



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 336 883**

⑫ Número de solicitud: 200850012

⑬ Int. Cl.:

C07D 231/06 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **15.07.2006**

⑯ Prioridad: **15.07.2005 EP 05384022**
05.08.2005 US 60/705,436

⑰ Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2010**

Fecha de la concesión: **10.03.2011**

⑲ Fecha de anuncio de la concesión: **22.03.2011**

⑳ Fecha de publicación del folleto de la patente:
22.03.2011

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

㉒ Inventor/es: **Cuberes Altisen, María Rosa**

㉓ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

㉔ Título: **Compuestos de pirazolina sustituidos, con una estereoquímica predeterminada, para la reducción de triglicéridos en sangre.**

㉕ Resumen:

Compuestos de pirazolina sustituidos, con una estereoquímica predeterminada, para la reducción de triglicéridos en sangre.

La presente invención se refiere a compuestos de pirazolina sustituidos, métodos para su preparación, medicamentos que comprenden estos compuestos, así como su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de humanos y animales.

ES 2 336 883 B1

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazolina sustituidos, con una estereoquímica predeterminada, para la reducción de triglicéridos en sangre.

La presente invención se refiere compuestos de pirazolina sustituidos, métodos para su preparación, medicamentos que comprenden estos compuestos, además de su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de seres humanos y animales.

Los triglicéridos son la forma química en la que existe la mayor parte de la grasa en la comida además de en el organismo. Los triglicéridos se encuentran en el plasma sanguíneo y, asociados con el colesterol, forman los lípidos plasmáticos. Los triglicéridos en el plasma sanguíneo provienen de grasas consumidas directamente o que se sintetizan a partir de, por ejemplo, hidratos de carbono. La ingestión de comida innecesaria se convierte en triglicéridos y se transporta a las células adiposas para su almacenamiento. Un nivel elevado de triglicéridos puede ser también consecuencia de estados de enfermedad, tales como diabetes mellitus sin tratar. Un exceso de triglicéridos en el plasma (hipertrigliceridemia) se relaciona con la aparición de coronariopatía y posiblemente otros trastornos.

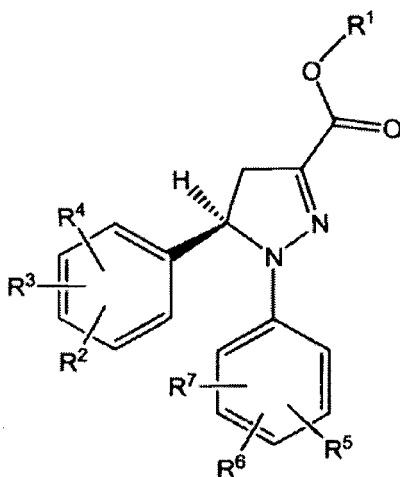
Por lo tanto, los compuestos que tienen un efecto sobre los triglicéridos, sobre todo en el plasma sanguíneo son útiles para la prevención y/o el tratamiento de trastornos relacionados.

Por tanto, fue un objeto de la presente invención proporcionar compuestos novedosos para su uso como principios activos en medicamentos, los cuales son adecuados para la regulación, y en particular para la reducción de los niveles de niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo.

Se consiguió dicho objeto proporcionando los compuestos de pirazolina sustituidos de la fórmula general I facilitada a continuación, sus estereoisómeros, sales correspondientes y solvatos correspondientes de los mismos.

Se ha encontrado que estos compuestos tienen un marcado efecto sobre el nivel de triglicéridos en el plasma sanguíneo.

Por tanto, en uno de sus aspectos la presente invención se refiere a un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general



I

en el que

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

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, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R^8$, SH , SR^8 , SOR^8 , NH_2 , NHR^8 , NR^8R^9 , $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR^8$ o $-(C=O)-NR^8R^9$ en los que R^8 y R^9 representan, independientemente para cada sustituyente, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado,

R⁵ y R⁶, independientemente entre sí, representan 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, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

R⁷ representa 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, NR¹⁰RU, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR¹⁰ y -(C=O)-NR¹⁰R¹¹, en los que R¹⁰ y opcionalmente R¹¹ representan, independientemente para cada sustituyente, 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.

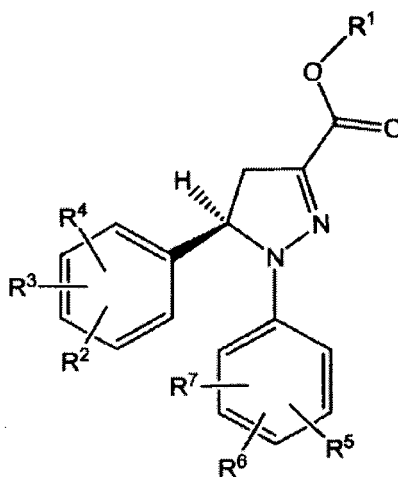
Es muy preferible si a estos compuestos según la fórmula I se les aplica la condición (exclusión) siguiente:

con la condición de que

si R¹ y R⁷ son H y R⁵ y R⁶ ambos representan Cl en las posiciones 3 y 4 del anillo de fenilo ninguno de R², R³ y R⁴ pueden representar F en la posición 4 del anillo de fenilo si los otros dos de R², R³ y R⁴ ambos representan H.

Estos compuestos tuvieron un efecto sorprendente sobre los niveles en sangre de sustancias dietéticas relevantes, por ejemplo los triglicéridos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general



I

en el que

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

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, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

R⁵ y R⁶, independientemente entre sí, representan 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, NR¹⁰RU, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR¹⁰ y -(C=O)-NR¹⁰R¹¹, en los que R¹⁰ y opcionalmente R¹¹ representan, independientemente para cada sustituyente, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

R⁷ representa 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, alquil o C₁₋₆ lineal o ramificado;

ES 2 336 883 B1

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.

Es muy preferible si a estos compuestos según la fórmula I se les aplica la condición (exclusión) siguiente:

ninguno de R^2 , R^3 o R^4 puede representar SO_2R^8 en la posición para, siendo R^8 metilo.

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, isobutilo, 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 C_{1-2} representa alquilo C1 o C2, alquilo C_{1-3} representa alquilo C1, C2 o C3, alquilo C_{1-4} representa alquilo C1, C2, C3 o C4, alquilo C_{1-5} representa alquilo C1, C2, C3, C4 o C5, alquilo C_{1-6} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 o C6, alquilo C_{1-7} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo C_{1-8} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8, alquilo C_{1-10} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10 y alquilo C_{1-18} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18. Además, cicloalquilo C_{3-4} representa cicloalquilo C3 o C4, cicloalquilo C_{3-5} representa cicloalquilo C3, C4 o C5, cicloalquilo C_{3-6} representa cicloalquilo C3, C4, C5 o C6, cicloalquilo C_{3-7} representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C_{3-8} representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8, cicloalquilo C_{4-5} representa cicloalquilo C4 o C5, cicloalquilo C_{4-6} representa cicloalquilo C4, C5 o C6, cicloalquilo C_{4-7} representa cicloalquilo C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C_{5-6} representa cicloalquilo C5 o C6 y cicloalquilo C_{5-7} 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, se engloban 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 CHF_2 , CF_3 o CH_2OH) 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, NH_2 , 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 CF_3 , o en diferentes lugares como en el caso de $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$. Sustituyentes particularmente preferidos en el presente documento son F, Cl y OH. Con respecto al cicloalquilo, el radical hidrógeno puede sustituirse también por O(alquilo C_{1-3}) o alquilo C_{1-3} (en cada caso mono o polisustituido o no sustituido), en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, CF_3 , metoxilo o etoxilo.

El término $(CH_2)_{3-6}$ debe entenderse que significa $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $(CH_2)_{1-4}$ debe entenderse que significa $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $(CH_2)_{4-5}$ debe entenderse que significa $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, 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 aromático 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 CF_3 , un CN, un NO_2 , un NRR, un alquilo C_{1-6} (saturado), un alcoxilo C_{1-6} , un cicloalcoxilo C_{3-8} , un cicloalquilo C_{3-8} o un alquilenilo C_{2-6} .

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. Especialmente esto cubre cualquier “sal fisiológicamente aceptable”.

El término “sal fisiológicamente aceptable” que debe entenderse como equivalente e intercambiable con “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 contraíón) 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 NH_4 , 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 tolera 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) incluyendo especialmente hidratos (mono y multihidratos) y alcoholatos, por ejemplo, metanolato y etanolato.

A menos que se establezca lo contrario, los compuestos de la invención también pretenden incluir los compuestos que difieren solamente en 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 ^{13}C o ^{14}C o nitrógeno enriquecido en ^{15}N .

En una realización preferida de la invención para un compuesto según la fórmula 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 de la invención para un compuesto según la fórmula I R^7 representa hidrógeno.

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

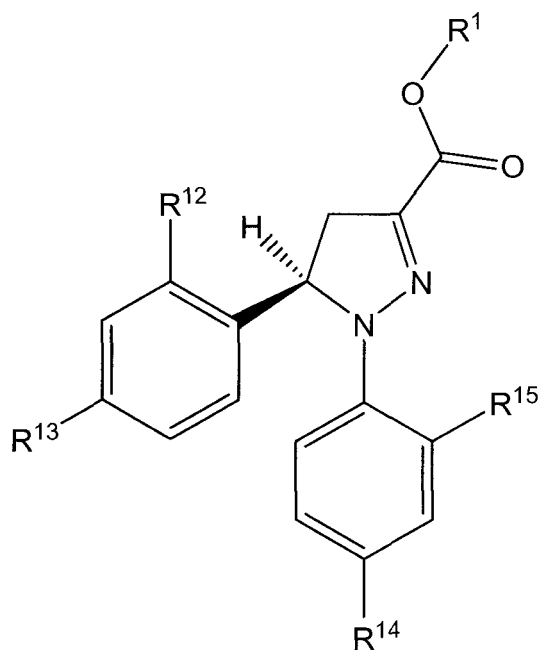
En una realización preferida de la invención para un compuesto según la fórmula I R^5 y R^6 , independientemente entre sí, representan un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 , preferiblemente R^5 y R^6 , independientemente entre sí, representan metilo, etilo, F, Cl,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

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

En una realización preferida de la invención para un compuesto según la fórmula 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 de la invención para un compuesto según la fórmula I R^1 representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno.

En un aspecto adicional de la invención muy preferido el compuesto de fórmula general I está representado por un compuesto de fórmula general II



II

en el que

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

R¹² o R¹³, independientemente entre sí, representan 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, SH, NH₂, hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

R¹⁴ o R¹⁵, independientemente entre sí, representan 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, SH, NH₂, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

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

En una realización preferida de la invención para un compuesto según la fórmula II R¹² y R¹³, independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF₃, preferiblemente R¹² y R¹³, independientemente entre sí, representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃.

En una realización preferida de la invención para un compuesto según la fórmula II R¹⁴, y R¹⁵, independientemente entre sí, representan un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF₃, preferiblemente R¹⁴ y R¹⁵, independientemente entre sí, representan metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃.

En una realización preferida de la invención para un compuesto según la fórmula II R¹³ representa Cl y R¹² representa hidrógeno.

En una realización preferida de la invención para un compuesto según la fórmula II, R¹⁴ y R¹⁵ representa cada uno Cl.

En una realización preferida de la invención para un compuesto según la fórmula II R¹ representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno.

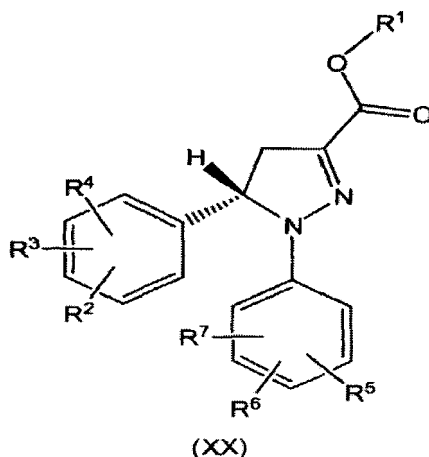
En otra realización preferida el compuesto según la fórmula I ó II es:

ácido (R)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

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

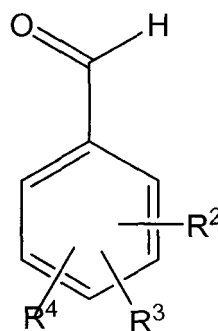
Otra realización preferida de la invención cubre también cualquier profármaco de los compuestos de la invención descritos anteriormente así como cualquier medicamento que comprenda éste y cualquier uso del mismo; en particular incluyendo sus ésteres y éteres. Ejemplos de métodos bien conocidos para producir un profármaco de un compuesto activo dado son conocidos a los expertos en la técnica y pueden encontrarse, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen *et al.*, Textbook of Drugdesign and Discovery, Taylor & Francis (Abril 2002).

En otra realización preferida de la invención se cubren también mezclas de los compuestos de la invención (según las fórmulas I y II) descritos anteriormente con su enantiómero opuesto correspondiente según la fórmula XX

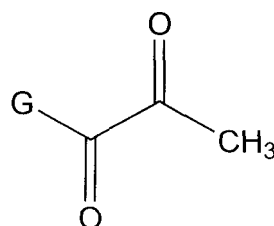


en cualquier razón adecuada (excluyendo una mezcla racémica), así como cualquier combinación y medicamento que comprenda ésta y cualquier uso del mismo que se describe a continuación.

En otro aspecto la presente invención proporciona también un procedimiento para la preparación del compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I ó II, en el que R¹ es hidrógeno, facilitado anteriormente, en ese al menos un compuesto de benzaldehído de fórmula general III

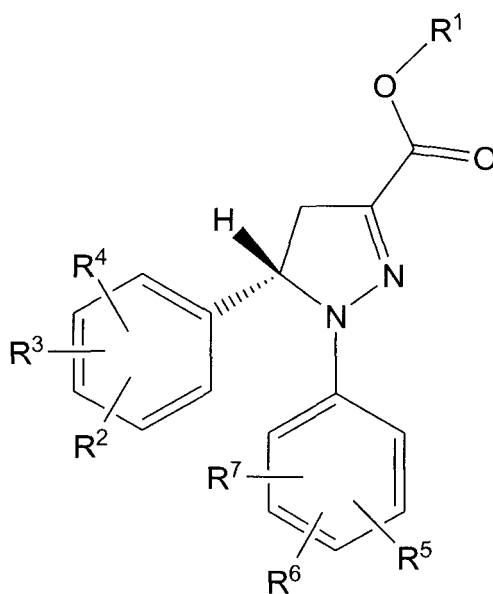


en el que R², R³ y R⁴ tienen el significado mencionado anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de piruvato de fórmula general (IV)



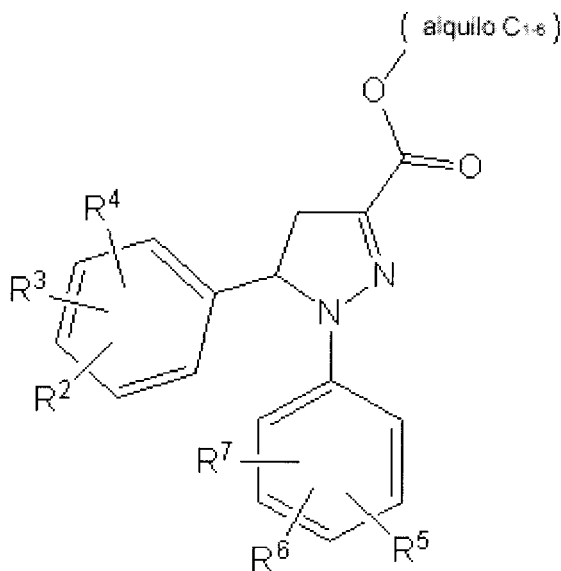
ES 2 336 883 B1

en el 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, preferiblemente un catión inorgánico, más preferiblemente un catión de un metal alcalino, más preferiblemente de sodio, para dar un compuesto de fórmula general (V)



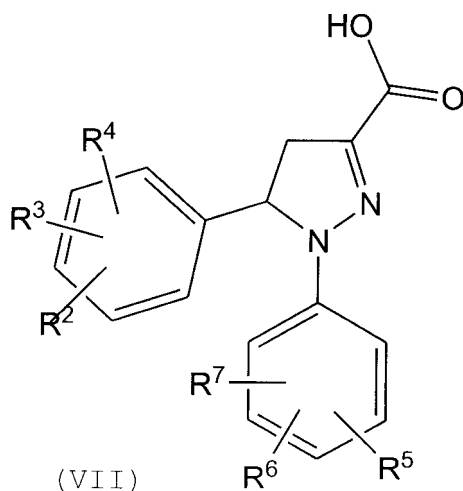
(V)

que opcionalmente se aísla y/o se purifica, y que se hace reaccionar con una fenilhidrazina opcionalmente sustituida de fórmula general (VI)



(VI)

o una sal correspondiente del mismo, en la que R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado mencionado anteriormente, bajo atmósfera inerte, para dar un compuesto de fórmula general (VII)

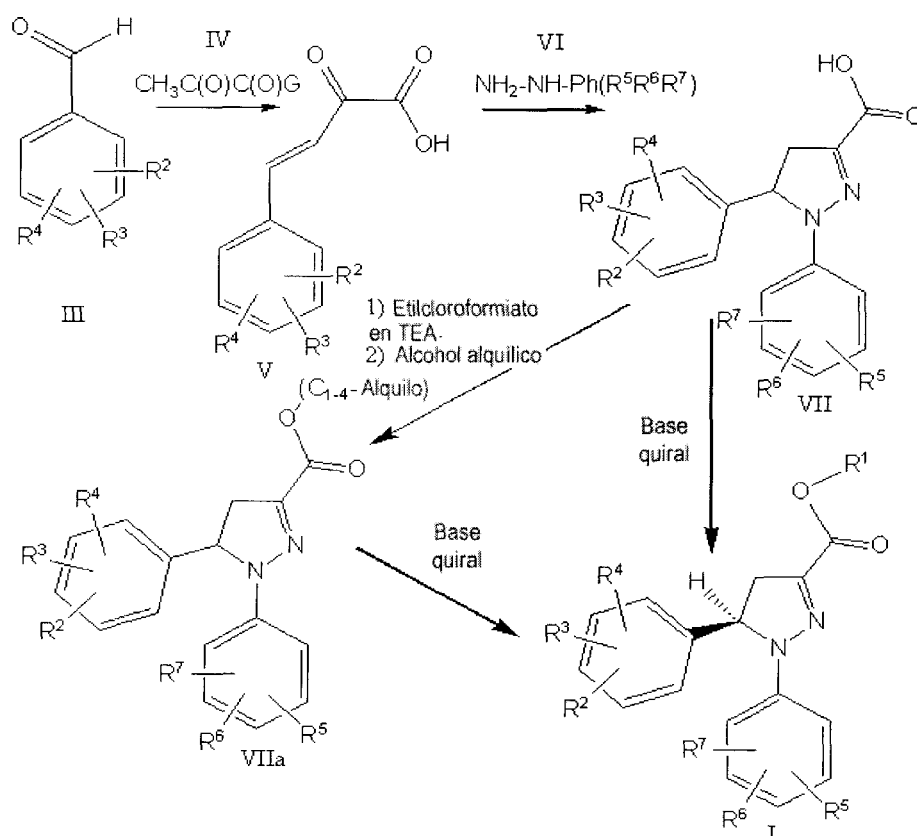


en el que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado mencionado anteriormente, que opcionalmente se aísla y/o se purifica, y opcionalmente se esterifica para dar un éster alquílico si en el compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I ó II según la invención R^1 es un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado.

Esto se sigue de la adición de una base quiral.

El procedimiento de la invención también se ilustra en el esquema I que se facilita a continuación:

Esquema I



ES 2 336 883 B1

La reacción del compuesto de benzaldehído de fórmula general III con un compuesto de piruvato de fórmula general IV 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).

5 La descripción respectiva se incluye en este documento por referencia y forma parte de la descripción. Dicha reacción se lleva a cabo preferiblemente en un medio de reacción prótico tal como un alcohol alquílico C₁₋₄ o mezclas de éstos.

10 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.

15 También de manera preferida, la reacción del compuesto de benzaldehído de fórmula general III con un compuesto de piruvato de fórmula general IV se lleva a cabo en condiciones catalizadas por ácido, más preferiblemente llevando a reflujo la mezcla en diclorometano en presencia de trifluorometanosulfonato de cobre (II) como se describe, por ejemplo, en Synlett, (1), 147-149, 2001. La descripción respectiva se incluye en este documento como referencia y forma parte de la descripción.

20 La reacción del compuesto de fórmula general (V) con una fenilhidrazina opcionalmente sustituido de fórmula general (VI) 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 mencionados anteriormente. También de manera preferida, dicha reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido, en el que el ácido puede ser orgánico, tal como ácido acético y/o inorgánico tal como ácido clorhídrico. Además, la reacción puede llevarse a cabo también en presencia de una base tal como piperidina, pierazina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio o etóxido de sodio, o puede usarse también una mezcla de al menos dos de estas bases.

30 La temperatura de la reacción así como la duración de la reacción puede variar en un amplio intervalo. Las temperaturas de reacción adecuadas oscilan desde 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.

35 El grupo carboxílico del compuesto de fórmula general (VII) puede activarse para reacciones adicionales mediante la introducción de un grupo saliente adecuado según métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (VII) se transfieren dentro de un cloruro de ácido, un anhídrido mezclado, un éster alquílico C₁₋₄, un éster activado tal como p-nitrofeniléster. 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).

40 Si dicho compuesto activado de fórmula general (VII) es un cloruro de ácido, se prepara preferiblemente por reacción del ácido correspondiente de fórmula general (VII) con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, en los que dicho agente de cloración se usa también como el disolvente. También puede usarse preferiblemente un disolvente adicional. 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. Pueden usarse también mezclas de dos o más disolventes de una clase o de dos o más disolventes de 45 clases diferentes. La temperatura de reacción preferida tiene un intervalo desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente y tiempos de reacción desde varios minutos hasta varias horas.

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

55 Después de esto, el compuesto activado puede hacerse reaccionar con un alcohol alquílico para dar compuestos según la fórmula general VIIa que son equivalentes de compuestos de fórmula general I siendo R¹ siendo un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado sustituido o no sustituido.

Finalmente, los compuestos VII o VIIa se tratan con una base quiral adecuada, preferiblemente (+)-cinconina o R-(+)-1-feniletilamina, para dar compuestos según la fórmula general I.

60 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.

65 Si los compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I ó II se obtienen ellos mismos en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereómeros, dichas mezclas pueden separarse por procedimientos habituales usados por los expertos en la técnica, por ejemplo, métodos cromatográficos o cristalización con reactivos quirales. También es posible obtener estereoisómeros puros a través de la síntesis estereoselectiva.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona también un procedimiento para la preparación de sales de compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I ó II y estereoisómeros de los mismos, en los que al menos un compuesto de fórmula general I ó II que tiene al menos un grupo básico se hace reaccionar con al menos un ácido orgánico y/o inorgánico, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Medios de reacción adecuados incluyen, por ejemplo, cualquiera de los facilitados anteriormente. Ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, o derivados de los mismos, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico o ácido canforsulfónico.

En aún otro aspecto adicional la presente invención proporciona también un procedimiento para la preparación de sales de compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I ó II o estereoisómeros de los mismos, en los que al menos un compuesto de fórmula general I ó II con al menos un grupo ácido se hace reaccionar con una o más bases adecuadas, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Las bases adecuadas son, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos o alcóxidos, que incluyen cationes adecuados, derivados, por ejemplo, de metales alcalinos, metales alcalinotérreos o cationes orgánicos, por ejemplo $[\text{NH}_n\text{R}^{4-n}]^+$, en el que n es 0, 1, 2, 3 ó 4 y R representa un radical alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado. Los medios de reacción adecuados son, por ejemplo, cualquiera de los facilitados anteriormente.

Los solvatos, preferiblemente hidratos, de los compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I ó II, de los estereoisómeros correspondientes, de los N-óxidos correspondientes o de las sales correspondientes de los mismos pueden obtenerse también por procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica.

Un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I ó II, que comprende un átomo de nitrógeno que contiene anillos saturados, insaturados o aromáticos puede obtenerse también en la forma de sus N-óxidos por métodos bien conocidos de los expertos en la técnica.

La purificación y el aislamiento del compuesto pirazolina sustituido de la invención de de fórmula general I ó II, de un estereoisómero correspondiente, o sal, o solvato o cualquier producto intermedio de los mismos puede, si es necesario, llevarse a cabo por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo métodos cromatográficos o recristalización.

Como referencia sobre la estereoquímica y los métodos habituales para la separación, se hace referencia a Eliel y Wilen, *Stereochemistry of organic Compounds*, John Wiley & Sons Inc., 1994, incluida por referencia. Los métodos preferidos incluyen MPLC, HPLC, lote móvil simulado y polímeros impresos.

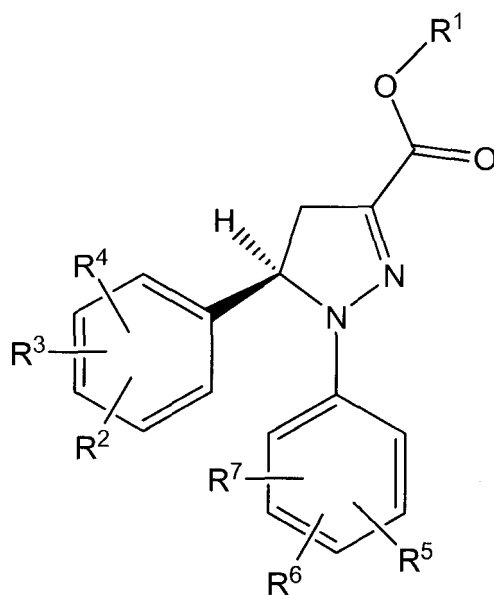
Los compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I y II facilitados a continuación, sus estereoisómeros, sus N-óxidos correspondientes, las sales correspondientes de los mismos y sus solvatos correspondientes son toxicológicamente aceptables y son por lo tanto adecuados como principios activos para la preparación de medicamentos.

Se ha encontrado que el compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general (I) y (II) facilitado a continuación, estereoisómeros de los mismos, N-óxidos de los mismos, sales correspondientes y solvatos correspondientes tienen la propiedad de regular los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo.

Se ha encontrado que los compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general X facilitados a continuación, estereoisómeros de los mismos, N-óxidos de los mismos, sales correspondientes y solvatos correspondientes tienen una alta afinidad por los receptores de cannabinoides, particularmente los receptores de cannabinoides 1 (CB_1), es decir, son antagonistas sobre estos receptores. En particular, estos compuestos de pirazolina muestran poco o ningún desarrollo de tolerancia durante el tratamiento, particularmente con respecto a la ingestión de alimentos. Tras finalizar el tratamiento con los compuestos de pirazolina, se encuentra una disminución del peso corporal con respecto a los niveles anteriores al tratamiento.

Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere un medicamento que comprende al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I ó II según la invención y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I



I

en el que

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

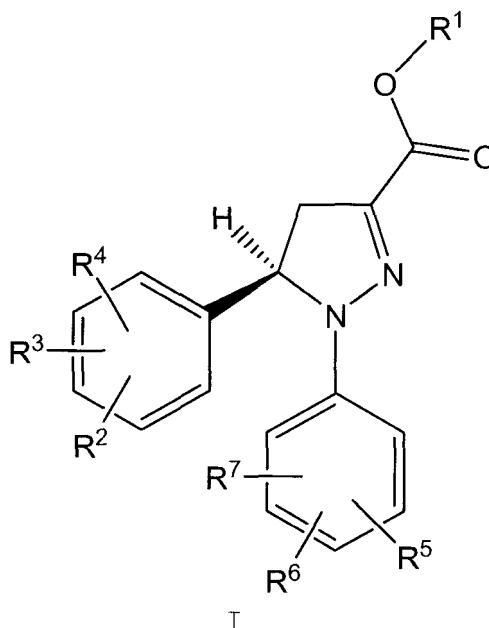
R², R³ y R⁴ independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, -(C=O)-R⁸, SH, SR⁸, SOR⁸, NH₂, NHR⁸, NR⁸R⁹, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR⁸ o -(C=O)-NR⁸R⁹ en los que R⁸ y R⁹ representan, independientemente para cada sustituyente, 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, NR¹⁰RU, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR¹⁰ y -(C=O)-NR¹⁰R¹¹, en los que R¹⁰ y opcionalmente R¹¹ representan, independientemente para cada sustituyente, 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.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I



en el que

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

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, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R^8$, SH , SR^8 , SOR^8 , SO_2R^8 , NH_2 , NHR^8 , NR^8R^9 , $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR^8$ o $-(C=O)-NR^8R^9$ en los que R^8 y R^9 representan, independientemente para cada sustituyente, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado,

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, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R^{10}$, SH , SR^{10} , SOR^{10} , NH_2 , NHR^{10} , $NR^{10}R^{11}$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR^{10}$ y $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, en los que R^{10} y opcionalmente R^{11} representan, independientemente para cada sustituyente, alquilo C_{1-6} 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.

En una realización preferida se aplica la siguiente condición (exclusión) a los compuestos según la fórmula I:

ninguno de R^2 , R^3 o R^4 puede representar SO_2R^8 en la posición para, siendo R^8 metilo.

En una realización del medicamento según la invención para el compuesto según la fórmula 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 del medicamento según la invención para el compuesto según la fórmula I, al menos uno de R^5 , R^6 o R^7 representa hidrógeno, mientras que al menos uno de R^5 , R^6 o R^7 es diferente de hidrógeno.

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

En una realización del medicamento según la invención para el compuesto según la fórmula I, R^5 , R^6 y R^7 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 , preferiblemente R^5 , R^6 y R^7 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, metilo, etilo, F , Cl , Br y CF_3 .

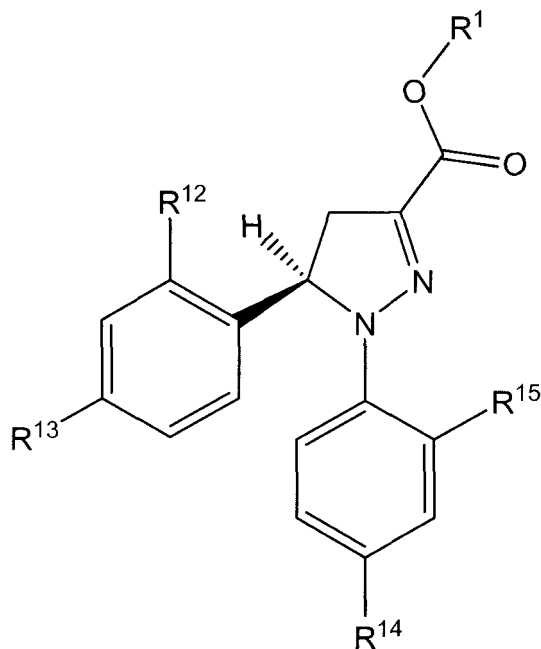
ES 2 336 883 B1

En una realización del medicamento según la invención para el compuesto según la fórmula I, R² representa un átomo de cloro en la posición 4 del anillo de fenilo, mientras que R³ y R⁴ representan hidrógeno.

En una realización del medicamento según la invención para el compuesto según la fórmula I, R⁵ y R⁶ cada uno representan un átomo de cloro en las posiciones 2 y 4 del anillo de fenilo, mientras que R⁷ representa hidrógeno.

En una realización del medicamento según la invención para el compuesto según la fórmula I, R¹ representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno.

En una realización del medicamento según la invención el compuesto según la fórmula I está representado por un compuesto de fórmula general (II)



II

en el que

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

R¹², R¹³, R¹⁴ o R¹⁵, independientemente entre sí, representan 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, SH, NH₂, hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

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

En una realización del medicamento según la invención para el compuesto según la fórmula II, R¹² y R¹³, independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF₃, preferiblemente R¹² y R¹³, independientemente entre sí, representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃.

En una realización del medicamento según la invención para el compuesto según la fórmula II, R¹⁴, y R¹⁵, independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF₃, preferiblemente R¹⁴ y R¹⁵, independientemente entre sí, representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃.

En una realización del medicamento según la invención para el compuesto según la fórmula II, R¹³ representa Cl y R¹² representa hidrógeno.

En una realización del medicamento según la invención para el compuesto según la fórmula II, R¹⁴ y R¹⁵ cada uno representan Cl.

ES 2 336 883 B1

En una realización del medicamento según la invención para el compuesto según la fórmula II, R¹ representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno.

5 En una realización del medicamento según la invención el compuesto según las fórmulas I ó II se selecciona del grupo que consiste en:

ácido (R)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

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

En una realización de los medicamentos según la invención el medicamento es para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, preferiblemente bulimia, anorexia, caquexia, obesidad y/o diabetes mellitus tipo II (diabetes no insulino dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

15 En una realización del medicamento que comprende el compuesto según la fórmula I ó II, según la invención el medicamento es 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.

En una realización de los medicamentos según la invención el medicamento es para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de ingestión de alimentos, preferiblemente bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), preferiblemente obesidad.

25 En una realización de los medicamentos según la invención el medicamento es para la profilaxis y/o el tratamiento de la psicosis.

30 En una realización de los medicamentos según la invención el medicamento es 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.

35 En una realización de los medicamentos según la invención el medicamento es para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste en esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelosos, trastornos espinocerebelosos, trastornos cognitivos, traumatismo craneal, neuropatía periférica, 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 óseos incluyendo osteoporosis o enfermedad ósea de Paget; cáncer, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de cáncer 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 cáncer seleccionados del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer intestinal y cáncer de próstata; 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.

50 De manera particularmente preferible, dichos medicamentos son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento del alcoholismo, abuso de drogas y/o abuso de medicamentos, preferiblemente abuso de drogas y para el tratamiento de la obesidad.

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

60 El medicamento según la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para su aplicación a humanos y/o animales, preferiblemente humanos, incluyendo lactantes, niños y adultos y pueden producirse por procedimientos habituales usados 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, por ejemplo, administrarse por vía parenteral en combinación con vehículos líquidos inyectables convencionales, tales como agua o alcoholes adecuados. Pueden incluirse excipientes farmacéuticos convencionales, tales como agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y tampones, 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.

Otro aspecto preferido de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula I ó II según la invención (y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables), para la preparación de un medicamento para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

Otro aspecto preferido de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula I ó II 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 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.

Otro aspecto preferido de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula I ó II 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 ingestión de alimentos, preferiblemente bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), preferiblemente obesidad.

Otro aspecto preferido de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula I ó II 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 la psicosis.

Otro aspecto preferido de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula I ó II 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.

Otro aspecto preferido de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula I ó II 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 esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelosos, trastornos espinocerebelosos, trastornos cognitivos, traumatismo craneal, neuropatía periférica, 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 óseos

incluyendo osteoporosis o enfermedad ósea de Paget; cáncer, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de cáncer 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 cáncer seleccionados del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer intestinal y cáncer de próstata; 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.

Otro aspecto preferido de la invención es un método para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo, un método para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, trastornos del sistema cardiovascular o de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes, que comprende administrar a un sujeto, preferiblemente un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de pirazolina sustituidos o mezclas como las que se describen en el presente documento.

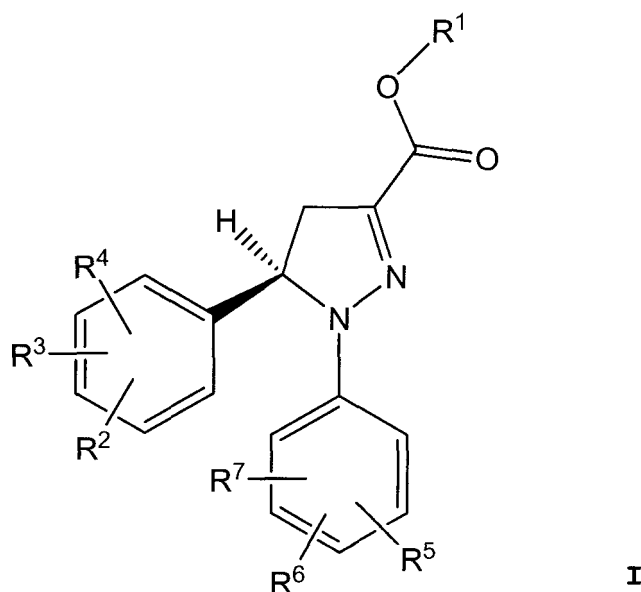
Otro aspecto preferido de la invención es un método para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema inmunitario, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos reproductores, que comprende administrar a un sujeto, preferiblemente un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de pirazolina sustituidos o mezclas como las que se describen en el presente documento.

Otro aspecto preferido de la invención es un método para el tratamiento de la psicosis, que comprende administrar a un sujeto, preferiblemente un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de pirazolina sustituidos o mezclas como las que se describen en el presente documento.

Otro aspecto preferido de la invención es un método para 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, que comprende administrar a un sujeto, preferiblemente un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de pirazolina sustituidos o mezclas como las que se describen en el presente documento.

Otro aspecto preferido de la invención es un método para el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste en esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelosos, trastornos espinocerebelosos, trastornos cognitivos, traumatismo craneal, neuropatía periférica, 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 óseos incluyendo osteoporosis o enfermedad ósea de Paget; cáncer, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de cáncer 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 cáncer seleccionados del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer intestinal y cáncer de próstata; 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, que comprende administrar a un sujeto, preferiblemente un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de pirazolina sustituidos o mezclas como las que se describen en el presente documento.

Otro aspecto preferido de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I



en el que

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

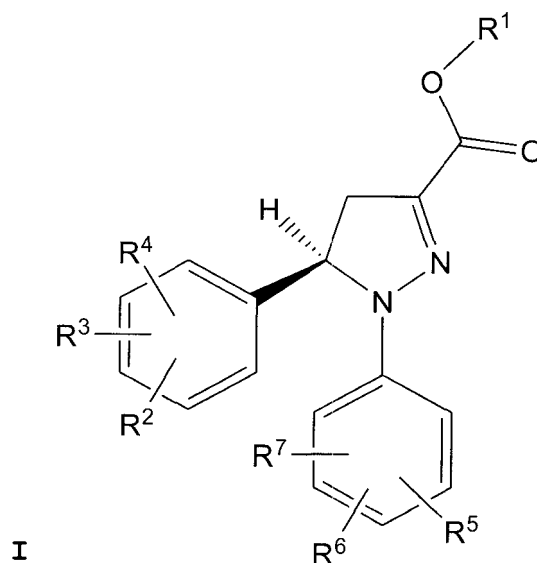
R², R³ y R⁴ independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, -(C=O)-R⁸, SH, SR⁸, SOR⁸, NH₂, NHR⁸, NR⁸R⁹, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR⁸ o -(C=O)-NR⁸R⁹ en los que R⁸ y R⁹ representan, independientemente para cada sustituyente, 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, 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, para la preparación de un medicamento para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulín dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

Otro aspecto preferido de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I



en el que

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

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, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R^8$, SH , SR^8 , SOR^8 , SO_2R^8 , NH_2 , NHR^8 , NR^8R^9 , $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR^8$ o $-(C=O)-NR^8R^9$ en los que R^8 y R^9 representan, independientemente para cada sustituyente, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado,

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, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R^{10}$, SH , SR^{10} , SOR^{10} , NH_2 , NHR^{10} , $NR^{10}R^{11}$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR^{10}$ y $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, en los que R^{10} y opcionalmente R^{11} representan, independientemente para cada sustituyente, alquilo C_{1-6} 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, para la preparación de un medicamento para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

En una realización preferida se aplica la siguiente condición (exclusión) a los compuestos según la fórmula I:

ninguno de R^2 , R^3 o R^4 puede representar SO_2R^8 en la posición para, siendo R^8 metilo.

Otro aspecto preferido de la invención es el uso para la fabricación de un medicamento de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula I para el cual 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 para la fabricación de un medicamento para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

Otro aspecto preferido de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula I para el cual al menos uno de R^5 , R^6 o R^7 representa hidrógeno, mientras que al menos un R^5 , R^6 o R^7 es diferente de hidrógeno para la fabricación de un medicamento para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

Otro aspecto preferido de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula I para el cual R^2 , R^3 y R^4 independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 , preferiblemente R^2 , R^3 y R^4 independientemente entre sí representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 para la fabricación de un medicamento para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulín dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

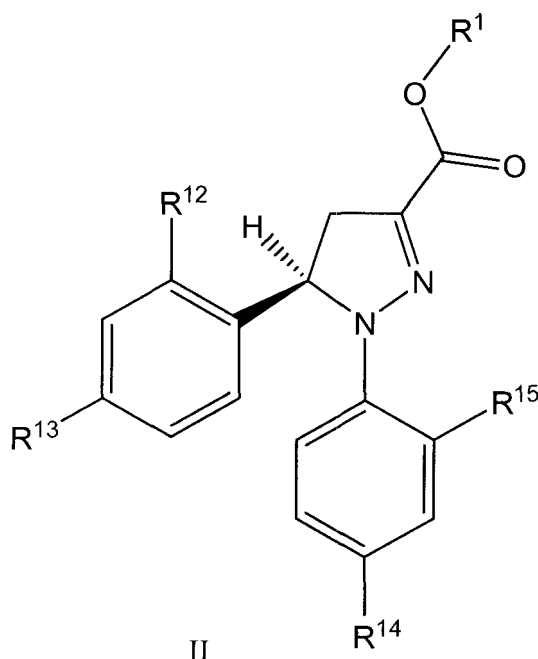
Otro aspecto preferido de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula I para el cual R^5 , R^6 y R^7 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 , preferiblemente R^5 , R^6 y R^7 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 para la fabricación de un medicamento para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulín dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

Otro aspecto preferido de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula I para el cual R^2 representa un átomo de cloro en la posición 4 del anillo de fenilo, mientras que R^3 y R^4 representan hidrógeno para la fabricación de un medicamento para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulín dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

Otro aspecto preferido de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula I para el cual R^5 y R^6 cada uno representan un átomo de cloro en las posiciones 2 y 4 del anillo de fenilo, mientras que R^7 representa hidrógeno para la fabricación de un medicamento para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulín dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

Otro aspecto preferido de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula I para el cual R^1 representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno para la fabricación de un medicamento para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulín dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

Otro aspecto preferido de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula en el que el compuesto de fórmula general (I) está representado por un compuesto de fórmula general (II)



en el que

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

R^{12} , R^{13} , R^{14} o R^{15} , independientemente entre sí, representan un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , SH , NH_2 , hidrógeno, metilo, etilo, F , Cl , Br y CF_3 ,

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

para la fabricación de un medicamento para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulín dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

Otra realización de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula II para el cual R^{12} y R^{13} , independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 , preferiblemente R^{12} y R^{13} , independientemente entre sí, representan hidrógeno, metilo, etilo, F , Cl , Br y CF_3 para la fabricación de un medicamento para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulín dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

Otra realización de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula II para el cual R^{14} y R^{15} , independientemente entre sí, representan hidrógeno, 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 hidrógeno, metilo, etilo, F , Cl , Br y CF_3 para la fabricación de un medicamento para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulín dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

Otra realización de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula II para el cual R^{13} representa Cl y R^{12} representa hidrógeno para la fabricación de un medicamento para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulín dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

Otra realización preferida de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula II para el cual R^{14} y R^{15} cada uno representan Cl para la fabricación de un medicamento para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulín dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

Otra realización preferida de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula II para el cual R^1 representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno para la fabricación de un medicamento para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulín dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

Otra realización de la invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula I ó II para el cual el compuesto según las fórmulas I ó II se selecciona del grupo que consiste en:

ácido (R)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

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

para la fabricación de un medicamento para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulín dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

También se prefiere particularmente el uso de al menos uno de los compuestos de pirazolina como se describen en este documento y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del síndrome metabólico.

5 El síndrome metabólico y las definiciones del mismo se describen en detalle por Eckel *et al.*, Lancet, Vol. 365 (2005), 1415-1428, incluido como referencia en el presente documento. Una de las definiciones respectivas la estableció la OMS en 1998 (tal como se describe en Alberti *et al.*, Diabet. Med. 1998, 15, páginas 539-53, la respectiva descripción de la misma se incorpora como referencia al presente documento y forma parte de la presente descripción). La otra definición, más extendida, del síndrome metabólico la estableció el Adult Treatment Panel (panel de
10 tratamiento de adultos) (ATP III) del US National Cholesterol Education Program (programa nacional de educación sobre colesterol de los Estados Unidos) (NCEP) en 2001, tal como se describe en JAMA 2001; 285; 2486-97, la respectiva descripción de la misma se incorpora como referencia al presente documento y forma parte de la presente descripción.

15 El síndrome metabólico se caracteriza por una interacción de varios parámetros fisiológicos tales como los triglicéridos, lípidos, tensión arterial, glucemia y niveles de insulina.

Aun cuando la obesidad puede desempeñar un papel crítico en el desarrollo del síndrome metabólico, muchos de sus aspectos son independientes del peso, especialmente algunos parámetros lipídicos. Especialmente, la influencia
20 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 pirazolina sustituidos utilizados según la invención.

25 Otro aspecto de la invención es el uso de uno o más compuestos de pirazolina, tal como se definen en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para la mejora de factores de riesgo cardiovasculares y/o metabólicos, tales como uno o más de los siguientes factores:

30 Triglicéridos elevados, en los que los niveles elevados de triglicéridos se entiende preferiblemente que son > 150 mg/dl

Colesterol de las HDL bajo, en el que los niveles bajos de colesterol de las HDL se entiende preferiblemente que son < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres,

35 Hipertensión, en la que hipertensión se entiende preferiblemente que es > 130/85 mmHg,

Alteración de la glucosa en ayunas, en la que la alteración de la glucemia en ayunas se entiende preferiblemente que es > 110 mg/dl,

40 Resistencia a la insulina

Dislipidemia.

45 Otro aspecto de la invención es el uso de uno o más compuestos de pirazolina, tal como se definen en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los aspectos independientes del peso del síndrome metabólico.

50 Otro aspecto de la invención es un método para mejorar los factores de riesgo cardiovasculares y/o metabólicos, tales como uno o más de los siguientes factores:

Triglicéridos elevados, en los que los niveles elevados de triglicéridos se entiende preferiblemente que son > 150 mg/dl,

55 Colesterol de las HDL bajo, en el que los niveles bajos de colesterol de las HDL se entiende preferiblemente que son < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres,

Hipertensión, en la que hipertensión se entiende preferiblemente que es > 130/85 mmHg,

60 Alteración de la glucosa en ayunas, en la que la alteración de la glucemia en ayunas se entiende preferiblemente que es > 110 mg/dl,

Resistencia a la insulina

65 Dislipidemia,

en un sujeto, preferiblemente un ser humano.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar los aspectos independientes del peso del síndrome metabólico.

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

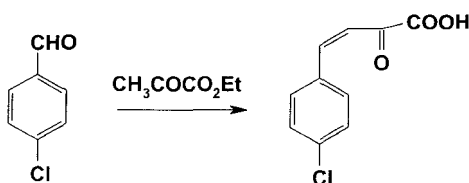
Ejemplos

El ejemplo 0 representa un compuesto según la fórmula I ó II.

Ejemplo 0

Ácido (R)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico

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



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 a 0°C y se añadió gota a gota una disolución acuosa de NaOH (3,8 g en 45 mL de agua) manteniendo la temperatura inferior o igual a 10°C, formándose un precipitado de color amarillo-anaranjado. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 0°C y durante 1,5 horas más a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 5°C y se aisló mediante filtración la sal sódica insoluble del ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenóico.

Se dejó el filtrado en la nevera durante la noche, formándose más precipitado que se eliminó 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-butenóico se trató después con una disolución de HCl 2N, se agitó durante algunos minutos y se separó ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenóico sólido mediante filtración y se secó para dar 12,7 g del producto deseado (70% del rendimiento teórico).

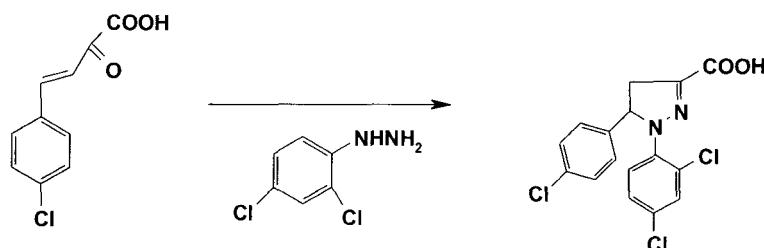
IR (KBr, cm⁻¹): 3500-2500, 1719, 3, 1686, 5, 1603, 4, 1587,8, 1081,9.

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).

a2) Ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico

En una ruta alternativa, en lugar de usar piruvato de etilo, se usó la sal CH₃-C(O)-C(O)-O⁻ Na⁺ (piruvato de sodio), disuelta en agua etanólica.

b) Ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico



ES 2 336 883 B1

Se mezclaron ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenico 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 un atmósfera de nitrógeno y se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y se vertió en agua con hielo, obteniéndose así una masa pegajosa que se extrajo con cloruro de metileno. Se lavaron con agua las fracciones de cloruro de metileno combinadas, 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) Resolución de los enantiómeros del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico

La resolución de los enantiómeros del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico se llevó a cabo por medio de reacción con las siguientes bases quirales:

- Brucina
- Quinina
- (-)-cinconidina
- (+)-cinconina
- R-(+)-1-feniletilamina
- (1R,2S)-(-)-clorhidrato de efedrina
- (1S,2R)-(+)-clorhidrato de efedrina.

Se llevaron a cabo las reacciones, en cada caso, con 0,5 y 1 equivalentes de base con respecto a 1 equivalente del compuesto ácido y usando los siguientes disolventes

- Etanol
- Acetona
- Acetonitrilo
- Dioxano
- Acetato de etilo
- Cloroformo.

Los resultados se resumen en las tablas siguientes. Puede entenderse que los experimentos de cristalización anteriormente mencionados que no se reflejan en las tablas siguientes no dieron cristales de sus sales respectivas en las condiciones dadas.

Sin embargo, los expertos en la técnica pueden determinar condiciones adecuadas para la cristalización de estas sales por medio de experimentos rutinarios.

En las tablas siguientes

Ácido representa ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico racémico

R-ácido representa el derivado respectivo del ácido (R)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico

S-ácido representa el derivado respectivo del ácido (S)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico

ES 2 336 883 B1

Procedimientos para la cristalización

Procedimiento A: Se añadió una disolución de la base quiral encima de una disolución del ácido racémico a temperatura ambiente.

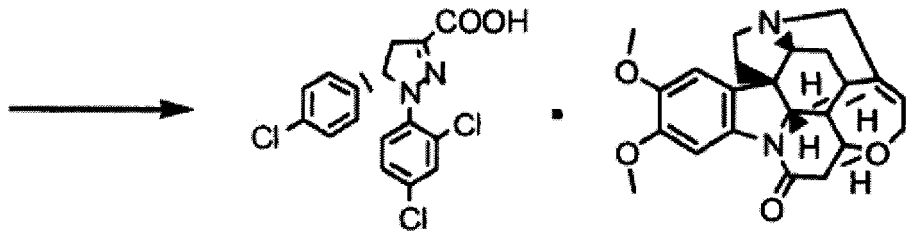
Procedimiento C: Se añadió una disolución del ácido racémico encima de una disolución de la base quiral. Se calentó la mezcla hasta reflujo y se añadió disolvente hasta completar la disolución. Se dejó cristalizar la disolución a temperatura ambiente.

Procedimiento D: Se añadió la base quiral directamente encima de una disolución del ácido racémico a temperatura ambiente.

Procedimiento E: Se añadió la base quiral directamente encima de una disolución del ácido racémico a temperatura de reflujo.

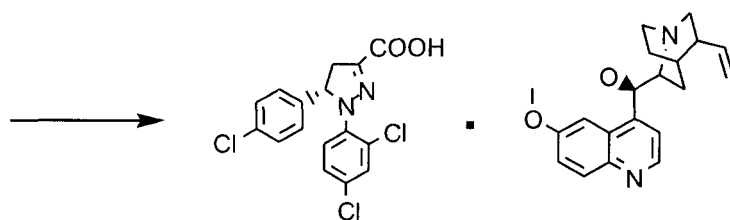
Procedimiento F: Se evaporó hasta sequedad la disolución de la sal. Se disolvió el residuo en una cantidad mínima del disolvente calentando a reflujo. Se dejó cristalizar la disolución a temperatura ambiente.

Resolución con brucina

brucina									
									
Ácido g (mmol)	Eq. de amina	Proc.	Disolvente para cristalización	T crist.	Rendimiento 1 ^o crist. %	% S-Ácido	% R-Ácido	Rendimiento 2 ^o crist. %	% S-Ácido
0,4 g (1,09 mmol)	0,5	A	8 mL acetona	t.a.	44,6	98,8	1,2	5,6%	99,4
0,4 g (1,09 mmol)	0,5	A	11,5 mL acetonitrilo	t.a.	50,7	47,5	52,4		
0,4 g (1,09 mmol)	1	A	17 mL acetonitrilo	t.a.	25,6	45,7	54,3		

ES 2 336 883 B1

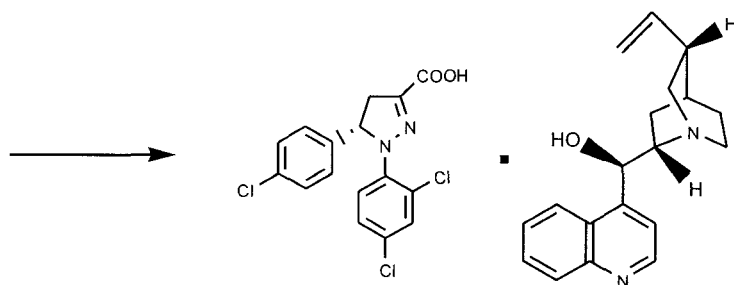
Resolución con Quinina



Ácido g (mmol)	Eq. amina	Proc.	Disolvente para cristalización	T Crist.	Rendimiento 1ª Crist. %	% S-Ácido	% R-Ácido
0,4 g (1,09 mmol)	1	A	8 mL dioxano	t.a.	49,46	91,6	8,3
0,4 g (1,09 mmol)	1	F	15ml acetronitrilo	t.a.	26	94,4	5,5
0,4 g (1,09 mmol)	1	F	2ml acetato de etilo	t.a.	25	96,7	3,3
0,4 g (1,09 mmol)	0,5	A	4ml dioxano	t.a.	38,5	97,5	2,5

ES 2 336 883 B1

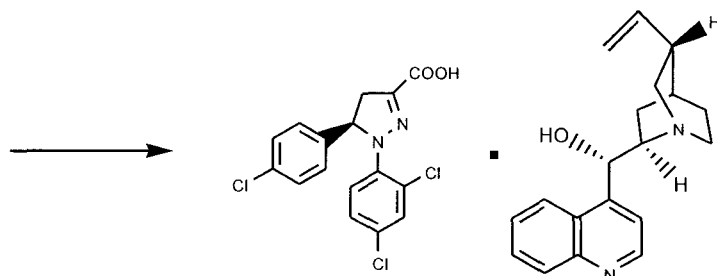
Resolución con (-)-Cinconidina



Ácido g (mmol)	Eq. amina	Proc.	Disolvente para cristalización	T Crist .	Rendimiento 1ª Crist. %	% S-Ácido	% R-Ácido
0,4 g (1,09 mmol)	1	F	2ml dioxano	t.a.	31	94,4	5,6
0,4 g (1,09 mmol)	1	F	19ml Acetato de etilo	t.a.	28,5	95,8	4,2
0,4 g (1,09 mmol)	1	F	20ml acetona	t.a.	19,6	96,9	3,1
0,4 g (1,09 mmol)	1	F	24ml acetonitrilo	t.a.	42	85,8	14,1

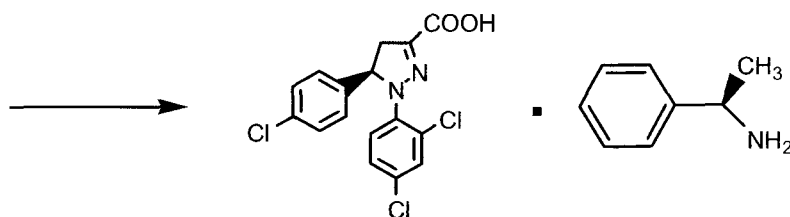
ES 2 336 883 B1

Resolución con (+)-Cinconina



Ácido	Eq. amina	Proc.	Disolvente para cristalización	T Crist.	Rendimiento 1ª Crist. %	% S-Ácido	% R-Ácido
0,4 (1,09 mmol)	1	C	50 mL acetona	t.a.	32,8	7,42	92,57
0,4 (1,09 mmol)	0,5	F	30ml acetona	t.a.	23,5	4,0	95,9
0,4 (1,09 mmol)	0,5	C	50 mL acetonitrilo	t.a.	31,5	3,07	96,92
0,4 (1,09 mmol)	1	C	50 mL acetonitrilo	t.a.	78,25	39,01	60,98
0,4 (1,09 mmol)	0,5	C	15 mL acetato de etilo	t.a.	14,9	3,62	96,37
0,4 (1,09 mmol)	1	C	27 mL acetato de etilo	t.a.	35	7,78	92,21
0,4 (1,09 mmol)	1	F	4ml dioxano	t.a.	21	33,5	66,4

Resolución con R-(+)-1-feniletilamina



Ácido	Eq. amina	Proc.	Disolvente para cristalización	T Crist.	Rendimiento 1ª Crist. %	% S-Ácido	% R-Ácido
0,4 (1,09 mmol)	1	D	1,6ml etanol	t.a.	22	51,4	48,6
0,4 (1,09 mmol)	0,5	E	6ml acetónitrilo	t.a.	11	8,1	91,9
0,4 (1,09 mmol)	1	E	6ml acetónitrilo	t.a.	50	36,8	63,2
0,4 (1,09 mmol)	1	E	6ml dioxano	≈5°C	5	4,6	95,3

Descripción detallada

Resolución del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico con (+)-cinconina

Se añadieron 35 g (294,68 mmol) del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico racémico en 630 mL de acetonitrilo a una suspensión de 16,39 g (47,34 mmol) de (+)-cinconina en 920 mL de acetonitrilo con agitación vigorosa. Se calentó la suspensión resultante a reflujo y se añadió acetonitrilo (1300 mL) hasta completar la disolución. Se dejó cristalizar la disolución resultante a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana, con lo que se obtuvo un sólido cristalino. Se filtró el sólido cristalino, se lavó con 50 mL de acetonitrilo frío y se secó para dar 25,26 g de un sólido blanco (ee ≈ 91-92%). No se pudo obtener una segunda fracción de cristales de las aguas madre, ni enfriándolas en la nevera ni concentrándolas. Así, la recrystalización de la sal diastereomérica se llevó a cabo en diferentes disolventes para mejorar el exceso enantiomérico:

Disolvente	Rendimiento	razón de enantiómeros % (R) / % (S)
Acetonitrilo	90 %	99,6 / 0,4
EtOH-H ₂ O	68,5 %	99,3 / 0,7
Isopropanol	55 %	98,9 / 1,1

Por consiguiente, se recrystalizó el producto a partir de acetonitrilo para dar 22,6 g de cristales (rendimiento 72 mol-% con relación a la base quiral). La razón de enantiómeros determinada por electroforesis capilar fue de:

99,7% del ácido (R)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico (+)-Cinconina

0,3% del ácido (S)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico (+)-cinconina

ee = 99,4%.

ES 2 336 883 B1

Preparación del ácido (R)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico a partir del compuesto de adición ácido (R)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico- (+)-cinconina

Se suspendieron 22,59 g (34 mmol) de la sal diastereomérica que se recrystalizó en acetonitrilo, en 200 mL de HCl 6N y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadieron 200 mL de tolueno hasta completar la disolución. Se agitó la mezcla durante 30 minutos y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con tolueno, se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad, con lo que se obtuvieron 11,9 g (95%) de un microsólido cristalino blanco (punto de fusión 129-133).

Exceso enantiomérico determinado por electroforesis capilar, ee = 99,2%

Pureza química determinada por HPLC: 99,3%

$[\alpha]_D$ (c=1,23°C, MeOH) = -429.

Aislamiento del enantiómero ácido (R)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico de las aguas madres obtenidas a partir de la cristalización del enantiómero ácido (S)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico con Brucina

El residuo obtenido de la evaporación de las aguas madres obtenidas a partir de la cristalización del ácido (S)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico con Brucina se trató con HCl 6N como se describió anteriormente para obtener el ácido libre. Tras la evaporación de la fase orgánica se obtuvieron 21,86 g de una mezcla con una composición teórica de 20 mmol del ácido (S)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico y 39,9 mmol del ácido (R)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico. Se añadió una suspensión de 13,82 g (39,9 mmol) de (+)-cinconina en 1000 mL de acetonitrilo y se calentó la mezcla hasta reflujo. Se añadió más acetonitrilo hasta completar la disolución (volumen total de acetonitrilo 4000 mL). Entonces se enfrió la mezcla lentamente hasta temperatura ambiente para obtener los cristales. Tras unas pocas horas se obtuvo un sólido blanco, que se filtró y se secó para dar 22,42 (rendimiento 84,5% con relación a la sal del ácido (R)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico).

El exceso enantiomérico tal como se determinó por electroforesis capilar fue ee = 92%.

La pureza de la sal aislada fue comparable a la de la sal obtenida directamente a partir de la resolución del racemato. Por consiguiente, podría aplicarse el mismo procedimiento de purificación como se describió anteriormente.

Resolución del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico racémico con Brucina

Preparación de la sal diastereomérica con Brucina

Se disolvieron a temperatura ambiente 15,74 g (39,9 mmol) de Brucina en 475 mL de acetona con agitación vigorosa. Se añadió una disolución de 29,5 g (79,8 mmol) del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4, 5-dihidro-pirazol-3-carboxílico racémico en 85 mL de acetona. La mezcla resultante se dejó cristalizar durante un par de días, tras los cuales se obtuvo un sólido cristalino. Se filtró el sólido cristalino, se lavó con acetona fría y se secó para dar 13,66 g (45 mol % con relación a la base) de un sólido de color beige.

La razón de los enantiómeros tal como se determinó por electroforesis capilar fue de:

99% del ácido (S)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico Brucina

1% del ácido (R)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico Brucina

Exceso enantiomérico ee = 98%

Las aguas madres filtradas se dejaron en la nevera y dieron una segunda fracción de cristales, que se filtraron y se secaron para dar otros 1,56 g (5,1 molar % con relación a la base).

El análisis de la 2ª fracción por medio de electroforesis capilar dio

99,3% del ácido (S)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico Brucina

0,7% del ácido (R)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico Brucina

Exceso enantiomérico ee = 98,6%

Rendimiento total:

15,22 g (50,1 mol % con relación a base) de la sal con ee = 98%.

Determinación de la quiralidad de la sal de Brucina por medio de cristalografía de rayos X

Se determinó la quiralidad del enantiómero que cristalizó con Brucina (ee 98%) por medio de cristalografía de rayos X y ésta se corresponde con el enantiómero S. Por consiguiente, el otro enantiómero que cristalizó con (+)-cinconina es el enantiómero R correspondiente.

Preparación del ácido (S)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico a partir del compuesto de adición ácido (S)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico Brucina

Se suspendieron 15,17 g (19,85 mmol) del ácido (S)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico Brucina en 150 mL de HCl 6N y se agitó la suspensión durante 10 minutos, seguido de la adición de 150 mL de tolueno, tras lo que se observó la disolución completa. Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos adicionales bajo control con cromatografía de columna (gel de sílice, Cl_2CH_2 :MeOH 95:5). Después, se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con tolueno y se lavaron tres veces las fases combinadas de tolueno con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se obtuvieron 7 g (95,5%) de un aceite que se solidificó con la adición de una pequeña cantidad de dietil éter para dar un sólido amorfo blanco que mostró una transformación cristalina con fusión a 130-133°C.

CCF (Cl_2CH_2 : MeOH 95:5): $R_f = 0,3$

El análisis de los enantiómeros por medio de electroforesis capilar dio

99,1% del ácido (S)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico

0,9% del ácido (R)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico

Exceso enantiomérico ee = 98,2%

$[\alpha]_D$ (c=1,23°C, MeOH) = -480, 5.

Pureza química determinada por HPLC: 99,1%

^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 3,2 (dd, J=6, 4 y 18,2 Hz, 1H), 3,7 (dd, J=12, 7 y 18,2 Hz, 1H), 5,85 (dd, J=6,4 y 12,6 Hz, 1H), 7,0-7,2 (m, 7H).

Aislamiento del enantiómero ácido (S)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico de las aguas madres obtenidas a partir de la cristalización del otro enantiómero ácido (R)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico con (+)-cinconina

El residuo obtenido de la evaporación de las aguas madres obtenidas a partir de la cristalización del ácido (R)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico con (+)-cinconina se trató con HCl 6N como se describió anteriormente para obtener el ácido libre. Tras la evaporación de la fase orgánica se obtuvieron 23,63 g de una mezcla con una composición teórica de 13,34 mmol del ácido (R)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico y 47,34 mmol del ácido (S)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico. Dicha mezcla, disuelta en 118 mL de acetona, se añadió encima de una disolución de 18,7 g (47,4 mmol) de Brucina en 650 mL de acetona, se agitó durante un par de minutos y se dejó cristalizar toda la noche a temperatura ambiente. Se obtuvo un sólido color crema que se filtró y se secó para dar 28 g (77,5% con relación a la sal (S)).

El exceso enantiomérico tal como se determinó por electroforesis capilar fue ee = 98,2%

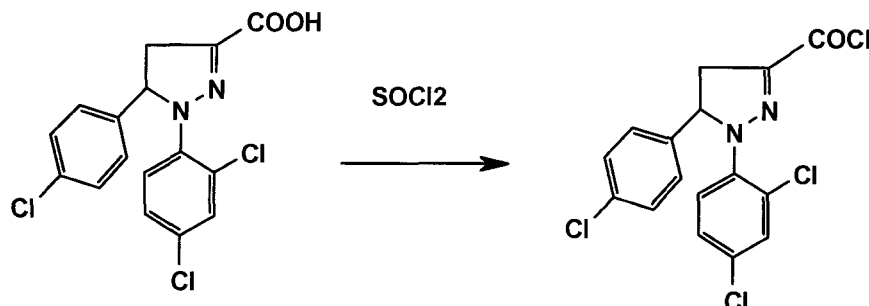
La pureza de la sal aislada fue comparable a la de la sal obtenida directamente a partir de la resolución del racemato. Por consiguiente, podría aplicarse el mismo procedimiento de purificación como se describió anteriormente.

Los ejemplos 1 al 6 representan compuestos según la fórmula X.

Ejemplo 1

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

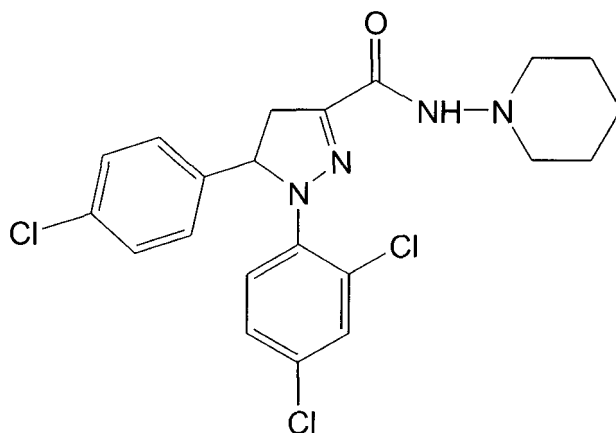
(a) Cloruro del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico



Se disolvió bajo atmósfera de nitrógeno ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico (2,5 g, 6,8 mmol) obtenido según el ejemplo 0 en 4 mL de cloruro de tionilo y se calentó hasta reflujo durante 2,5 horas. Se elimina el exceso de cloruro de tionilo de la mezcla de la reacción bajo presión reducida y el residuo bruto resultante (2,6 g) se usa sin purificación adicional.

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

A partir de este compuesto pueden prepararse compuestos según las fórmulas generales I y II en los que R^1 es un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, haciendo reaccionar este compuesto con el alcohol alquílico adecuado.

(b) *N*-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxamida

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

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

^1H -RMN (CDCl_3 , 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).

ES 2 336 883 B1

Se prepararon los compuestos según los siguientes ejemplos 2-6 según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, en combinación con el ejemplo 0.

5 Ejemplo 2

[1,2,4]triazol-4-il amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico

Punto de fusión: 134-138°C.

10

IR (KBr, cm⁻¹): 3448, 1686, 1477, 1243, 1091, 821.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 3,1 (dd, J=6,2 y 17,9 Hz, 1H), 3,7 (dd, J=12, 3 y 17, 9 Hz, 1H), 5,9 (dd, J=6,2 y 12,3 Hz, 1H), 7,2-7,5 (m, 7H), 8,7 (s, 2H), 12,0 (sa, 1H).

15

Ejemplo 3

20 *Clorhidrato de (4-metil-piperazin-1-il)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico*

Punto de fusión: 150-155°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 3433, 1685, 1477, 1296, 1246, 1088, 1014, 825.

25

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 2,7 (d, J=4,2 Hz, 3H), 3,0-3,4 (m, 9H), 3,6 (dd, J=11,9 y 17,9 Hz, 1H), 5,8 (dd, J=5,5 y 11,9 Hz, 1H), 7,1 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,25 (2d, J= 8,4 y 8,7 Hz, 3H), 7,4 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,5 (d, J=8,7 Hz, 1H), 9,8 (s, 1H), 11,2 (sa).

30

Ejemplo 4

Dietilamida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico

35

Este compuesto se obtuvo en forma de aceite.

IR (película, cm⁻¹): 2974, 1621, 1471, 1274, 1092, 820.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,2 (m, 6H), 3,3-3,9 (m, 6H), 5,6 (dd, J=5, 8 y 11,7 Hz, 1H), 7-7,25 (m, 7H).

40

Ejemplo 5

[5-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona

45

Punto de fusión: 105-110°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 2934, 1622, 1470, 1446, 1266, 1010, 817.

50

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,7 (m, 6H), 3,4 (dd, J=5,7 y 17,9 Hz, 1H), 3,7 (m, 3H), 3,9 (m, 2H), 5,6 (dd, J=6, 1 y 11,9 Hz, 1H), 7-7,25 (m, 7H).

Ejemplo 6

55

N-[5-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carbonilo]-4-metil-fenilosulfonamida

Este compuesto se obtuvo en forma de un sólido amorfo.

60

IR (KBr, cm⁻¹): 1697, 1481, 1436, 1340, 1169, 1074, 853.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 2,4 (s, 3H), 3,2 (dd, J=6,6 y 18,3 Hz, 1H), 3,6 (dd, J=12,8 y 18,3 Hz, 1H), 5,8 (dd, J=6, 6 y 12,8 Hz, 1H), 7 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,3-7,4 (m, 6H), 8 (d, J=8,1 Hz, 2H), 9 (s, 1H).

65

Ejemplo 7

N-óxido del (R)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxamida

Se disuelve, bajo gas de nitrógeno como atmósfera inerte, (R)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxamida (0,15 g, 332 mmol) (según el ejemplo 0) en 7 mL de diclorometano. La disolución resultante se enfría sobre hielo hasta 0°C y se añade el ácido m-cloroperbenzoico (0,204 g, 0,83 mmol) en varias porciones. Tras agitar durante 15 minutos, un control mediante cromatografía en capa fina muestra que no queda material de partida. Se añade entonces lentamente una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. La disolución filtrada se evapora hasta sequedad y el producto bruto se purifica mediante cromatografía de columna, dando 78 mg (50% de rendimiento teórico) del N-óxido del (R)-N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxamida en forma de un sólido blanco.

Datos farmacológicos/Pruebas

El compuesto según el ejemplo 0 es un inhibidor de altos niveles sanguíneos de triglicéridos. Se prueba este efecto en ratones obesos alimentados con una dieta rica en grasas. El método del estudio se describe en los párrafos siguientes.

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

Se realiza el estudio usando ratones macho de seis semanas de edad B6 Lep ob/ob, obtenidos de Charles River (Francia). Se dividen los ratones en 3 grupos: I (control), II (vehículo), III (ejemplo 0).

Grupo I

Los animales del grupo I reciben la dieta habitual (D-12450B, Research Diets, NJ, EE.UU.).

Grupo II

Los animales de los grupos II y III se alimentaron con una dieta rica en grasas (D-12492, Research Diets, NJ, EE.UU.), en ambos casos durante 7 semanas (referencias 1 y 2).

Grupo III

Los animales del grupo III se alimentaron con una dieta rica en grasas (D-12492, Research Diets, NJ, EE.UU.), en ambos casos durante 7 semanas (referencias 1 y 2).

Al final del periodo de alimentación de 7 semanas comienza el periodo de tratamiento (14 días): los ratones del grupo II reciben el vehículo (10 mL/kg/día, v.o., de la solución acuosa de goma de acacia, 5% P/V). al grupo III se le administran 30 mg/kg/día, v.o., del compuesto de la invención ácido (R)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico según el ejemplo 0. 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 14 días de tratamiento se determinaron los niveles de triglicéridos en sangre de los animales.

Los análisis de las muestras de sangre completa se hace usando tiras de prueba "Lipid panel" y el analizador fotométrico Cardio-Check Test System, de PA Instruments Polimer Technology Systems Indianapolis, EN-46268, EE.UU. (Distribuido en España por Novalab Ibérica S.A.L, Madrid, España).

Bibliografía

1.- **Lambert P.D. et al.**, "Ciloiary 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.

ES 2 336 883 B1

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

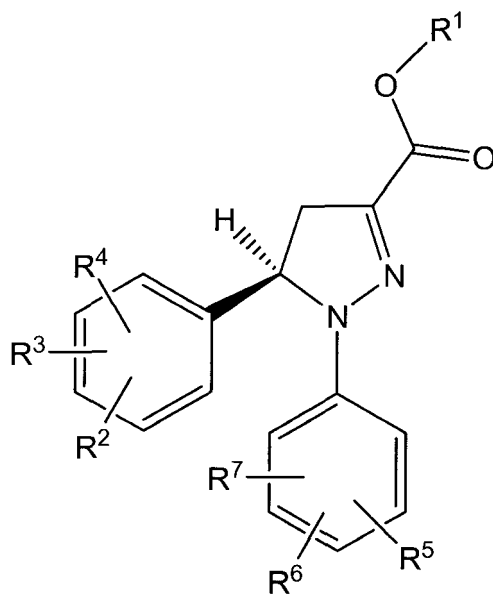
En un segundo conjunto de experimentos similar a las pruebas anteriormente descritas se determinan los niveles de TG (triglicéridos) en sangre en ratones con obesidad inducida por la dieta.

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

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I,



I

en el que

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

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, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R^8$, SH , SR^8 , SOR^8 , NH_2 , NHR^8 , NR^8R^9 , $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR^8$ o $-(C=O)-NR^8R^9$ en los que R^8 y R^9 representan, independientemente para cada sustituyente, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado,

R^5 y R^6 , 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 , $-(C=O)-R^{10}$, SH , SR^{10} , SOR^{10} , NH_2 , NHR^{10} , $NR^{10}R^{11}$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR^{10}$ y $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, en los que R^{10} y opcionalmente R^{11} representan, independientemente para cada sustituyente, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado;

R^7 representa 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 , $-(C=O)-R^{10}$, SH , SR^{10} , SOR^{10} , NH_2 , NHR^{10} , $NR^{10}R^{11}$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR^{10}$ y $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, en los que R^{10} y opcionalmente R^{11} representan, independientemente para cada sustituyente, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado;

con la condición de que

si R^1 y R^7 son H y R^5 y R^6 ambos representan Cl en las posiciones 3 y 4 del anillo de fenilo ninguno de R^2 , R^3 y R^4 pueden representar F en la posición 4 del anillo de fenilo si los otros dos de R^2 , R^3 y R^4 ambos representan H;

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.

2. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque 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.

3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizados** porque R^7 representa hidrógeno.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** porque R^2 , R^3 y R^4 independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 , preferiblemente R^2 , R^3 y R^4 independientemente entre sí representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 .

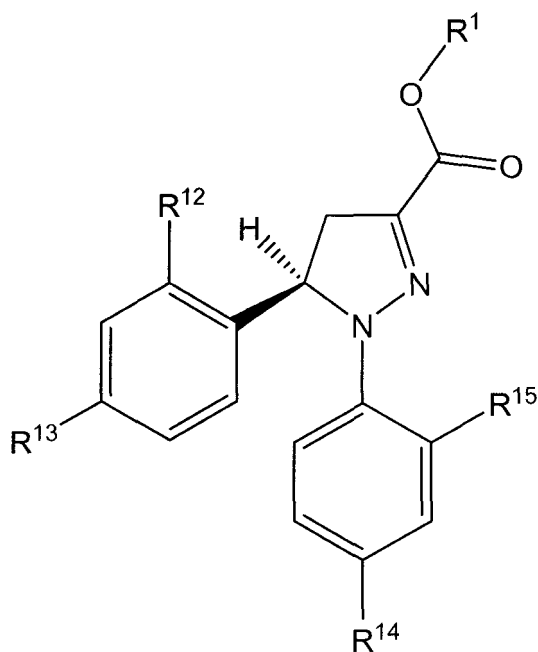
5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** porque R^5 y R^6 , independientemente entre sí, representan un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 , preferiblemente R^5 y R^6 , independientemente entre sí, representan metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 .

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** porque R^2 representa un átomo de cloro en la posición 4 del anillo de fenilo, mientras que R^3 y R^4 representan hidrógeno.

7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizados** porque R^5 y R^6 cada uno representan un átomo de cloro en las posiciones 2 y 4 del anillo de fenilo, mientras que R^7 representa hidrógeno.

8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizados** porque R^1 representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno.

9. Compuestos de fórmula general II según una o más de las reivindicaciones 1 a 8



II

en los que

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

R^{12} o R^{13} , 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 , SH, NH_2 , hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 ,

R^{14} o R^{15} , 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 , SH, NH_2 , metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 ,

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.

10. Compuestos según la reivindicación 9 **caracterizados** porque R^{12} y R^{13} , independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 , preferiblemente R^{12} y R^{13} , independientemente entre sí, representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 .

11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10, **caracterizados** porque 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 .

12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, **caracterizados** porque R^{13} representa Cl y R^{12} representa hidrógeno.

13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, **caracterizados** porque R^{14} y R^{15} cada uno representan Cl.

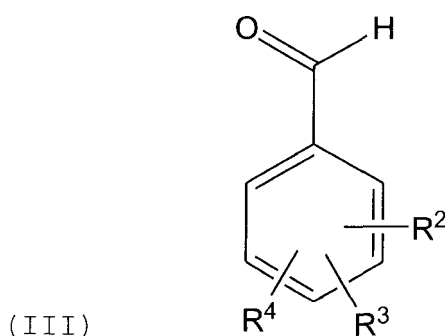
14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, **caracterizados** porque R^1 representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno.

15. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 14 seleccionados del grupo que consiste en:

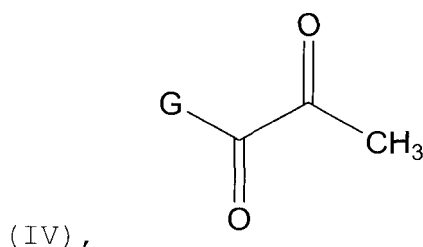
ácido (R)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

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

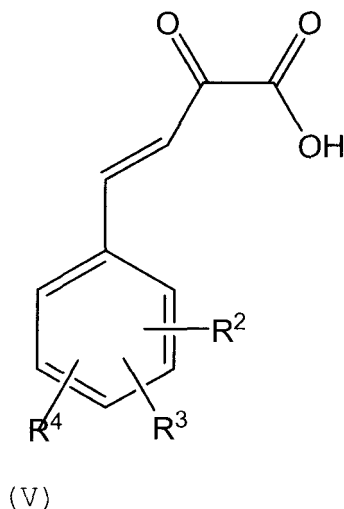
16. Procedimiento para la fabricación de compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I ó II, en el que R^1 es hidrógeno, según una o más de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizado** porque al menos un compuesto de benzaldehído de fórmula general III



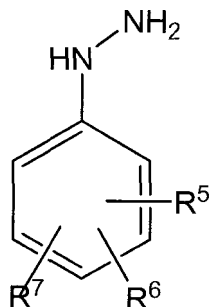
en el que R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1-8, se hacen reaccionar con un compuesto de piruvato de fórmula general (IV)



en el que G representa un grupo O con R siendo un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado o G representa un grupo O-K con K siendo un catión, para dar un compuesto de fórmula general (V)

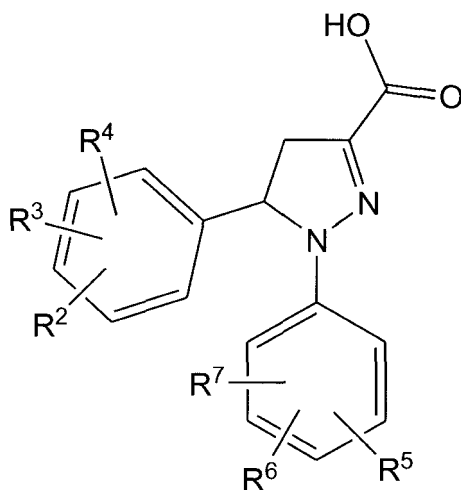


que opcionalmente se aísla y/o se purifica, y que se hace reaccionar con una fenilhidrazina opcionalmente sustituida de fórmula general (VI)



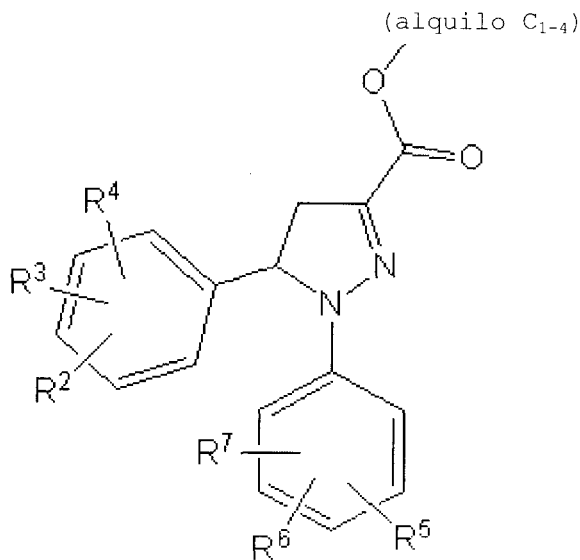
(VI)

o una sal correspondiente de los mismos, en la que R⁵, R⁶ y R⁷ tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1-8, bajo atmósfera inerte, para dar un compuesto de fórmula general (VII)



(VII)

en el que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen el significado facilitado anteriormente, que opcionalmente se aísla y/o se purifica, y opcionalmente esterificado a un alquilo-éster si en el compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I según una o más de las reivindicaciones 1 a 15 R¹ es un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, logrando un compuesto de fórmula VIIa



(VIIa)

ES 2 336 883 B1

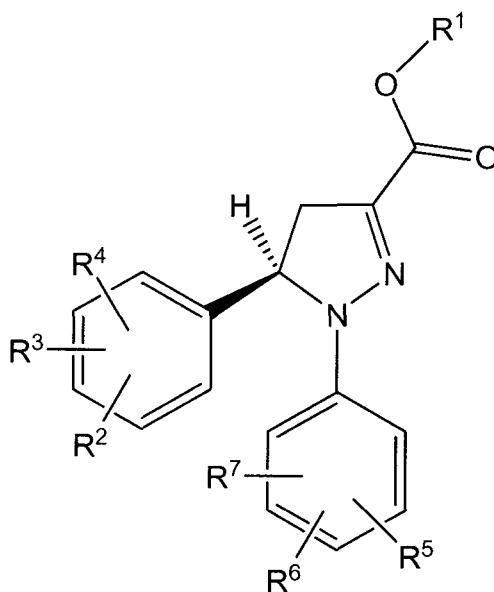
seguido de hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula general VII ó VIIa con una base quiral adecuada para producir un compuesto de fórmula general I ó II.

17. Procedimiento según la reivindicación 16, **caracterizado** porque la base quiral adecuada se selecciona de (+)-cinconina o R-(+)-1-feniletilamina.

18. Medicamento que comprende al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I ó II según una o más de las reivindicaciones 1 a 15,

y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

19. Medicamento que comprende al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I



I

en el 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, NH₂, NHR⁸, NR⁸R⁹, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR⁸ o -(C=O)-NR⁸R⁹ en los que R⁸ y R⁹ representan, independientemente para cada sustituyente, 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, 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.

20. Medicamento según la reivindicación 19, **caracterizado** porque al menos uno de R², R³ o R⁴ representa hidrógeno, mientras que al menos uno de R², R³ o R⁴ es diferente de hidrógeno.

21. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 19 o 20, **caracterizado** porque al menos uno de R⁵, R⁶ o R⁷ representa hidrógeno, mientras que al menos uno de R⁵, R⁶ o R⁷ es diferente de hidrógeno.

22. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, **caracterizado** porque R^2 , R^3 y R^4 independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 , preferiblemente R^2 , R^3 y R^4 independientemente entre sí representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 .

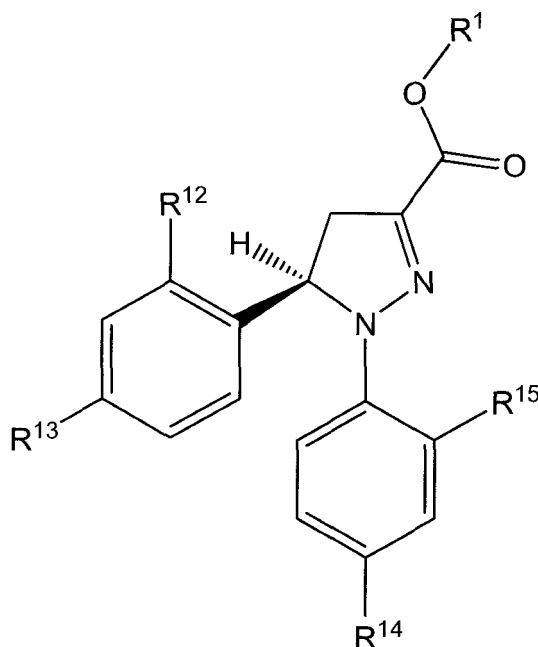
23. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, **caracterizado** porque R^5 , R^6 y R^7 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 , preferiblemente R^5 , R^6 y R^7 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 .

24. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, **caracterizado** porque R^2 representa un átomo de cloro en la posición 4 del anillo de fenilo, mientras que R^3 y R^4 representan hidrógeno.

25. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, **caracterizado** porque R^5 y R^6 cada uno representan un átomo de cloro en las posiciones 2 y 4 del anillo de fenilo, mientras que R^7 representa hidrógeno.

26. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 25, **caracterizado** porque R^1 representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno.

27. Medicamento según una o más de las reivindicaciones 19 a 26 **caracterizado** porque el compuesto de fórmula general (I) está representado por un compuesto de fórmula general (II)



II

en el que

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

R^{12} , R^{13} , R^{14} o R^{15} , 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 , SH, NH_2 , hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 ,

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.

28. Medicamento según la reivindicación 27 **caracterizado** porque R^{12} y R^{13} , independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-5} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 , preferiblemente R^{12} y R^{13} , independientemente entre sí, representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 .

29. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 27 o 28, **caracterizado** porque R^{14} y R^{15} , independientemente entre sí, representan hidrógeno, 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 hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 .

ES 2 336 883 B1

30. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, **caracterizado** porque R¹³ representa Cl y R¹² representa hidrógeno.

5 31. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 27 a 30, **caracterizado** porque R¹⁴ y R¹⁵ cada uno representan Cl.

32. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 27 a 31, **caracterizado** porque R¹ representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno.

10 33. Medicamento según una o más de las reivindicaciones 19 a 32 **caracterizado** porque el compuesto según las fórmulas I ó II se selecciona del grupo que consiste en:

ácido (R)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

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

34. Medicamento según la reivindicación 19 a 33 para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, preferiblemente bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

25 35. Medicamento según una o más de las reivindicaciones 19 a 33 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.

30 36. Medicamento según una o más de las reivindicaciones 19 a 33 para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de ingestión de alimentos, preferiblemente bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), preferiblemente obesidad.

37. Medicamento según una o más de las reivindicaciones 19 a 33 para la profilaxis y/o el tratamiento de la psicosis.

35 38. Medicamento según una o más de las reivindicaciones 19 a 33 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.

40 39. Medicamento según una o más de las reivindicaciones 19 a 33 para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste en esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelosos, trastornos espinocerebelosos, trastornos cognitivos, traumatismo craneal, neuropatía periférica, 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 óseos incluyendo osteoporosis o enfermedad ósea de Paget; cáncer, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de cáncer 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 cáncer seleccionados del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer intestinal y cáncer de próstata; 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.

55 40. Uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido según una o más de las reivindicaciones 1-15 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

60 41. Uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido según una o más de las reivindicaciones 1-15 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación 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.

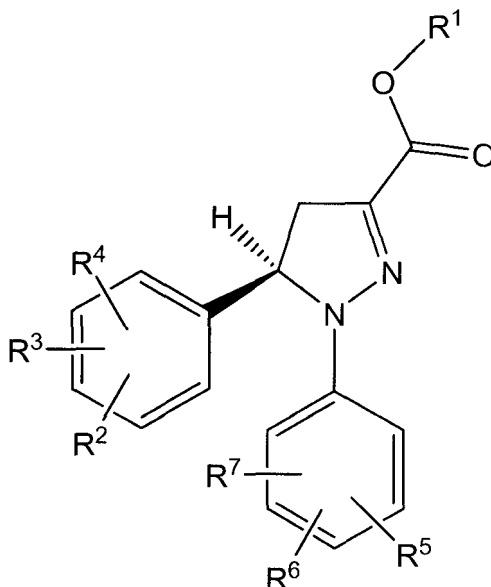
42. Uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido según una o más de las reivindicaciones 1-15 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de ingestión de alimentos, preferiblemente bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulín dependiente), preferiblemente obesidad.

43. Uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido según una o más de las reivindicaciones 1-15 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la psicosis.

44. Uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido según una o más de las reivindicaciones 1-15 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.

45. Uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido según una o más de las reivindicaciones 1-15 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 esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelosos, trastornos espinocerebelosos, trastornos cognitivos, traumatismo craneal, neuropatía periférica, 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 óseos incluyendo osteoporosis o enfermedad ósea de Paget; cáncer, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de cáncer 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 cáncer seleccionados del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer intestinal y cáncer de próstata; 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.

46. Uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I



I

en el que

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

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, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R^8$, SH , SR^8 , SOR^8 , NH_2 , NHR^8 , NR^8R^9 , $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR^8$ o $-(C=O)-NR^8R^9$ en los que R^8 y R^9 representan, independientemente para cada sustituyente, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado,

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, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R^{10}$, SH , SR^{10} , SOR^{10} , NH_2 , NHR^{10} , $NR^{10}R^{11}$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR^{10}$ y $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$, en los que R^{10} y opcionalmente R^{11} representan, independientemente para cada sustituyente, alquilo C_{1-6} 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, para la preparación de un medicamento para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular accidentes cerebrovasculares, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

47. Uso según la reivindicación 46, **caracterizado** porque 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.

48. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 46 o 47, **caracterizado** porque al menos uno de R^5 , R^6 o R^7 representa hidrógeno, mientras que al menos un R^5 , R^6 o R^7 es diferente de hidrógeno.

49. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 46 a 48, **caracterizado** porque R^2 , R^3 y R^4 independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 , preferiblemente R^2 , R^3 y R^4 independientemente entre sí representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 .

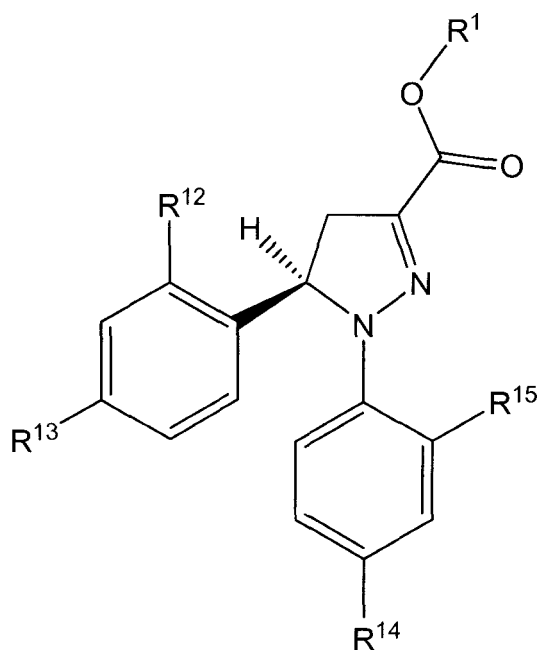
50. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 46 a 49, **caracterizado** porque R^5 , R^6 y R^7 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 , preferiblemente R^5 , R^6 y R^7 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 .

51. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 46 a 50, **caracterizado** porque R^2 representa un átomo de cloro en la posición 4 del anillo de fenilo, mientras que R^3 y R^4 representan hidrógeno.

52. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 46 a 50, **caracterizado** porque R^5 y R^6 cada uno representan un átomo de cloro en las posiciones 2 y 4 del anillo de fenilo, mientras que R^7 representa hidrógeno.

53. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 46 a 52, **caracterizado** porque R^1 representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno.

54. Uso según una o más de las reivindicaciones 46 a 53 **caracterizado** porque el compuesto de fórmula general (I) está representado por un compuesto de fórmula general (II)



II

en el que

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

R¹², R¹³, R¹⁴ o R¹⁵, independientemente entre sí, representan 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, SH, NH₂, hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

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.

55. Uso según la reivindicación 54 **caracterizado** porque R¹² y R¹³, independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF₃, preferiblemente R¹² y R¹³, independientemente entre sí, representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃.

56. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 54 o 55, **caracterizado** porque R¹⁴, y R¹⁵, independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF₃, preferiblemente R¹⁴ y R¹⁵, independientemente entre sí, representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃.

57. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 54 a 56, **caracterizado** porque R¹³ representa Cl y R¹² representa hidrógeno.

58. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 54 a 57, **caracterizado** porque R¹⁴ y R¹⁵ cada uno representan Cl.

59. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 54 a 58, **caracterizado** porque R¹ representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno.

60. Uso según una o más de las reivindicaciones 46 a 59 **caracterizado** porque el compuesto según las fórmulas I ó II se selecciona del grupo que consiste en:

ácido (R)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

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



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 336 883

⑫ Nº de solicitud: 200850012

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 15.07.2006

⑭ Fecha de prioridad: 15.07.2005
05.08.2005

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑯ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
P,X	WO 2005077909 A1 (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 25.08.2005, páginas 2-3, fórmula I; páginas 21-24,33-34; reivindicaciones 1-15,40-86.	1-60
E	WO 2007009704 A2 (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 25.01.2007, página 10, línea 7 - página 14, línea 20; fórmulas Ia,Ib,Ila,Ilb; página 23, esquema I; página 26, líneas 8-14; reivindicaciones 1-19.	1-60
X	WO 2002080909 A1 (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 17.10.2002, página 3, línea 31 - página 6, línea 5; página 8, esquema; reivindicaciones 1,2.	1-60
X	WO 1988005046 A2 (E.I. DUPONT DE NEMOURS AND COMPANY) 14.07.1988, página 9, línea 19 - página 10, línea 38; fórmula II; página 12, línea 24 - página 13, línea 24; páginas 96-97, tabla 5.	1-8,16, 17
X	EP 1083171 A1 (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 09.12.1999, párrafos [0009]-[0016]; fórmula I.	1-60
X	US 20040122033 A1 (NARGUND, R.P. et al.) 24.06.2004, párrafos [0017],[0807],[0894].	1-15, 18-60
A	MESCHLER, J.P. et al. "Inverse Agonist Properties of N-(Piperidin-1-yl)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide HCl (SR141716A) and 1-(2-Chlorophenyl)-4-cyano-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic Acid Phenylamide (CP-272871)". Biochemical Pharmacology 2000, Volumen 60, páginas 1315-1323. Ver especialmente página 1315, resumen; página 1316, figura 1.	1-60

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

25.02.2010

Examinador

G. Esteban García

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 231/06 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)