



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 326 723**

⑫ Número de solicitud: 200850006

⑬ Int. Cl.:
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **15.07.2006**

⑯ Prioridad: **15.07.2005 EP 05384014**
05.08.2005 US 60/705,451

⑰ Fecha de publicación de la solicitud: **16.10.2009**

Fecha de la concesión: **21.04.2010**

⑲ Fecha de anuncio de la concesión: **11.05.2010**

⑳ Fecha de publicación del folleto de la patente:
11.05.2010

㉑ Titular/es: **LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES

㉒ Inventor/es: **Buschmann, Helmut, H.**

㉓ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

㉔ Título: **Uso de compuestos de pirazol sustituidos y combinaciones de los mismos para el tratamiento del síndrome metabólico.**

㉕ Resumen:

Uso de compuestos de pirazol sustituidos y combinaciones de los mismos para el tratamiento del síndrome metabólico.

La presente invención se refiere al uso de compuestos de pirazol sustituidos para el tratamiento del síndrome metabólico en seres humanos y animales y a los medicamentos correspondientes.

ES 2 326 723 B1

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

DESCRIPCIÓN

Uso de compuestos de pirazol sustituidos y combinaciones de los mismos para el tratamiento del síndrome metabólico.

Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de compuestos de pirazol sustituidos para el tratamiento del síndrome metabólico en seres humanos y animales y los correspondientes medicamentos.

Antecedentes de la invención

El síndrome metabólico es una enfermedad diseminada o estado de salud que implica riesgos elevados para una parte importante de la población, lo que lo convierte en interesante para tratar y tomar precauciones a modo de profilaxis o para evitar el síndrome metabólico.

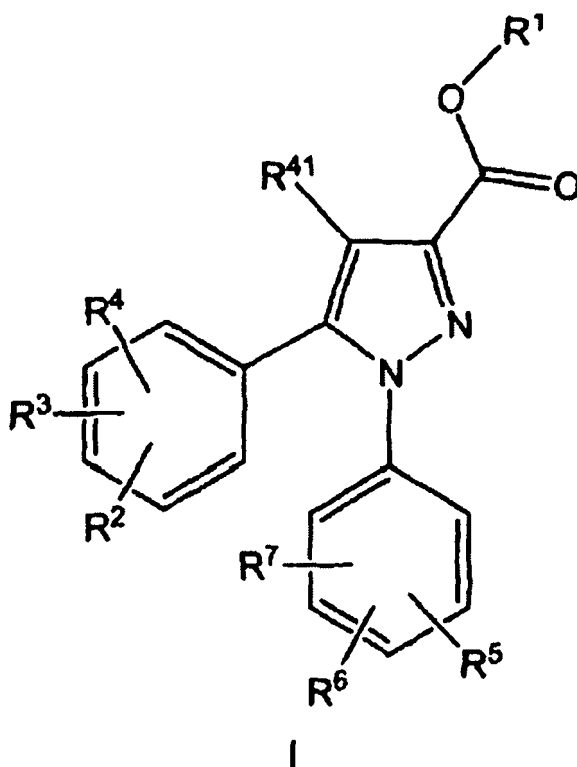
Descripción de la invención

Por tanto, un objeto de la presente invención fue proporcionar compuestos para su uso como principios activos en medicamentos, que son adecuados para el tratamiento o la profilaxis del síndrome metabólico.

Dicho objeto se consiguió usando los compuestos de pirazol sustituidos de fórmula general I y II facilitadas más adelante y las sales y solvatos correspondientes de los mismos.

Se ha encontrado que estos compuestos presentan un efecto marcado sobre el síndrome metabólico.

Por tanto, en uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de pirazol sustituido de fórmula general I,



en la que

R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido,

R², R³ y R⁴ independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, -(CO)-R⁸, SH, SR⁸, SOR⁸, SO₂R⁸, NH₂, NHR⁸, NR⁸R⁹, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR⁸ o -(C=O)-NR⁸R⁹ en los que R⁸ y R⁹ representan independientemente para cada sustituyente un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

R⁵, R⁶ y R⁷ independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, -(C=O)-R¹⁰, SH, SR¹⁰, SOR¹⁰, NH₂, NHR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR¹⁰ y -(C=O)-NR¹⁰R¹¹, en los que R¹⁰ y opcionalmente R¹¹ representan independientemente para cada sustituyente un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

R⁴¹ representa hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, -(C=O)-R^{10a}, SH, SR^{10a}, SOR^{10a}, NH₂, NHR^{10a}, NR^{10a}R^{11a}, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR^{10a} y -(C=O)-NR^{10a}R^{11a}, en los que R^{10a} y opcionalmente R^{11a} representan independientemente para cada sustituyente un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

opcionalmente en forma de un N-óxido correspondiente de los mismos, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos,

y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Estos compuestos tienen un sorprendente efecto sobre el síndrome metabólico.

Los grupos alifáticos lineales o ramificados, saturados o insaturados, preferidos, que pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes, pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, vinilo, etinilo, propenilo, propinilo, butenilo y butinilo.

En el contexto de esta invención, los radicales alquilo y cicloalquilo se entiende que significan hidrocarburos saturados e insaturados (pero no aromáticos), ramificados, no ramificados y cíclicos, que pueden no estar sustituidos o estar mono o polisustituidos. En estos radicales, alquilo C₁₋₂ representa alquilo C1 o C2, alquilo C₁₋₃ representa alquilo C1, C2 o C3, alquilo C₁₋₄ representa alquilo C1, C2, C3 o C4, alquilo C₁₋₅ representa alquilo C1, C2, C3, C4 o C5, alquilo C₁₋₆ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 o C6, alquilo C₁₋₇ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo C₁₋₈ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8, alquilo C₁₋₁₀ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10 y alquilo C₁₋₁₈ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18. Además, cicloalquilo C₃₋₄ representa cicloalquilo C3 o C4, cicloalquilo C₃₋₆ representa cicloalquilo C3, C4 o C5, cicloalquilo C₃₋₆ representa cicloalquilo C3, C4, C5 o C6, cicloalquilo C₃₋₇ representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C₃₋₈ representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8, cicloalquilo C₄₋₅ representa cicloalquilo C4 o C5, cicloalquilo C₄₋₆ representa cicloalquilo C4, C5 o C6, cicloalquilo C₄₋₇ representa cicloalquilo C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C₅₋₆ representa cicloalquilo C5 o C6 y cicloalquilo C₅₋₇ representa cicloalquilo C5, C6 o C7. Con respecto al cicloalquilo, el término también incluye los cicloalquilos saturados en los que uno o 2 átomos de carbono se sustituyen por un heteroátomo, S, N o O. Sin embargo, los cicloalquilos mono o poliinsaturados, preferiblemente monoinsaturados, sin un heteroátomo en el anillo, también en particular, caen dentro del término cicloalquilo siempre que el cicloalquilo no sea un sistema aromático. Los radicales alquilo y cicloalquilo son preferiblemente metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y también adamantilo, (si está sustituido también CHF₂, CF₃ o CH₂OH) así como pirazolinona, oxopirazolinona, [1,4]-dioxano o dioxolano.

En el presente documento, en relación con alquilo y cicloalquilo, a menos que se defina expresamente lo contrario, el término sustituido en el contexto de esta invención se entiende que significa la sustitución de al menos un radical hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH, entendiéndose que los radicales "polisustituidos" significan que la sustitución tiene efecto en diferentes o en los mismos átomos varias veces con el mismo o diferentes sustituyentes, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C, como en el caso de CF₃, o en diferentes lugares como en el caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Sustituidos preferidos en el presente documento son F, Cl y OH. Con respecto al cicloalquilo, el radical hidrógeno puede sustituirse también por O(alquilo C₁₋₃) o alquilo C₁₋₃ (en cada caso mono o polisustituido o no sustituido), en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, CF₃, metoxilo o etoxilo.

El término (CH₂)₃₋₆ debe entenderse que significa -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, (CH₂)₁₋₄ debe entenderse que significa -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, (CH₂)₄₋₅ debe entenderse que significa -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, etc.

Un radical arilo se entiende que significa sistemas cíclicos con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos ni siquiera en uno de los anillos. Ejemplos son fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, en particular radicales 9H-fluorenilo o antracenilo, que pueden no estar sustituidos o estar mono o polisustituidos.

Un radical heteroarilo se entiende que significa sistemas heterocíclicos que tienen al menos un anillo insaturado y pueden contener uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre y pueden también estar mono o polisustituidos. Ejemplos que pueden mencionarse del grupo de los heteroarilos son furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina.

En el presente documento, en relación con arilo y heteroarilo, sustituido se entiende que significa la sustitución del arilo o heteroarilo por R, OR, un halógeno, preferiblemente F y/o Cl, un CF₃, un CN, un NO₂, un NRR, un alquilo C₁₋₆ (saturado), un alcoxilo C₁₋₆, un cicloalcoxilo C₃₋₈, un cicloalquilo C₃₋₈ o un alquileo C₂₋₆, significando R hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

El término “sal” debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo utilizada según la invención en la que asume una forma iónica o está cargado y se acopla con un contraión (un catión o anión) o está en disolución. Mediante esto también deben entenderse los complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que se complejan a través de interacciones iónicas. Incluye especialmente sales fisiológicamente aceptables, que debe usarse de manera equivalente a sales farmacológicamente aceptables.

El término “sal fisiológicamente aceptable” significa en el contexto de esta invención cualquier sal que se tolere fisiológicamente (la mayor parte del tiempo significando que no es tóxica, especialmente no producida por el contraión) si se utiliza apropiadamente con o se aplica a seres humanos y/o mamíferos.

Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y en el contexto de esta invención debe entenderse que significa sales de al menos uno de los compuestos de utilizados según la invención, normalmente un ácido (desprotonado), como anión con al menos un catión, preferiblemente inorgánico, que se tolera fisiológicamente, especialmente si se utiliza con seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren particularmente las sales de los metales alcalinos y metales alcalinotérreos y también aquellas con NH₄, pero en particular sales de (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio.

Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos, en el contexto de esta invención se entiende que significa sales de al menos uno de los compuestos de utilizados según la invención, normalmente protonado, por ejemplo en el nitrógeno (como el catión con al menos un anión que se tolere fisiológicamente) especialmente si se utiliza con seres humanos y/o mamíferos. Mediante esto se entiende, en particular, en el contexto de esta invención, la sal formada con un ácido tolerado fisiológicamente, es decir sales del compuesto activo particular con ácidos orgánicos o inorgánicos que se toleran fisiológicamente, especialmente si se utilizan con seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de sales toleradas fisiológicamente de ácidos particulares son las sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

El término “solvato” según esta invención debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en la que este compuesto tiene unido a él a través de un enlace no covalente otra molécula (lo más probable un disolvente polar) especialmente alcoholatos, por ejemplo, metanolato.

A menos que se establezca lo contrario, los compuestos de la invención también pretenden incluir los compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo se encuentran dentro del alcance de esta invención los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o un tritio o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C o nitrógeno enriquecido en ¹⁵N.

La invención cubre también el uso de cualquier profármaco de los compuestos descritos para la invención. Ejemplos de métodos bien conocidos para producir un profármaco de un compuesto activo dado son conocidos para los expertos en la técnica y pueden encontrarse, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen *et al.*, Textbook of Drugdesign and Discovery, Taylor & Francis (Abril 2002).

El procedimiento para adquirir los compuestos según la fórmula general I, II, y X, así como intervalos de dosis adecuados para el compuesto según la fórmula general X se describen en o pueden deducirse fácilmente de los documentos EP 576 357 A1, EP 656 354 A1 y US 5.624.941, así como EP969832 A1 y US 6.893.659 B2. Todas estas patentes y solicitudes se incluyen en el presente documento como referencia.

Además de esto, pueden obtenerse compuestos de pirazol sustituidos de fórmula general I ó II, que comprenden anillos, saturados, insaturados o aromáticos que contienen un átomo de nitrógeno en forma de sus N-óxidos mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

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.

Las composiciones orales sólidas (que son preferidas, así como las líquidas) pueden prepararse por métodos convencionales de mezclado, llenado o fabricación de comprimidos. Pueden usarse operaciones repetidas de mezclado para distribuir el agente a través de aquellas composiciones que usan una gran cantidad de filtros. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden, por ejemplo, prepararse por granulación en húmedo o en seco y pueden recubrirse opcionalmente según los métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica habitual, en particular con un recubrimiento entérico.

Las formulaciones mencionadas se prepararán usando métodos habituales tales como los descritos o referidos en las farmacopeas española y estadounidense y en textos de referencia similares.

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.

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general I, R^{41} representa hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} , más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general I al menos uno de R^2 , R^3 o R^4 representa hidrógeno, mientras que al menos uno de R^2 , R^3 o R^4 es diferente de hidrógeno.

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general I, R^2 , R^3 y R^4 independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 ; preferiblemente hidrógeno, cloro, bromo, alquilo C_{1-3} , alcoxilo C_{1-3} , CF_3 o NO_2 ; más preferiblemente R^2 , R^3 y R^4 independientemente entre sí representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 .

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general I, R^5 , R^6 y R^7 independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 ; preferiblemente hidrógeno, cloro, bromo, alquilo C_{1-3} , alcoxilo C_{1-3} , CF_3 o NO_2 .

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general I R^7 representa hidrógeno.

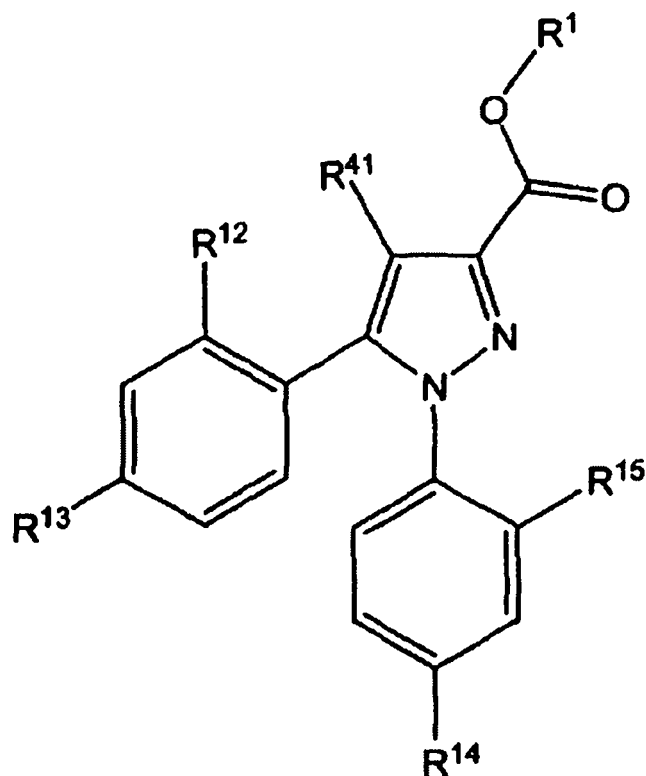
En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general I R^5 y R^6 independientemente entre sí representan un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 , preferiblemente R^5 y R^6 independientemente entre sí representan metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 .

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general I, R^2 representa un átomo de cloro o bromo en la posición 4 del anillo de fenilo, mientras que R^3 y R^4 representan hidrógeno.

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general I, R^5 y R^6 representan cada uno un átomo de cloro en las posiciones 2 y 4 del anillo de fenilo, mientras que R^7 representa hidrógeno.

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general I, R^1 representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno.

En una realización preferida del medicamento según la invención, el compuesto comprendido según la fórmula general I se selecciona de un compuesto de fórmula general II



II

en la que

R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado,

R¹², en un compuesto según la fórmula general II, representa hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; un átomo de halógeno, CN, OH, NO₂, SH, NH₂,

R¹³ representa un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; un átomo de halógeno, CN, OH, NO₂, SH, NH₂,

R¹⁴ o R¹⁵ independientemente entre sí representan un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; un átomo de halógeno, CN, OH, NO₂, SH, NH₂,

R⁴¹ representa hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; un átomo de halógeno, CN, OH, NO₂, SH, NH₂;

opcionalmente en forma de un N-óxido del mismo, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general II, R⁴¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general II, R¹² representa hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, SH, o NH₂, preferiblemente R¹² representa hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃.

ES 2 326 723 B1

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general II, R^{13} representa hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , SH , o NH_2 , preferiblemente R^{13} representa hidrógeno, metilo, etilo, F , Cl , Br y CF_3 .

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general II, R^{14} y R^{15} independientemente entre sí representan un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 , preferiblemente R^{14} y R^{15} independientemente entre sí representan metilo, etilo, F , Cl , Br y CF_3 .

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general II, R^{12} representa hidrógeno.

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general II, R^{13} representa Cl o Br .

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general II, R^{14} y R^{15} representan cada uno Cl .

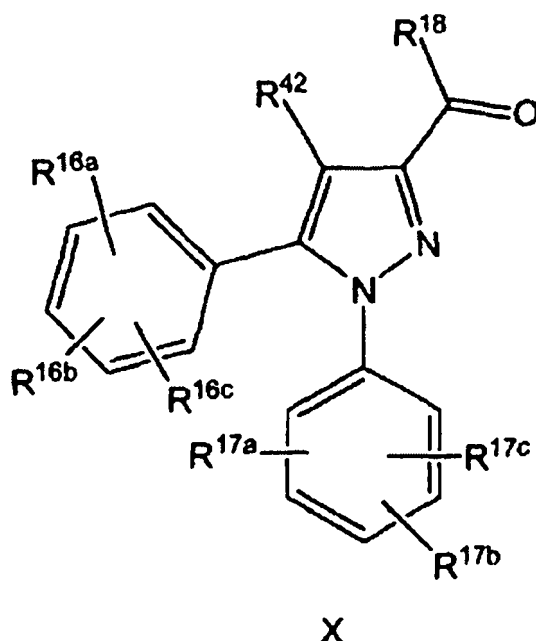
En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general II, R^1 representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno.

En una realización preferida del medicamento según la invención, el compuesto comprendido según la fórmula general I ó II se selecciona del grupo que consiste en:

- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico, o
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico,

opcionalmente en forma de un N-óxido correspondiente, una sal correspondiente o un solvato correspondiente.

En otra realización preferida del medicamento según la invención, el medicamento comprende una combinación que consiste en al menos un compuesto según una de las fórmulas generales I ó II y al menos un compuesto de pirazol sustituido según la fórmula general X,



en la que

R^{16a} , R^{16b} y R^{16c} independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R^{26}$, SH , SR^{26} , SOR^{26} , SO_2R^{26} , NH_2 , NHR^{26} , $NR^{26}R^{27}$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR^{26}$ o $-(C=O)-NR^{26}R^{27}$ en los que R^{26} y R^{27} representan independientemente para cada sustituyente un alquilo C_{1-6} lineal o ramificado,

R^{17a} , R^{17b} y R^{17c} independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R^{26}$, SH , SR^{26} , SOR^{26} , SO_2R^{26} , NH_2 , NHR^{26} , $NR^{26}R^{27}$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR^{26}$ o $-(C=O)-NR^{26}R^{27}$ en los que R^{26} y R^{27} representan independientemente para cada sustituyente un alquilo C_{1-6} lineal o ramificado,

R^{18} representa un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un resto $-NR^{19}R^{20}$,

R^{19} y R^{20} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado, un resto $-SO_2-R^{21}$, o un resto $-NR^{22}R^{23}$ con la condición de que R^{19} y R^{20} no representan de manera idéntica hidrógeno,

R^{21} representa un grupo alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado,

R^{22} y R^{23} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado,

R^{42} en el compuesto según la fórmula general X, representa hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R^{24}$, SH , SR^{24} , SOR^{24} , SO_2R^{24} , NH_2 , NHR^{24} , $NR^{24}R^{25}$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR^{24}$ y $-(C=O)-NR^{24}R^{25}$, en los que R^{24} y opcionalmente R^{25} representan independientemente para cada sustituyente un alquilo C_{1-6} lineal o ramificado;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier razón de mezcla, o un N-óxido correspondiente del mismo, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general X, R^{16a} , R^{16b} y R^{16c} independientemente entre sí representan un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R'$, SH , SR' , SOR' , SO_2R' , NH_2 , NHR' , $NR'R''$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR'$ y $-(C=O)-NR'R''$ en los que R' y R'' representan independientemente para cada sustituyente un alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferiblemente metilo, etilo, F , Cl , Br y CF_3 , más preferiblemente R^{16a} representa un átomo de cloro en la posición 4, mientras que R^{16b} y R^{16c} representan hidrógeno.

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general X, R^{17a} , R^{17b} y R^{17c} independientemente entre sí representan un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R'$, SH , SR' , SOR' , SO_2R' , NH_2 , NHR' , $NR'R''$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR'$ y $-(C=O)-NR'R''$, en los que R' y opcionalmente R'' representan independientemente para cada sustituyente un alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, preferiblemente R^{17a} , R^{17b} y R^{17c} representan metilo, etilo, F , Cl , Br y CF_3 , más preferiblemente R^{17a} y R^{17b} representan dos átomos de cloro en las posiciones 2 y 4 y R^{17c} representa hidrógeno.

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general X, R^{18} representa un grupo cicloalifático C_{3-8} saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un resto $-NR^{19}R^{20}$, preferiblemente R^{18} representa un grupo cicloalifático C_{3-8} saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un resto $-NR^{19}R^{20}$, más preferiblemente R^{18} representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo piperazinilo, en los que cada uno de estos grupos puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} , o un resto $-NR^{18}R^{19}$.

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general X, R^{19} y R^{20} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C_{3-8} saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido y/o unido a través de un grupo metileno ($-CH_2-$) o etileno ($-CH_2-CH_2-$), un resto $-SO_2-R^{21}$, o un resto $-NR^{22}R^{23}$, preferiblemente uno de estos residuos R^{19} y R^{20} representa un átomo de hidrógeno y el otro de estos residuos R^{19} y R^{20} representa un grupo cicloalifático C_{3-8} saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, un resto $-SO_2-R^{21}$, o un resto $-NR^{22}R^{23}$, o R^{19} y R^{20} , idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo C_{1-6} , más preferiblemente uno de estos residuos R^{19} y R^{20} representa un átomo de hidrógeno y el otro de estos residuos R^{19} y R^{20} representa un grupo pirrolidinilo al menos monosustituido, un grupo piperidinilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo piperazinilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo triazolilo opcionalmente al menos monosustituido, un resto $-SO_2-R^{21}$, o un resto $-NR^{22}R^{23}$, o R^{19} y R^{20} , idénticos o diferentes, representan un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo o un grupo terc-butilo.

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general X, R^{21} representa un radical alifático C_{1-6} no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C_{3-8} saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido y/o unido a través de un grupo metileno ($-CH_2-$) o etileno ($-CH_2-CH_2-$), preferiblemente R^{21} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo cicloalifático saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico o un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} .

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general X, R^{22} y R^{23} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C_{3-8} saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido y/o unido a través de un grupo metileno ($-CH_2-$) o etileno ($-CH_2-CH_2-$), preferiblemente R^{22} y R^{23} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C_{1-6} .

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general X, R^{42} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general X, R^{16a} , R^{16b} y R^{16c} independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 ; preferiblemente hidrógeno, cloro, bromo, alquilo C_{1-3} , alcoxilo C_{1-3} , CF_3 o NO_2 ; más preferiblemente R^{16a} , R^{16b} y R^{16c} , independientemente entre sí, representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 .

En una realización preferida del medicamento según la invención para el compuesto comprendido según la fórmula general X, R^{17a} , R^{17b} y R^{17c} independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 ; preferiblemente hidrógeno, cloro, bromo, alquilo C_{1-3} , alcoxilo C_{1-3} , CF_3 o NO_2 .

ES 2 326 723 B1

En una realización preferida del medicamento según la invención, el compuesto comprendido según la fórmula general X está representado por una estructura en la que,

R^{16a} representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o bromo, en su posición 4,

R^{16b} y R^{16c} representan hidrógeno,

R^{17a} y R^{17b} representan átomos de halógeno, preferiblemente átomos de cloro, en sus posiciones 2 y 4,

R^{17c} representa hidrógeno,

R¹⁸ representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo homopiperazinilo, un grupo morfolinilo, o un resto -NR¹⁹R²⁰,

R¹⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

R²⁰ representa un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un resto -SO₂-R²¹, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo homopiperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo triazolilo, en los que cada uno de los anillos heterocíclicos puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆ idénticos o diferentes, y

R²¹ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, que pueden ser idénticos o diferentes,

R⁴² en un compuesto según la fórmula general X, representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo,

opcionalmente en forma de un N-óxido del mismo, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

En una realización preferida del medicamento según la invención, el compuesto comprendido según la fórmula general X se selecciona de:

- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-etil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-etil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida o
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

opcionalmente en forma de un N-óxido correspondiente, una sal correspondiente o un solvato correspondiente.

En una realización preferida del medicamento según la invención, al menos uno de los compuestos comprendidos se selecciona de:

- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico, o
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

y

- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-etil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-etil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida o
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

cada uno opcionalmente en forma de un N-óxido correspondiente, una sal correspondiente o un solvato correspondiente.

Otro aspecto sumamente preferido de la invención es el uso de un compuesto de fórmula general I o II, descritas anteriormente o de una combinación de compuestos descritos anteriormente con al menos un compuesto según las fórmulas I o II y al menos un compuesto según la fórmula general X para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome metabólico.

Tal como se define en el presente documento, tratamiento también incluye profilaxis.

El síndrome metabólico se describe en detalle por Eckel *et al.*, The Lancet, Vol. 365 (2005), 1415-1428, incluido como referencia en el presente documento. Aun cuando según Eckel *et al.* No existe una definición homogénea de definición del síndrome metabólico, puede suponerse claramente a partir del artículo y las afirmaciones de la OMS que el síndrome metabólico debe considerarse una enfermedad que puede y debe tratarse. Especialmente implica, entre otros, cambios (fisiopatológicos) en los parámetros sanguíneos, especialmente los parámetros lipídicos. Aun cuando la obesidad desempeña un papel crítico en el síndrome metabólico, algunos aspectos del síndrome son independientes del peso, especialmente algunos parámetros lipídicos. Especialmente, la influencia positiva sobre los aspectos independientes del peso del síndrome metabólico (véase, por ejemplo, Pagotto y Pasquali, The Lancet, Vol. 365 (2005), 1363, 1364, incluido como referencia en el presente documento) como algunos parámetros sanguíneos, especialmente parámetros lipídicos, es una de las principales y sorprendentes ventajas de los compuestos de fórmula general I o II y su combinación con compuestos de fórmula general X. Por otro lado, dada la interrelación entre síndrome metabólico y diabetes, especialmente diabetes tipo II, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, los compuestos sí tienen una influencia en este caso. Dada la naturaleza variada del síndrome metabólico, parece también que el tratamiento del mismo es beneficioso para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, especialmente factores de riesgo cardiovasculares, incluida la profilaxis. Como último punto, también parece ser que los compuestos actúan en los trastornos de la alimentación, incluida la obesidad.

Independientemente de esto y como punto principal en una realización preferida del uso según la invención, el síndrome metabólico es independiente del peso.

Por tanto, en una realización preferida del uso según la invención, el medicamento influye/trata los parámetros sanguíneos, especialmente los parámetros lipídicos. Parece que los compuestos disminuyen de manera ventajosa la proporción de partículas de LDL/proteínas y aumentan la proporción de partículas de HDL/proteínas.

Por tanto, en una realización del uso según la invención, el medicamento es para el tratamiento de la diabetes, especialmente tipo II, la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina.

Un aspecto preferido de la invención es el uso de un compuesto de fórmula general I o II descritas anteriormente o de una combinación de compuestos descritos anteriormente de al menos un compuesto según las fórmulas I o II y al menos un compuesto según la fórmula general X para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes, especialmente tipo II, la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina.

Otro aspecto preferido de la invención es también un método de tratamiento que engloba los usos anteriormente mencionados, en el que un compuesto de fórmula general I ó II, y una combinación de éstos con un compuesto de fórmula general X 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.

Una realización sumamente preferida de la invención se basa en N-óxidos de los compuestos según la fórmula general X tal como se ha descrito anteriormente, que mostraron atributos mejorados cuando se usaron como compuestos farmacéuticamente activos en el organismo de un mamífero.

Por tanto, se prefieren especialmente los siguientes compuestos:

- N-óxido de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-N-(piperidin-1-il)-1H- pirazol-3-carboxamida;
- N-óxido de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-metil-N-(piperidin-1-il)-1H- pirazol-3-carboxamida;
- N-óxido de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-etil-N-(piperidin-1-il)-1H- pirazol-3-carboxamida;

ES 2 326 723 B1

- N-óxido de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-etil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N-óxido de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida o
- N-óxido de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida.

Una realización así preferida engloba también un medicamento que comprende al menos uno de los compuestos de N-óxidos de fórmula general X o especialmente al menos uno de los 6 N-óxidos preferidos enumerados anteriormente, así como al menos opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida, se utiliza al menos uno de los compuestos N-óxidos de fórmula general X o especialmente al menos uno de los 6 N-óxidos preferidos enumerados anteriormente para la fabricación de un medicamento 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; para la profilaxis y/o el tratamiento de los 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; para la profilaxis y/o el tratamiento de la psicosis; 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; 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; 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 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 tónicos, 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.

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

Otro aspecto sumamente preferido de la invención es el uso de N-óxidos de los compuestos según la fórmula general I ó II, los N-óxidos X de los compuestos según la fórmula general X, así como las combinaciones de los mismos como principio activo unido a y/o que eluye de un implante medicinal, especialmente de un implante cardiovascular, más preferiblemente una endoprótesis, especialmente para la profilaxis o el tratamiento de la reestenosis. Tal como se describe anteriormente, parece que los compuestos disminuyen de manera ventajosa la proporción de partículas LDL/proteínas y aumentan la proporción de partículas de HDL/proteínas, a medida que el fármaco eluye de la endoprótesis, unida a ella física o químicamente (de manera covalente o no covalente), influirá de manera positiva en la eficacia de una endoprótesis cardiovascular permitiendo un tiempo más largo de implantación.

Para esa realización, se prefieren especialmente los siguientes compuestos de fórmula I ó II y X:

(fórmula I ó II):

- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico, o
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

y

(fórmula X):

- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-etil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-etil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida o
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

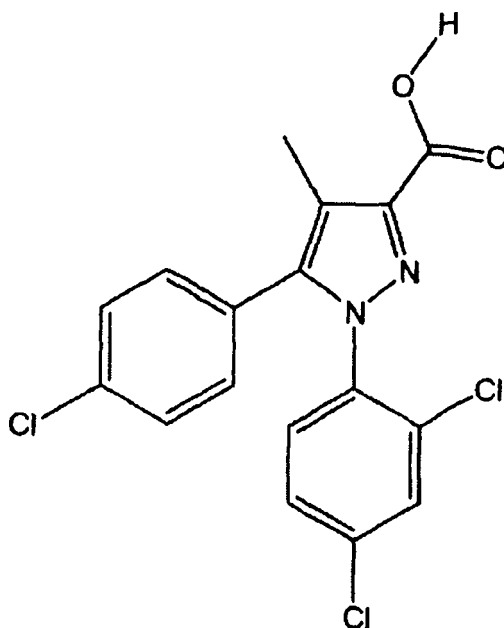
cada uno opcionalmente en forma de un N-óxido correspondiente, una sal correspondiente o un solvato correspondiente.

La presente invención se ilustra a continuación con la ayuda de ejemplos. Estas ilustraciones se facilitan exclusivamente a modo de ejemplo y no pretenden limitar la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

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



Datos/pruebas farmacológicas

El compuesto según el ejemplo 1 parece ser un inhibidor de niveles elevados de triglicéridos en sangre y otros factores que contribuyen al síndrome metabólico. Este efecto se estudia en ratones obesos alimentados con una dieta rica en grasas. En los siguientes párrafos se describe el método de este estudio.

IV. Pruebas *in vivo* para los parámetros lipídicos u otros parámetros importantes para el síndrome metabólico (especialmente de triglicéridos) en el plasma sanguíneo

El estudio se realiza utilizando ratones machos (por ejemplo, B6 Lep ob/ob, obtenidos de Charles River (Francia)). Los ratones se dividen en 3 grupos: I (control), II (vehículo), III (ejemplo 0).

Grupos I:

Los animales del grupo I reciben la dieta estándar (por ejemplo, D-12450B, Research Diets, NJ, Estados Unidos).

Grupo II:

Los animales de los grupos II y III se alimentan con una Dieta rica en grasas (por ejemplo, D-12492, Research Diets, NJ, Estados Unidos), en ambos casos durante 7 semanas (Referencias 1 y 2).

Grupo III:

Los animales del grupo III se alimentan con una Dieta rica en grasas (por ejemplo, D-12492, Research Diets, NJ, Estados Unidos), en ambos casos durante 7 semanas (Referencias 1 y 2).

Al final del periodo de alimentación de 7 semanas, se inicia el periodo de tratamiento (14 días): los ratones del Grupo II reciben el vehículo (10 ml/kg/día, p.o., de la solución acuosa de goma acacia, 5% p/v). Al Grupo III se les administra 30 mg/kg/día, p.o., del compuesto según el Ejemplo 1. El Grupo I no recibe ningún tratamiento. Los tres grupos de ratones tienen la misma dieta que en el periodo anterior.

Al final del periodo de tratamiento de 14 días, se determinan los niveles en sangre de los parámetros lipídicos u otros parámetros importantes para el síndrome metabólico, especialmente de ciertos triglicéridos en el plasma de los animales.

El análisis de las muestras de sangre completa se realiza según los métodos conocidos en la técnica, tales como utilizando tiras de prueba "Lipid panel" y el sistema fotométrico Analyzer Cardio-Check Test System, de PA Instruments Polymer Technology Systems Indianápolis, IN-46268, Estados Unidos (distribuido en España por Novalab Ibérica S.A.L., Madrid, España).

Bibliografía

1.- Lambert P.D. *et al.*. "Cyliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat" *P.N.A.S.* 2001, 28 (8):4652-4657

2.- Grasa M.M. *et al* "Oleoyl-Estrone lowers the body weight of both ob/ob and db/db mice. *Hozm. Metab. Res* 2000, 32:246-250

II. *Prueba in vivo para la regulación de triglicéridos en el plasma sanguíneo*

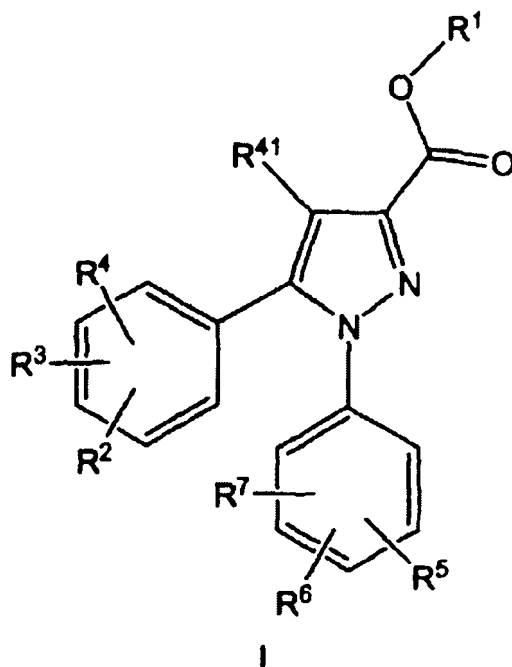
En un segundo conjunto de experimentos similar a las pruebas anteriormente descritas se determinan los niveles de TG (triglicéridos) en sangre en ratones con obesidad inducida por la dieta.

Los ratones que reciben una dieta rica en grasas se tratan, tras un período de alimentación de 6 días, o bien p.o. con vehículo (0,5% HPMC) o con el compuesto según el ejemplo 1 (30 mg/kg/día p.o.).

Se determinan los niveles de TG en sangre el día 28 tras el comienzo del tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Medicamento que comprende al menos un compuesto de pirazol sustituido de fórmula general I,



en la que

R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido,

R², R³ y R⁴, independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, -(C=O)-R⁸, SH, SR⁸, SOR⁸, SO₂R⁸, NH₂, NHR⁸, NR⁸R⁹, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR⁸ o -(C=O)-NR⁸R⁹ en los que R⁸ y R⁹ representan independientemente para cada sustituyente un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

R⁵, R⁶ y R⁷, independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, -(C=O)-R¹⁰, SH, SR¹⁰, SOR¹⁰, NH₂, NHR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR¹⁰ y -(C=O)-NR¹⁰R¹¹, en los que R¹⁰ y opcionalmente R¹¹ representan independientemente para cada sustituyente un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

R⁴¹ representa hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, -(C=O)-R^{10a}, SH, SR^{10a}, SOR^{10a}, NH₂, NHR^{10a}, NR^{10a}R^{11a}, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR^{10a} y -(C=O)-NR^{10a}R^{11a} en los que R^{10a} y opcionalmente R^{11a} representan independientemente para cada sustituyente un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

opcionalmente en forma de un N-óxido correspondiente de los mismos, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo,

y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

2. Medicamento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general I, R⁴¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; preferiblemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃, más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

3. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general I al menos uno de R², R³ o R⁴ representa hidrógeno, mientras que al menos uno de R², R³ o R⁴ es diferente de hidrógeno.

4. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general I, R², R³ y R⁴ independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal

o ramificado, un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 ; preferiblemente hidrógeno, cloro, bromo, alquilo C_{1-3} , alcoxilo C_{1-3} , CF_3 o NO_2 ; más preferiblemente R^2 , R^3 y R^4 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 .

5. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general I, R^5 , R^6 y R^7 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 ; preferiblemente hidrógeno, cloro, bromo, alquilo C_{1-3} , alcoxilo C_{1-3} , CF_3 o NO_2 .

6. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general I, R^7 representa hidrógeno.

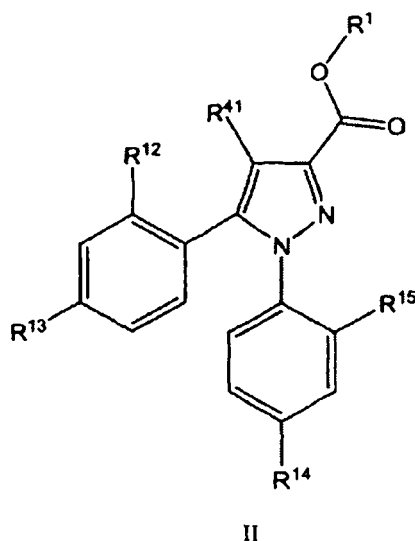
7. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general I, R^5 y R^6 , independientemente entre sí, representan un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 , preferiblemente R^5 y R^6 , independientemente entre sí, representan metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 .

8. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general I, R^2 representa un átomo de cloro o bromo en la posición 4 del anillo de fenilo, mientras que R^3 y R^4 representan hidrógeno.

9. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general I, R^5 y R^6 representan cada uno un átomo de cloro en las posiciones 2 y 4 del anillo de fenilo, mientras que R^7 representa hidrógeno.

10. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general I, R^1 representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno.

11. Medicamento según una o más de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado** porque el compuesto según la fórmula general I se selecciona de un compuesto de fórmula general II



en la que

R^1 representa hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado,

R^{12} en un compuesto según la fórmula general II, representa hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; un átomo de halógeno, CN, OH, NO_2 , SH, NH_2 ,

R^{13} representa un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; un átomo de halógeno, CN, OH, NO_2 , SH, NH_2 ,

R^{14} o R^{15} , independientemente entre sí, representan un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; un grupo alcoilo C_{1-6} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; un átomo de halógeno, CN, OH, NO_2 , SH, NH_2 ,

R^{41} representa hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; un grupo alcoilo C_{1-6} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; un átomo de halógeno, CN, OH, NO_2 , SH, NH_2 ;

opcionalmente en forma de un N-óxido del mismo, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

12. Medicamento según la reivindicación 11, **caracterizado** porque en un compuesto según la fórmula general II, R^{41} representa hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

13. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 11 ó 12, **caracterizado** porque en un compuesto según la fórmula general II, R^{12} representa hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN, OH, NO_2 , SH, o NH_2 , preferiblemente R^{12} representa hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 .

14. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general II, R^{13} representa hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN, OH, NO_2 , SH, o NH_2 , preferiblemente R^{13} representa hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 .

15. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general II, R^{14} y R^{15} independientemente entre sí representan un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 , preferiblemente R^{14} y R^{15} independientemente entre sí representan metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 .

16. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, **caracterizado** porque en un compuesto según la fórmula general II, R^{12} representa hidrógeno.

17. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general II, R^{13} representa Cl o Br.

18. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general II, R^{14} y R^{15} representan cada uno Cl.

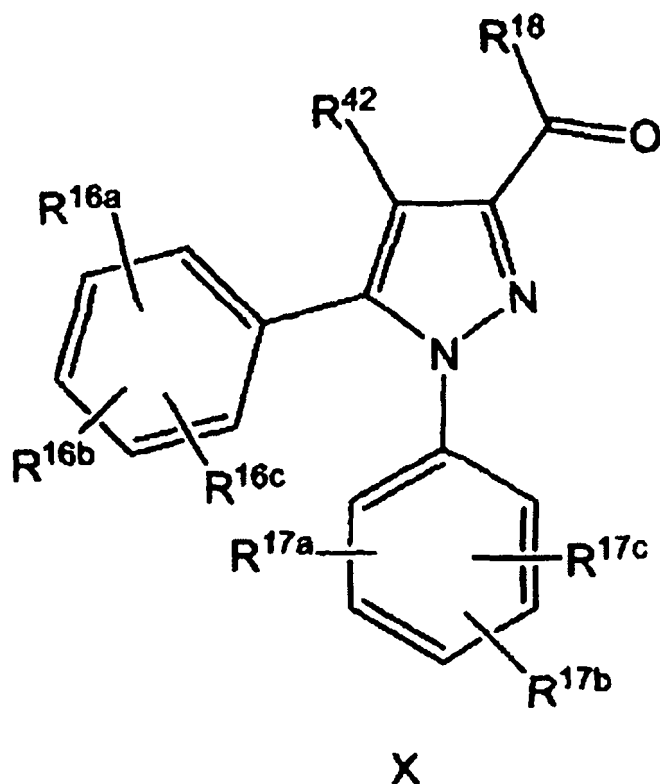
19. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general II, R^1 representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno.

20. Medicamento según una o más de las reivindicaciones 1 a 19, **caracterizado** porque el compuesto según la fórmula general I ó II se selecciona del grupo que consiste en:

- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico, o
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico,

opcionalmente en forma de un N-óxido correspondiente, una sal correspondiente o un solvato correspondiente.

21. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, que comprende al menos un compuesto según una de las fórmulas generales I ó II y al menos un compuesto de pirazol sustituido según la fórmula general X,



en la que

R^{16a} , R^{16b} y R^{16c} independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R^{26}$, SH , SR^{26} , SOR^{26} , SO_2R^{26} , NH_2 , NHR^{26} , $NR^{26}R^{27}$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR^{26}$ o $-(C=O)-NR^{26}R^{27}$ en los que R^{26} y R^{27} representan independientemente para cada sustituyente un alquilo C_{1-6} lineal o ramificado,

R^{17a} , R^{17b} y R^{17c} independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R^{26}$, SH , SR^{26} , SOR^{26} , SO_2R^{26} , NH_2 , NHR^{26} , $NR^{26}R^{27}$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR^{26}$ o $-(C=O)-NR^{26}R^{27}$ en los que R^{26} y R^{27} representan independientemente para cada sustituyente un alquilo C_{1-6} lineal o ramificado,

R^{18} representa un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un resto $-NR^{19}R^{20}$,

R^{19} y R^{20} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido y/o unido a través de un grupo alquilenol lineal o ramificado, un resto $-SO_2-R^{21}$, o un resto $-NR^{22}R^{23}$ con la condición de que R^{19} y R^{20} no representan de manera idéntica hidrógeno,

R^{21} representa un grupo alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico y/o unido a través de un grupo alquilenol lineal o ramificado,

R^{22} y R^{23} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de

anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado,

R^{42} en el compuesto según la fórmula general X representa hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R^{24}$, SH , SR^{24} , SOR^{24} , NH_2 , NHR^{24} , $NR^{24}R^{25}$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR^{24}$ y $-(C=O)-NR^{24}R^{25}$, en los que R^{24} y opcionalmente R^{25} representan independientemente para cada sustituyente un alquilo C_{1-6} lineal o ramificado;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier razón de mezcla, o un N-óxido correspondiente del mismo, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

22. Medicamento según la reivindicación 21, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general X, R^{16a} , R^{16b} y R^{16c} , independientemente entre sí, representan un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(CO)-R'$, SH , SR' , SOR' , SO_2R' , NH_2 , NHR' , $NR'R''$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR'$ y $-(C=O)-NR'R''$ en los que R' y R'' representan independientemente para cada sustituyente un alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferiblemente metilo, etilo, F , Cl , Br y CF_3 , más preferiblemente R^{16a} representa un átomo de cloro en la posición 4, mientras que R^{16b} y R^{16c} representan hidrógeno.

23. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 21 ó 22, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general X, R^{17a} , R^{17b} y R^{17c} independientemente entre sí representan un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R'$, SH , SR' , SOR' , SO_2R' , NH_2 , NHR' , $NR'R''$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR'$ y $-(C=O)-NR'R''$, en los que R' y opcionalmente R'' representan independientemente para cada sustituyente un alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, preferiblemente R^{17a} , R^{17b} y R^{17c} representan metilo, etilo, F , Cl , Br y CF_3 , más preferiblemente R^{17a} y R^{17b} representan dos átomos de cloro en las posiciones 2 y 4 y R^{17c} representa hidrógeno.

24. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general X, R^{18} representa un grupo cicloalifático C_{3-8} saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo con 5 ó 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un resto $-NR^{19}R^{20}$, preferiblemente R^{18} representa un grupo cicloalifático C_{3-8} saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un resto $-NR^{19}R^{20}$, más preferiblemente R^{18} representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo piperazinilo, en los que cada uno de estos grupos puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} , o un resto $-NR^{18}R^{19}$.

25. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general X, R^{19} y R^{20} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C_{3-8} saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido y/o unido a través de un grupo metileno ($-CH_2-$) o etileno ($-CH_2-CH_2-$), un resto $-SO_2-R^{21}$, o un resto $-NR^{22}R^{23}$, preferiblemente uno de estos residuos R^{19} y R^{20} representa un átomo de hidrógeno y el otro de estos residuos R^{19} y R^{20} representa un grupo cicloalifático C_{3-8} saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, un resto $-SO_2-R^{21}$, o un resto $-NR^{22}R^{23}$, o R^{19} y R^{20} , idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo C_{1-6} , más preferiblemente uno de estos residuos R^{19} y R^{20} representa un átomo de hidrógeno y el otro de estos residuos R^{19} y R^{20} representa un grupo pirrolidinilo al menos monosustituido, un grupo piperidinilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo piperazinilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo triazolilo opcionalmente al menos monosustituido, un resto $-SO_2-R^{21}$, o un resto $-NR^{22}R^{23}$, o R^{19} y R^{20} , idénticos o diferentes, representan un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo o un grupo terc-butilo.

26. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general X, R^{21} representa un radical alifático C_{1-6} no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C_{3-8} saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar

condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido y/o unido a través de un grupo metileno (-CH₂-) o etileno (-CH₂-CH₂), preferiblemente R²¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalifático saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico o un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆.

27. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 26, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general X, R²² y R²³, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆ no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido y/o unido a través de un grupo metileno (-CH₂-) o etileno (-CH₂-CH₂), preferiblemente R²² y R²³, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆.

28. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 27, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general X, R⁴², representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

29. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 28, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general X, R^{16a}, R^{16b} y R^{16c} independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF₃; preferiblemente hidrógeno, cloro, bromo, alquilo C₁₋₃, alcoxilo C₁₋₃, CF₃ o NO₂; más preferiblemente R^{16a}, R^{16b} y R^{16c} independientemente entre sí, representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃.

30. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 29, **caracterizado** porque en el compuesto según la fórmula general X, R^{17a}, R^{17b} y R^{17c} independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF₃; preferiblemente hidrógeno, cloro, bromo, alquilo C₁₋₃, alcoxilo C₁₋₃, CF₃ o NO₂.

31. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 30, **caracterizado** porque el compuesto según la fórmula general X está representado por una estructura en la que,

- R^{16a} representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o bromo, en su posición 4,
- R^{16b} y R^{16c} representan hidrógeno,
- R^{17a} y R^{17b} representan átomos de halógeno, preferiblemente átomos de cloro, en sus posiciones 2 y 4,
- R^{17c} representa hidrógeno,
- R¹⁸ representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo homopiperazinilo, un grupo morfolinilo, o un resto -NR¹⁹R²⁰,
- R¹⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,
- R²⁰ representa un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un resto -SO₂-R²¹, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo homopiperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo triazolilo, en los que cada uno de los anillos heterocíclicos puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆ idénticos o diferentes, y
- R²¹ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, que pueden ser idénticos o diferentes,
- R⁴² en un compuesto según la fórmula general X representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo,
- opcionalmente en forma de un N-óxido correspondiente del mismo, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

32. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 31, **caracterizado** porque el compuesto según la fórmula general X se selecciona de:

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

- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-etil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-etil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida o
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

opcionalmente en forma de un N-óxido correspondiente, una sal correspondiente o un solvato correspondiente.

33. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 32, **caracterizado** porque al menos se utilizan los siguientes compuestos:

- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico, o
- ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

y

- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-4-etil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-4-etil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida o
- 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-bromofenil)-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

cada uno opcionalmente en forma de un N-óxido correspondiente, una sal correspondiente o un solvato correspondiente.

34. Uso de un compuesto de fórmula general I ó II descrito en las reivindicaciones 1 a 20 o de una combinación de compuestos descritos en las reivindicaciones 21 a 33 con al menos un compuesto según las fórmulas I ó II y al menos un compuesto según la fórmula general X para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome metabólico.

35. Uso según la reivindicación 34, **caracterizado** porque el síndrome metabólico es independiente del peso.

36. Uso según la reivindicación 34 ó 35, **caracterizado** porque el medicamento influye/trata los parámetros sanguíneos, especialmente los parámetros lipídicos.

37. Uso según la reivindicación 34, **caracterizado** porque el medicamento es para el tratamiento de la diabetes, especialmente tipo II, la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina.

38. Uso de un compuesto de fórmula general I ó II descrito en las reivindicaciones 1 a 20 o de una combinación de compuestos descritos en las reivindicaciones 21 a 33 de al menos un compuesto según las fórmulas I ó II y al menos un compuesto según la fórmula general X para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes, especialmente tipo II, la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 326 723

⑫ Nº de solicitud: 200850006

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 15.07.2006

⑭ Fecha de prioridad: 15.07.2005
15.07.2005

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: A61K 31/415 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑯ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2004122033 A1 (NARGUND, R.P. y col.) 24.06.2004, párrafos [0848],[0849],[0894].	1-38
X	SIDDALL, RHONDA y col. RIO-DIABETES: Rimonobant shows promise in type 2 diabetes. British Journal of Cardiology. 2005, Vol. 12, Nº 4, página 257, ISSN 0969-6113. Todo el documento.	1-38
X	EP 1384477 A1 (LABORATORIOS DEL DR ESTEVE, S.A.) 28.01.2004, página 10, compuestos 34-39.	1-38
P,X	WO 2005077909 A1 (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE S.A.) 25.08.2005, página 20; página 33, párrafo 1; páginas 39,45; reivindicaciones 65,68.	1-38
P,X	WO 2005077911 A1 (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE S.A) 25.08.2005, páginas 27-37; reivindicación 24.	1-38
A	ECKEL R.H. y col. The metabolic syndrome. Lancet. 16 Abril 2005, Vol. 365, Nº 9468, páginas 1415-1428, ISSN 0140-6736. Página 1416, tabla 1.	1-38

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
22.09.2009

Examinador
E. Albarrán Gómez

Página
1/1