción desde varios minutos hasta varias horas.

Si dicho compuesto activado de fórmula (VII) es un anhídrido mixto, dicho anhídrido puede prepararse preferiblemente, por ejemplo, mediante la reacción del ácido correspondiente de fórmula (VI) con cloroformiato de etilo en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, en un disolvente adecuado.

La reacción del compuesto de fórmula general (VII) con



para dar (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base tal como trietilamina en un medio de reacción tal como cloruro de metileno. La temperatura está preferiblemente en el intervalo de desde 0°C hasta el punto de ebullición del medio de reacción. El tiempo de reacción puede variar a lo largo de un amplio intervalo, por ejemplo, desde varias horas hasta varios días.

Las reacciones anteriormente mencionadas que implican la síntesis del anillo de 4,5-dihidro-pirazol o la reacción de un compuesto que comprende dicho anillo se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte, preferiblemente nitrógeno o argón, para evitar la oxidación del sistema cíclico.

Durante los procedimientos descritos anteriormente puede ser necesaria y/o deseable la protección de los grupos sensibles o de reactivos. La introducción de grupos protectores convencionales, además de su eliminación, puede realizarse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

La purificación y el aislamiento de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida o cualquier producto intermedio de la misma puede llevarse a cabo, si es necesario, por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, métodos cromatográficos o recristalización.

La fase amorfa según la invención es adecuada como principio activo farmacéutico para la preparación de medicamentos.

Se ha encontrado que el compuesto (cuya fase amorfa se reivindica) tiene una alta afinidad por los receptores de cannabinoides, particularmente por los receptores de cannabinoides 1 (CB₁), es decir, son ligandos selectivos para el receptor CB₁ y actúan como moduladores, por ejemplo, antagonistas, agonistas inversos o agonistas de estos receptores. En particular, el compuesto cuya fase amorfa se reivindica muestra poco o ningún desarrollo de tolerancia durante el tratamiento, particularmente con respecto a la ingestión de alimentos, es decir, si el tratamiento se interrumpe durante un periodo de tiempo dado y luego se continúa posteriormente, el compuesto utilizado según la invención mostrará de nuevo el efecto deseado. Tras finalizar el tratamiento con el compuesto se encuentra que continúa la influencia positiva sobre el peso corporal. Esto también se aplicará muy probablemente a su fase amorfa.

Además, este compuesto muestra una afinidad por el canal Herg relativamente débil, por tanto, para estos compuestos se espera un bajo riesgo de prolongación del intervalo QT. Esto también se aplicará claramente a su fase amorfa.

En resumen, el compuesto utilizado según la invención (en la fase amorfa) se distingue por un amplio espectro de efectos beneficiosos, mientras que al mismo tiempo muestra relativamente pocos efectos no deseados, es decir, efectos que no contribuyen de manera positiva a o que incluso interfieren con el bienestar del paciente.

Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a un medicamento que comprende la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida según la invención, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida según la invención, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la modulación de los receptores de cannabinoides, preferiblemente receptores de cannabinoides 1 (CB₁), para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema inmunitario, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos reproductores.

También se prefiere el uso de la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida según la invención, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la profilaxis y/o el tratamiento de la psicosis.

También se prefiere particularmente el uso de la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida según la invención, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de la ingestión de alimentos, preferiblemente bulimia, anorexia, caquexia, obesidad y/o diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulín dependiente), más preferiblemente obesidad.

También se prefiere el uso de la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida según la invención, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del cáncer, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de cánceres seleccionados del grupo que consiste en cáncer cerebral, cáncer óseo, cáncer de labio, cáncer de boca, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de colon, cáncer intestinal y cáncer de próstata, más preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de cánceres seleccionados del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer intestinal y cáncer de próstata.

También se prefiere el uso de la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida según la invención, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del alcoholismo y/o la adicción al alcohol, abuso de nicotina y/o tabaquismo, abuso de drogas y/o drogadicción y/o abuso de fármacos y/o farmacodependencia, preferiblemente abuso de drogas y/o drogadicción y/o abuso de nicotina y/o tabaquismo.

Medicamentos/drogas, que son frecuentemente objeto de abuso incluyen opioides, barbitúricos, cannabis, cocaína, anfetaminas, fenciclidina, alucinógenos y benzodiazepinas.

También se prefiere el uso de la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida según la invención, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste en trastornos óseos, preferiblemente osteoporosis (por ejemplo, osteoporosis asociada con una predisposición genética, déficit de hormonas sexuales o envejecimiento), enfermedad ósea asociada a cáncer o enfermedad ósea de Paget; esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelosos, trastornos espinocerebelosos, trastornos cognitivos, traumatismo craneal, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, ataques de pánico, neuropatía periférica, inflamación, glaucoma, migraña, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Raynaud, temblores, trastornos com-

pulsivos, demencia senil, trastornos tímicos, discinesia tardía, trastornos bipolares, trastornos de movimiento inducidos por medicamentos, distonía, choque endotoxémico, choque hemorrágico, hipotensión, insomnio, trastornos inmunológicos, placas escleróticas, vómitos, diarrea, asma, trastornos de la memoria, prurito, dolor, o para la potenciación del efecto analgésico de analgésicos narcóticos y no narcóticos, o para influir en el tránsito intestinal.

También se prefiere el uso de la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida según la invención, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome metabólico, especialmente independiente del peso, enfermedades cardiovasculares, factores de riesgo cardiovasculares, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina; para la profilaxis y/o el tratamiento y/o la influencia en los parámetros sanguíneos, especialmente en los parámetros lipídicos, que parecen disminuir las partículas de LDL, mientras aumentan las partículas de HDL, incluyendo también el tratamiento de trastornos alimentarios (obesidad) en condiciones de diabetes desarrollada, especialmente de tipo II.

Otro aspecto preferido de la invención también es un método de tratamiento que engloba todos los usos anteriormente mencionados, en el que fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida según la invención, se aplica a una persona que lo necesita, para tratar el síndrome metabólico, especialmente independiente del peso, enfermedades cardiovasculares, especialmente para combatir factores de riesgo cardiovasculares, para influir los parámetros sanguíneos, especialmente los parámetros lipídicos, diabetes, especialmente de tipo II, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, trastornos óseos, preferiblemente osteoporosis (por ejemplo, osteoporosis asociada con una predisposición genética, déficit de hormonas sexuales o envejecimiento), enfermedad ósea asociada a cáncer o enfermedad ósea de Paget; esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelosos, trastornos espinocerebelosos, trastornos cognitivos, traumatismo craneal, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, ataques de pánico, neuropatía periférica, inflamación, glaucoma, migraña, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Raynaud, temblores, trastornos compulsivos, demencia senil, trastornos tímicos, discinesia tardía, trastornos bipolares, trastornos de movimiento inducidos por medicamentos, distonía, choque endotoxémico, choque hemorrágico, hipotensión, insomnio, trastornos inmunológicos, placas escleróticas, vómitos, diarrea, asma, trastornos de la memoria, prurito, dolor, o para la potenciación del efecto analgésico de analgésicos narcóticos y no narcóticos, o para influir en el tránsito intestinal; alcoholismo y/o adicción al alcohol, abuso de nicotina y/o tabaquismo, abuso de drogas y/o drogadicción y/o abuso de fármacos y/o farmacodependencia, preferiblemente abuso de drogas y/o drogadicción y/o abuso de nicotina y/o tabaquismo; cáncer, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de cánceres seleccionados del grupo que consiste en cáncer cerebral, cáncer óseo, cáncer de labio, cáncer de boca, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de colon, cáncer intestinal y cáncer de próstata, más preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de cánceres seleccionados del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer intestinal y cáncer de próstata; trastornos de la ingestión de alimentos, preferiblemente bulimia, anorexia, caquexia, obesidad y/o diabetes mellitus tipo II (diabetes no insulino dependiente), más preferiblemente de la obesidad; psicosis; de trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema inmunitario, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos reproductores.

El medicamento según la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación a seres humanos y/o animales, preferiblemente a seres humanos que incluyen lactantes, niños y adultos, y pueden producirse mediante procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica. La composición del medicamento puede variar dependiendo de la vía de administración.

El medicamento de la presente invención puede administrarse, por ejemplo, por vía parenteral en combinación con vehículos líquidos inyectables convencionales, tales como agua o alcoholes adecuados. Los excipientes farmacéuticos convencionales para inyección, tales como agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y tampones, pueden incluirse en tales composiciones inyectables. Estos medicamentos pueden inyectarse, por ejemplo, por vía intramuscular, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa.

Los medicamentos según la presente invención también pueden formularse en composiciones que pueden administrarse por vía oral, que contienen uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente compatibles, en forma sólida o líquida. Estas composiciones pueden contener componentes convencionales, tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes y agentes humectantes aceptables. Las composiciones pueden tomar cualquier forma conveniente, tal como comprimidos, microgránulos, cápsulas, pastillas para chupar, disoluciones acuosas o aceitosas, suspensiones, emulsiones, o formas en polvo secas adecuadas para la reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para la liberación inmediata o sostenida.

Las formas orales líquidas para administración también pueden contener diversos aditivos tales como agentes edulcorantes, aromatizantes, conservantes y emulsionantes. También pueden formularse composiciones líquidas no acuosas para administración oral que contienen aceites comestibles. Tales composiciones líquidas pueden encapsularse convenientemente en, por ejemplo, cápsulas de gelatina en una cantidad de dosis unitaria.

Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica o por medio de un supositorio.

La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que tienen su base en las especies respectivas u otros factores, tales como la edad, el sexo, el peso o el grado de enfermedad, etcétera. La dosificación diaria para seres humanos puede estar preferiblemente en el intervalo de desde 1 hasta 2000, preferiblemente de 1 a 1500, más preferiblemente de 1 a 1000 miligramos de principio activo que va a administrarse durante una o varias ingestas por día.

Métodos farmacológicos

I. Determinación *in vitro* de la afinidad por los receptores CB₁/CB₂

La determinación *in vitro* de la afinidad de los compuestos de pirazolina sustituidos de la invención por los receptores CB₁/CB₂ se lleva a cabo tal como se describió en la publicación de Ruth A. Ross, Heather C. Brockie *et al.*, "Agonist-inverse agonist characterization at CB₁ and CB₂ cannabinoid receptors of L-759633, L759656 y AM630", British Journal of Pharmacology, 126, 665-672, (1999), en la que se utilizan los receptores CB₁ y CB₂ humanos transfectados de Receptor Biology, Inc. El radioligando utilizado para ambos receptores es [³H]-CP55940. Las partes respectivas se incorporan como referencia al presente documento y forman parte de la presente descripción.

II. Sistema de bioensayo *in vivo* para determinar la actividad cannabinoide

Modelo de tétrada de ratón

Se sabe que las sustancias con afinidad por los receptores de cannabinoides producen un amplio intervalo de efectos farmacológicos. También se sabe que la administración intravenosa de una sustancia con afinidad por los receptores de cannabinoides en ratones produce analgesia, hipotermia, sedación y catalepsia. Individualmente, ninguno de estos efectos puede considerarse como una prueba de que una sustancia probada tenga afinidad por los receptores de cannabinoides, ya que todos estos efectos son comunes para diversas clases de agentes activos en el sistema nervioso central. Sin embargo, las sustancias que muestran todos estos efectos, es decir, las sustancias que son activas en este modelo denominado de tétrada, se considera que tienen afinidad por los receptores de cannabinoides. Se ha mostrado además que los antagonistas del receptor de cannabinoides son sumamente eficaces en el bloqueo de los efectos de un agonista de cannabinoides en el modelo de tétrada de ratón.

El modelo de tétrada se describe, por ejemplo, en la publicación de A. C. Howlett *et al.*, International Union of Pharmacology XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors, Pharmacol Rev 54, 161-202, 2002 y David R. Compton *et al.*, "In-vivo Characterization of a Specific Cannabinoid Receptor Antagonist (SR141716A): Inhibition of Tetrahydrocannabinol- induced Responses and Apparent Agonist Activity", J. Pharmacol. Exp. Ther. 277, 2, 586-594, 1996. Las partes correspondientes de la descripción se incorporan como referencia al presente documento.

Material y métodos

En todos los experimentos siguientes se utilizan ratones NMRI macho con un peso de 20-30 g (Harlan, Barcelona, España).

Antes de las pruebas en los procedimientos conductuales facilitados a continuación, los ratones se aclimatan al entorno experimental. Los valores de control de previos al tratamiento se determinaron para medir la analgesia mediante latencia en placa caliente (en segundos), la temperatura rectal, la sedación y la catalepsia.

Con el fin de determinar la actividad agonista de la sustancia que va a probarse, se inyecta a los ratones por vía intravenosa la sustancia que va a probarse o el vehículo solo. 15 minutos después de la inyección, se mide la latencia de analgesia en placa caliente. 20 minutos después de la inyección se mide la temperatura rectal, la sedación y la catalepsia.

Con el fin de determinar la actividad antagonista, se utiliza el procedimiento idéntico que para la determinación de los efectos agonistas, pero con la diferencia de que la sustancia que va a evaluarse para determinar su actividad antagonista se inyecta 5 minutos antes de la inyección intravenosa de 1,25 mg/kg de Win-55,212, un conocido agonista del receptor de cannabinoides.

Analgesia en placa caliente

La analgesia en placa caliente se determina según el método descrito en Woolfe D. *et al.* "The evaluation of analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol)", J. Pharmacol. Exp. Ther. 80, 300-307, 1944. La descripción respectiva se incorpora como referencia al presente documento y forma parte de la presente descripción.

Los ratones se sitúan sobre una placa caliente (analgesímetro Harvard) a 55 ± 0,5°C hasta que muestran una sensación dolorosa, lamiéndose sus patas o saltando, y se registra el tiempo para que se produzcan estas sensaciones. Esta

ES 2 326 357 B1

lectura se considera como el valor basal (B). El límite de tiempo máximo que se permite que los ratones permanezcan sobre la placa caliente en ausencia de cualquier respuesta dolorosa es de 40 segundos con el fin de evitar lesiones cutáneas. Este periodo se denomina tiempo límite (PC).

- 5 Quince minutos después de la administración de la sustancia que va a probarse, los ratones se sitúan de nuevo sobre la placa caliente y se repite el procedimiento anteriormente descrito. Este periodo se denomina lectura posterior al tratamiento (PT).

El grado de analgesia se calcula a partir de la fórmula:

10

$$\% \text{ de MPE de analgesia} = (PT - B)/(PC - B) \times 100$$

MPE = máximo efecto posible.

15

Determinación de la sedación y la ataxia

- 20 La sedación y la ataxia se determinan según el método descrito en Desmet L. K. C. *et al.* "Anticonvulsive properties of Cinarizine and Flunarizine in Rats and Mice", *Arzneim. -Forsch. (Frug Res)* 25, 9, 1975. La descripción respectiva se incorpora como referencia al presente documento y forma parte de la presente descripción.

El sistema de puntuación elegido es

25

0: sin ataxia;

1: dudoso;

2: tranquilidad y silencio obvios;

30

3 ataxia pronunciada;

antes de, además de después del tratamiento.

35

El porcentaje de sedación se determina según la fórmula:

$$\% \text{ de sedación} = \text{media aritmética}/3 \times 100$$

40

Hipotermia

- 45 La hipotermia se determina según el método descrito en David R. Compton *et al.* "In-vivo Characterization of a Specific Cannabinoid Receptor Antagonist (SR141716A) Inhibition of Tetrahydrocannabinol- induced Responses and Apparent Agonist Activity", *J. Pharmacol Exp Ther.* 277, 2, 586-594, 1996. La descripción respectiva se incorpora como referencia al presente documento y forma parte de la presente descripción.

- 50 Se determinan las temperaturas rectales iniciales con un termómetro (Yello Springs Instruments Co., Panlabs) y una sonda de termistor insertada a 25 mm antes de la administración de la sustancia que va a probarse. La temperatura rectal se mide de nuevo 20 minutos después de la administración de las sustancias que van a probarse. La diferencia de temperatura se calcula para cada animal, de modo que las diferencias $\geq -2^{\circ}\text{C}$ se consideran que representan actividad.

Catalepsia

55

La catalepsia se determina según el método descrito en Alpermann H. G. *et al.* "Pharmacological effects of Hoe 249: A new potential antidepressant", *Drugs Dev. Res.* 25, 267-282. 1992. La descripción respectiva se incorpora como referencia al presente documento y forma parte de la presente descripción.

- 60 El efecto cataléptico de la sustancia que va a probarse se evalúa según la duración de la catalepsia, poniéndose los animales cabeza abajo con sus patas sobre la parte superior del bloque de madera.

El sistema de puntuación elegido es:

65

Catalepsia durante:

más de 60 segundos = 6; 50 -60 segundos = 5, 40-50 segundos = 4, 30-40 segundos = 3, 20-30 segundos = 2, 5-10 segundos = 1, y menos de 5 segundos = 0.

El porcentaje de catalepsia se determina según la fórmula siguiente:

$$\% \text{ de catalepsia} = \text{media aritmética} / 6 \times 100$$

III. Pruebas *in vivo* para determinar la actividad contra la obesidad

Las pruebas *in vivo* para determinar la actividad contra la obesidad de los compuestos de pirazolina de la invención se llevan a cabo tal como se describió en la publicación de G. Colombo *et al.*, "Appetite Suppression and Weight Loss after the Cannabinoid Antagonist SR 141716"; Life Sciences, 63 (8), 113-117, (1998). La parte respectiva de la descripción se incorpora como referencia al presente documento y forma parte de la presente descripción.

IV. Pruebas *in vivo* para determinar la actividad antidepresora

Las pruebas *in vivo* para determinar la actividad antidepresora de los compuestos de pirazolina de la invención en la prueba de natación forzada se llevan a cabo tal como se describió en la publicación de E.T. Tzavara *et al.*, "The CB1 receptor antagonist SR141716A selectively increases monoaminergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex: implications for therapeutic actions"; Br. J. Pharmacol. 2003, 138(4):544:53. La parte respectiva de la descripción se incorpora como referencia al presente documento y forma parte de la presente descripción.

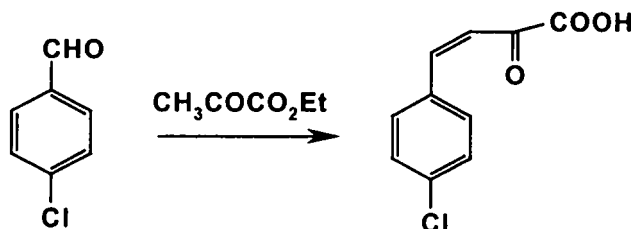
La presente invención se ilustra a continuación con la ayuda de ejemplos. Estas ilustraciones se facilitan solamente a modo de ejemplo y no limitan el espíritu general de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida

a) Ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenico

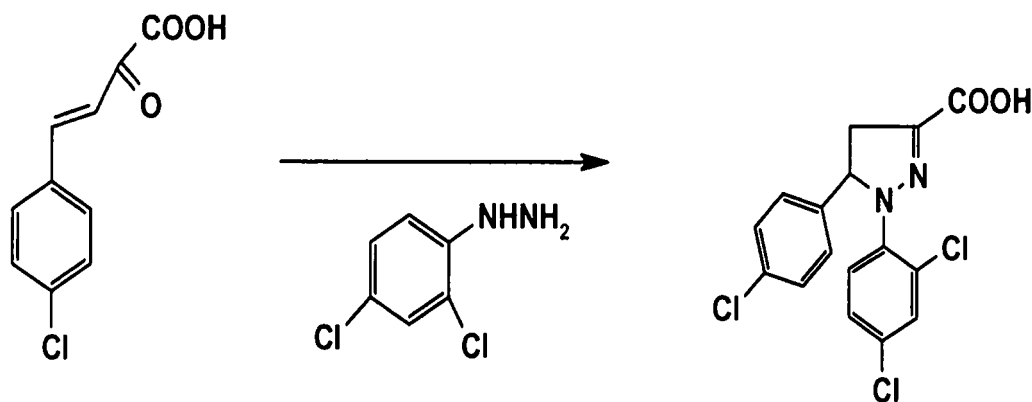


En un matraz de tres bocas se disolvieron p-clorobenzaldehído (13,3 g, 95 mmol) y piruvato de etilo (10 g, 86 mmol) en 150 ml de etanol absoluto. La disolución se enfrió en hielo hasta 0°C y se añadió gota a gota una disolución acuosa de NaOH (3,8 g en 45 mL de agua), manteniéndose la temperatura inferior o igual a 10°C, mediante lo cual se formó un precipitado de color amarillo anaranjado. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y adicionalmente durante 1,5 horas a temperatura ambiente (aproximadamente a 25°C). Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 5°C y se aisló la sal sódica insoluble del ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenico mediante filtración.

El filtrado se dejó en la nevera durante la noche, mediante lo cual se formó más precipitado, que se separó por filtración, se combinó con la primera fracción de la sal y se lavó con dietil éter. La sal sódica del ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenico se trató entonces con una disolución de HCl 2N, se agitó durante algunos minutos y se separó mediante filtración ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenico sólido y se secó para dar 12,7 g del producto deseado (70% del rendimiento teórico).

IR (KBr, cm⁻¹): 3500-2500, 1719,3, 1686,5, 1603,4, 1587,8, 1081,9.

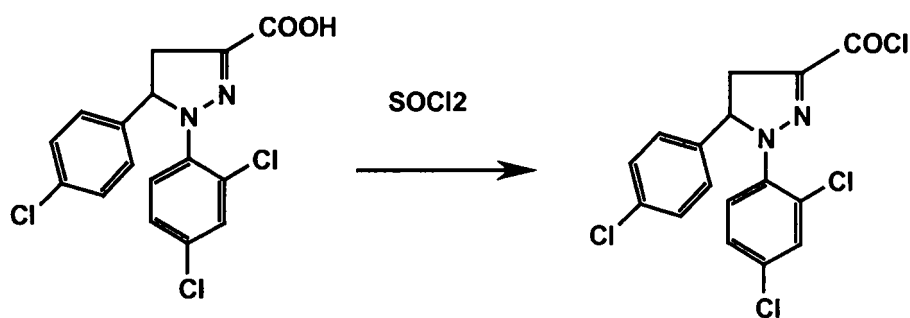
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 7,4 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,5 (d, J=16,1 Hz, 1H), 7,6 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,1(d, J=16,1 Hz, 1H).

b) *Ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxílico*

Se mezclaron el ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenoico obtenido según la etapa a) (12,6 g, 60 mmol), clorhidrato de 2,4-diclorofenilhidrazina (12,8 g, 60 mmol) y ácido acético glacial (200 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentaron a reflujo durante 4 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y se añadió a agua con hielo, mediante lo cual se obtuvo una masa pegajosa que se extrajo con cloruro de metileno. Las fracciones de cloruro de metileno combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido amarillo pálido (12,7 g, 57% del rendimiento teórico).

IR (KBr, cm^{-1}): 3200-2200, 1668,4, 1458, 1251,4, 1104,8.

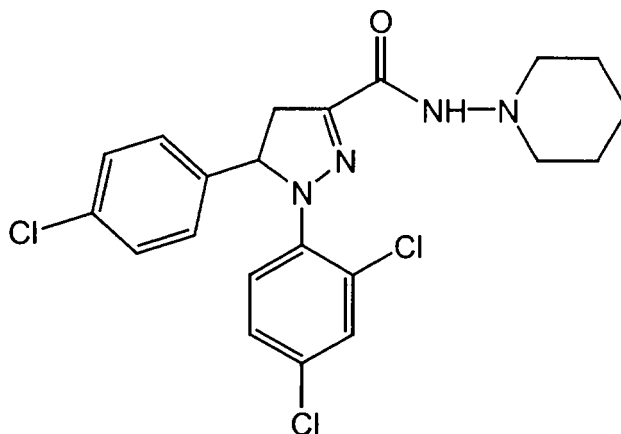
^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 3,3 (dd, 1H), 3,7 (dd, 1H), 5,9 (dd, 1H), 7,09-7,25 (m, 7H).

(c) *Cloruro del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxílico*

Bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió el ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxílico (2,5 g, 6,8 mmol) obtenido según la etapa (b) en 4 mL de cloruro de tionilo y se calentó a reflujo durante 2,5 horas. El cloruro de tionilo en exceso se elimina de la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo bruto resultante (2,6 g) se utiliza sin purificación adicional.

IR (KBr, cm^{-1}) 1732,3, 1700, 1533,3, 1478,1, 1212,9, 826,6.

d) *N*-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxamida [este compuesto también puede denominarse como piperidin-1-ilamida del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico o como 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-*N*-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida]



Bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvieron *N*-aminopiperidina (0,6 mL, 5,6 mmol) y trietilamina (4 mL) en cloruro de metileno (25 mL). La mezcla resultante se enfrió con hielo hasta 0°C y se añadió gota a gota una disolución del cloruro del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico obtenido en la etapa (c) en cloruro de metileno (15 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) durante la noche. Después, la mezcla de reacción se lavó con agua, seguido por una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, entonces de nuevo con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad en un rotavapor. El sólido crudo resultante se cristalizó en etanol. El sólido cristalizado se separó mediante filtración y las aguas madres se concentraron para dar una segunda fracción de producto cristalizado. La dos fracciones se combinaron para dar una cantidad total de 1,7 g (57% del rendimiento teórico) de *N*-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxamida que tiene un punto de fusión de 183-186°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 3222,9, 2934,9, 1647,4, 1474,7, 1268,3, 815,6.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,4 (m, 2H), 1,7 (m, 4H), 2,8 (m, 4H), 3,3 (dd, J=6,1 y 18,3 Hz, 1H), 3,7 (dd, J=12,5 y 18,3 Hz, 1H), 5,7 (dd, J=6,1 y 12,5 Hz, 1H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,4 (s, 1H).

Ejemplo 2

Fase amorfa de *N*-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida

La fase amorfa se preparó a partir de la masa fundida del compuesto según el ejemplo 1, (*N*-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida) como racemato, a 190-200°C bajo atmósfera inerte, mediante enfriamiento rápido en una bañía de hielo.

Ejemplo 3

Análisis por DSC de la fase amorfa de *N*-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida

El análisis por DSC de la fase amorfa presenta una etapa de referencia con un punto medio a 62°C que se corresponde con la transición vítrea (T_g) seguido por un fenómeno exotérmico que se corresponde con la transición a una fase cristalina y, finalmente, un pico de fusión agudo con un inicio a 183°C y un máximo a 185°C.

ES 2 326 357 B1

Ejemplo 4

Análisis por TG de la fase amorfa de N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida

En el análisis por TG de la fase amorfa se observa pérdida de peso a temperaturas superiores a 287°C debido a la descomposición, y no se observa pérdida de peso a temperaturas inferiores.

Ejemplo 5

Espectro de FTIR de la fase amorfa de N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida

El espectro de FTIR de la fase amorfa muestra los siguientes picos característicos: 1475 y 1089 cm^{-1} , mientras que no muestra ningún pico a 1515 ± 5 , 837 ± 5 y $658 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

Ejemplo 6

Espectro de FTRaman de la fase amorfa de N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida

El espectro de FTRaman de la fase amorfa muestra bandas a 3067, 2940, 1667, 1589, 1392, 1242, 1090, 781 y 662 cm^{-1} .

Ejemplo 8

Patrón de difracción de rayos X en polvo convencional de la fase amorfa de N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida

El patrón de difracción de rayos X en polvo convencional de la fase amorfa no muestra ningún pico estrecho o significativo.

Datos farmacológicos

I. Determinación *in vitro* de la afinidad por los receptores CB_1/CB_2

Se determinó la afinidad de los compuestos de pirazolina sustituidos de la invención por los receptores CB_1/CB_2 , tal como se describió anteriormente. Algunos de los valores obtenidos se facilitan en la siguiente tabla I:

TABLA I

Compuesto según el ejemplo	Receptor CB_1 Radioligando: [^3H]-CP55940		Receptor CB_2 Radioligando: [^3H]-CP55940	
	% de inhibición 10^{-6} M	K_i (nM)	% de inhibición 10^{-6} M	K_i (nM)
1	93 %	< 25	33 %	> 1000

Como puede observarse a partir de los valores facilitados en la tabla 1, los compuestos de pirazolina de la invención son particularmente adecuados para regular el receptor de CB_1 .

II. Sistema de bioensayo *in vivo* para determinar la actividad cannabinoide

La determinación de la actividad cannabinoide se determinó tal como se describió anteriormente. Algunos de los valores obtenidos se facilitan en la siguiente tabla II:

TABLA II

Compuesto según el ejemplo:	Dosis administrada: 5 mg/kg i.v. Efecto agonista				Dosis administrada 5 mg/kg i.v. antes de Win 55212-15 en una dosis de 1,25 mg/kg i.v. Efecto antagonista			
	A	B	C	D	A	B	C	D
1	0	0	0	0	74	100	100	100 ²⁰

i.v. intravenoso

A: prueba de la placa caliente

B: hipotermia

C: catalepsia

D: sedación

Como puede observarse a partir de los valores facilitados en la tabla II, los compuestos de pirazolina de la invención muestran un efecto antagonista.

III. Pruebas *in vivo* para determinar la actividad contra la obesidad

Las pruebas *in vivo* para determinar la actividad contra la obesidad se llevaron a cabo tal como se describieron anteriormente, mediante lo cual se trataron cuatro grupos diferentes de 10 ratas cada uno como sigue:

Grupo I

El grupo se trató con vehículo, concretamente goma arábica (5% en peso) en agua.

Grupo II

Se trató el segundo grupo de ratas con el compuesto N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxamida de la invención según el ejemplo 1. Dicho compuesto se administró por vía intraperitoneal a las ratas durante un periodo de 14 días en una dosis diaria de (10 mg/kg de peso corporal).

Grupo III

El tercer grupo de ratas se trató con anfetamina, un principio activo conocido para reducir el apetito. Dicho compuesto se administró por vía intraperitoneal a las ratas durante un periodo de 14 días en una dosis diaria de (5 mg/kg de peso corporal).

Como puede observarse a partir de la figura 1, el peso corporal disminuye debido a la administración del compuesto de la invención según el ejemplo 1 y este efecto también se observa después de que haya finalizado el tratamiento.

La figura 2 muestra la reducción de la ingestión de alimentos debido a la administración del compuesto de la invención según el ejemplo 1.

5 IV. *Prueba in vivo para determinar la actividad antidepresora*

Las pruebas *in vivo* para determinar la actividad antidepresora de los compuestos de pirazolina de la invención en la prueba de natación forzada se llevaron a cabo tal como se describió anteriormente. En particular, el compuesto según el ejemplo 1 presentó efectos positivos con respecto al tiempo de inmovilización y tiempo de lucha.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

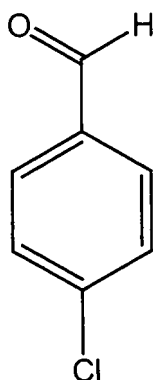
1. Fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida.

2. Fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida, **caracterizada** porque muestra una transición vítrea en el análisis por DSC a $62 \pm 2^\circ\text{C}$.

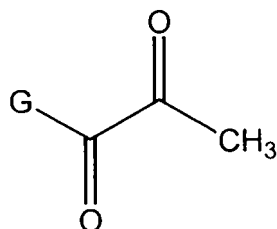
3. Fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida, **caracterizada** porque muestra en el espectro de FTIR picos a $1475 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $1089 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, mientras que carece de un pico y/o picos a 1515 ± 5 y/o 837 ± 5 y/o $658 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

4. Fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida, **caracterizada** porque muestra en el espectro de FTRaman bandas a $3067 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $2940 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $1667 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $1589 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $1392 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $1242 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $1090 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $781 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $662 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

5. Procedimiento par la fabricación de la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque se hace reaccionar un benzaldehído de fórmula II



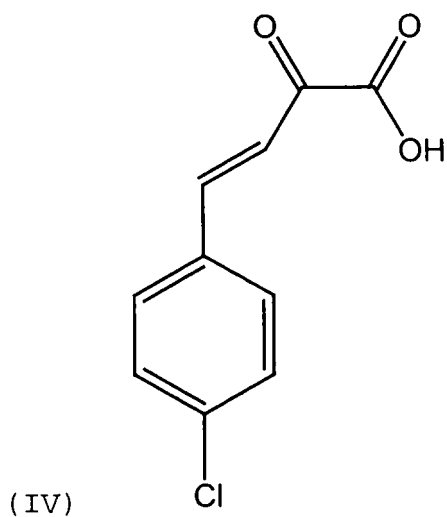
con un compuesto de piruvato de fórmula (III)



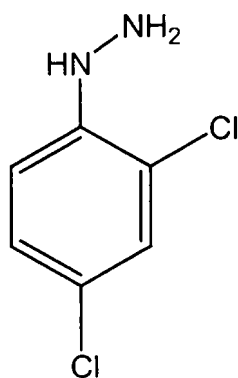
(III) ,

ES 2 326 357 B1

en la que G representa un grupo OR, siendo R un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, o G representa un grupo O⁻K siendo K un catión, para dar un compuesto de fórmula (IV)

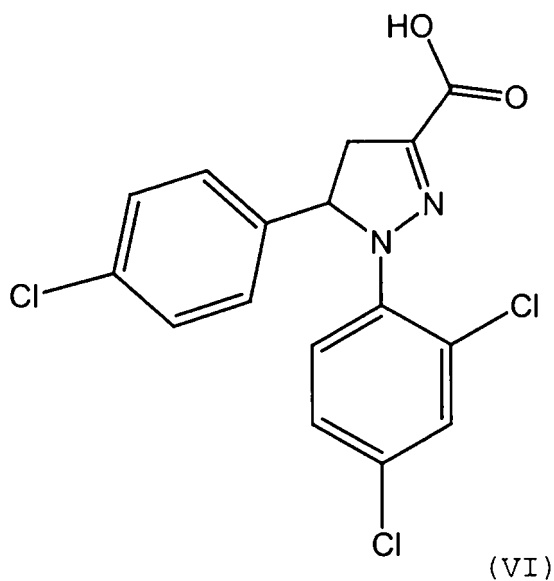


que opcionalmente se aísla y/u opcionalmente se purifica, y que se hace reaccionar con una fenilhidrazina opcionalmente sustituida de fórmula (V)

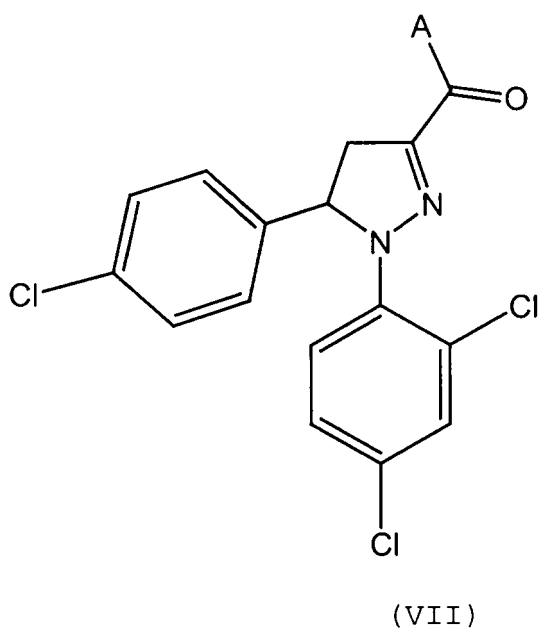


(V)

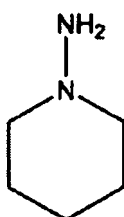
o con una sal correspondiente de la misma, bajo atmósfera inerte, para dar un compuesto de fórmula (VI)



que opcionalmente se aísla y/u opcionalmente se purifica, y se transfiere opcionalmente bajo una atmósfera inerte a un compuesto de fórmula (VII) por medio de la reacción con un agente activante



en la que A representa un grupo saliente, aislándose opcionalmente y/o purificándose opcionalmente dicho compuesto, y al menos un compuesto de fórmula general (VII) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



bajo atmósfera inerte para dar (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida, que opcionalmente se aísla y/u opcionalmente se purifica,

seguido por una etapa de fusión en la que la (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida se funde y posteriormente una etapa de enfriamiento, en la que la masa fundida se enfría hasta temperatura ambiente (25°C) o inferior, para dar la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** porque la temperatura utilizada para la fusión en la etapa de fusión está entre 185 y 205°C, preferiblemente entre 190 y 200°C.

7. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** porque la temperatura utilizada en la etapa de enfriamiento está alrededor o por debajo de 0°C.

8. Medicamento que comprende al menos una fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

9. Uso de la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento para la modulación de los receptores de cannabinoides, preferiblemente receptores de cannabinoides 1 (CB₁), para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema inmunitario, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos reproductores.

10. Uso de la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de la ingestión de alimentos, preferiblemente bulimia, anorexia, caquexia, obesidad y/o diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), más preferiblemente obesidad.

11. Uso de la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la psicosis.

12. Uso de la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del alcoholismo y/o la adicción al alcohol, abuso de nicotina y/o tabaquismo, abuso de drogas y/o drogadicción y/o abuso de fármacos y/o farmacodependencia, preferiblemente abuso de drogas y/o drogadicción y/o abuso de nicotina y/o tabaquismo.

13. Uso de la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del cáncer, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de cánceres seleccionados del grupo que consiste en cáncer cerebral, cáncer óseo, cáncer de labio, cáncer de boca, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de colon, cáncer intestinal y cáncer de próstata, más preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de cánceres seleccionados del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer intestinal y cáncer de próstata.

14. Uso de la fase amorfa de (rac)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste en trastornos óseos, preferiblemente osteoporosis (por ejemplo, osteoporosis asociada con una predisposición genética, déficit de hormonas sexuales o envejecimiento), enfermedad ósea asociada a cáncer o enfermedad ósea de Paget; esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelosos, trastornos espinocerebelosos, trastornos cognitivos, traumatismo craneal, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, ataques de pánico, neuropatía periférica, inflamación, glaucoma, migraña, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Raynaud, temblores, trastornos compulsivos, demencia senil, trastornos tímicos, discinesia tardía, trastornos bipolares, trastornos de movimiento inducidos por medicamentos, distonía, choque endotoxémico, choque hemorrágico, hipotensión, insomnio, trastornos inmunológicos, placas escleróticas, vómitos, diarrea, asma, trastornos de la memoria, prurito, dolor, o para la potenciación del efecto analgésico de analgésicos narcóticos y no narcóticos, o para influir en el tránsito intestinal.

Figura 1

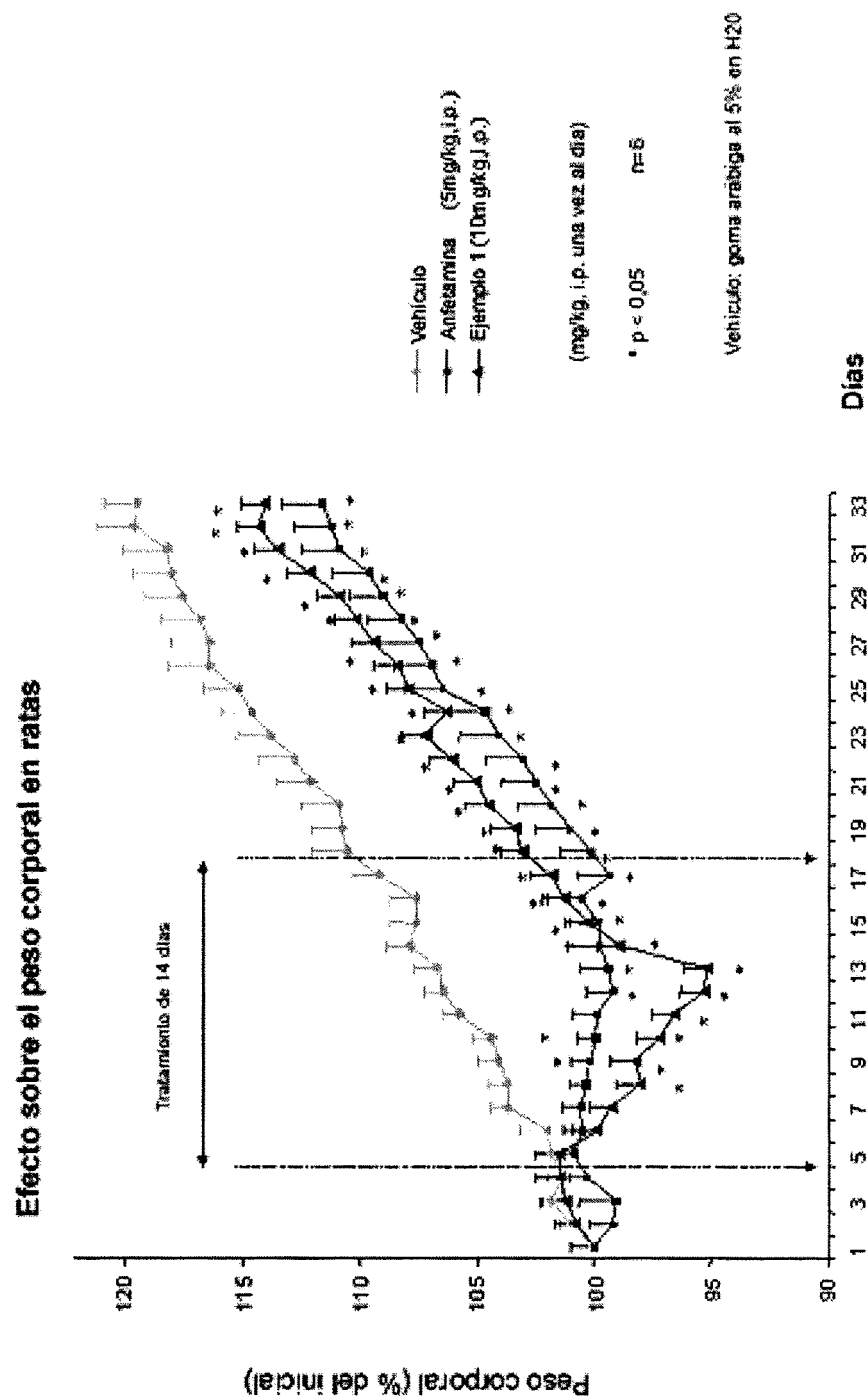
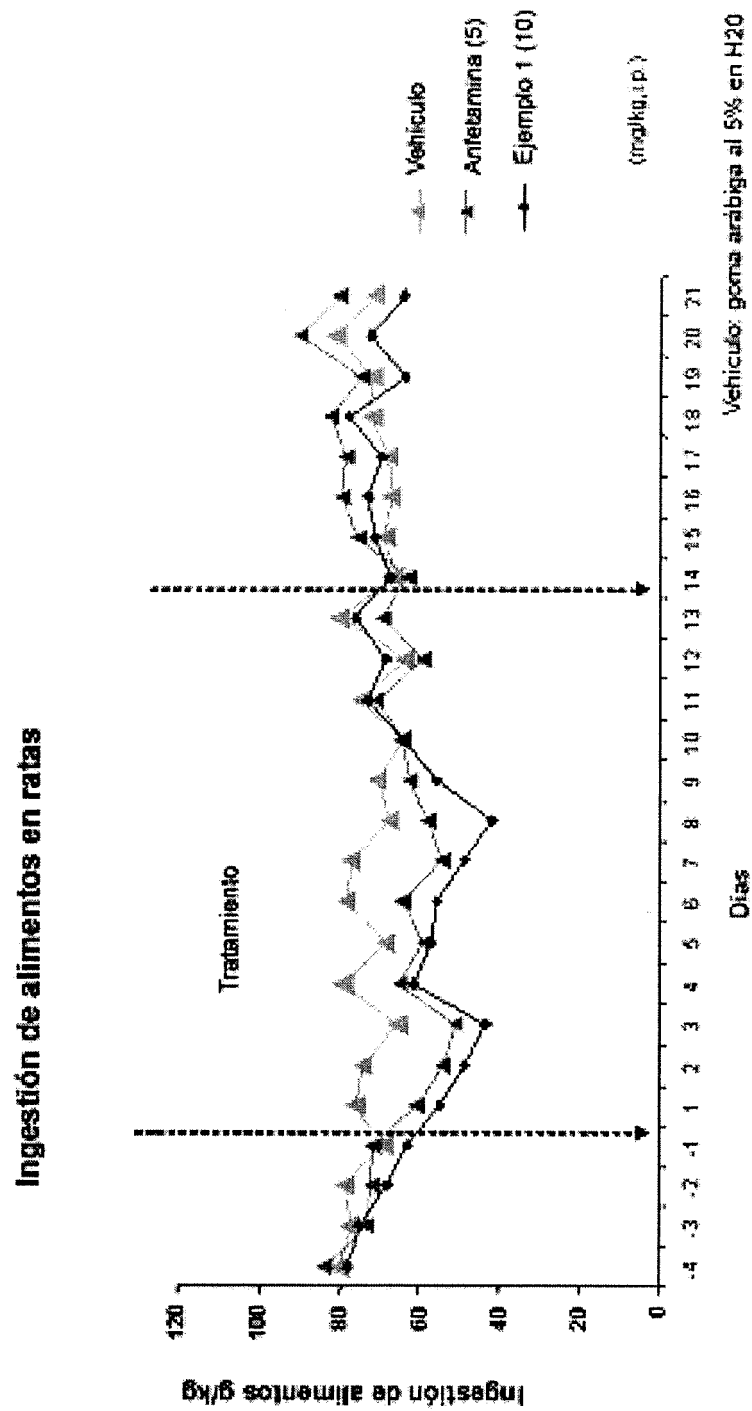


Figura 2:





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 326 357

⑫ Nº de solicitud: 200850020

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 27.07.2006

⑭ Fecha de prioridad: 29.07.2005
29.07.2005

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑯ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
P,X	WO 2005074920 A1 (SOLVAY PHARMACEUTICALS) 18.08.2005, compuesto 2, páginas 13-14.	1-4,8-14
A	J. P. MESCHLER et al., "Inverse agonist properties of N-(piperidin-1-yl)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide HCl (SR-141716A) and 1-(2-chlorophenyl)-4-cyano-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid phenylamide (CP-272871) for the CB1 cannabinoid receptor", Biochem. Pharmacol., 2000, vol. 60, páginas 1315-1323, ver figura 1, compuesto SR-141716A.	1-14

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

21.09.2009

Examinador

E. Dávila Muro

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 231/06 (2006.01)

A61K 31/4453 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)