



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 330 716**

② Número de solicitud: 200850005

⑤ Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **15.07.2006**

⑩ Prioridad: **15.07.2005 EP 05384017**
05.08.2005 US 60/705,456

④ Fecha de publicación de la solicitud: **14.12.2009**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
14.12.2009

⑦ Solicitante/s:
LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES

⑦ Inventor/es: **Buschmann, Helmut H.**

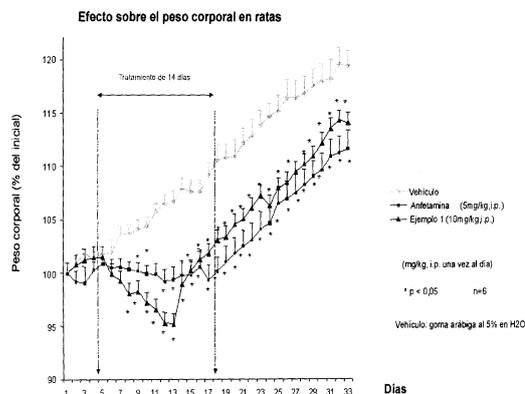
⑦ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

⑤ Título: **Formulaciones farmacéuticas de compuestos de pirazolina sustituidos.**

⑤ Resumen:

Formulaciones farmacéuticas de compuestos de pirazolina sustituidos.

La presente invención se refiere al uso de compuestos de pirazolina sustituidos caracterizados porque la formulación farmacéutica está en la forma seleccionada de: un sistema oral accionado de actuación osmótica para la liberación del compuesto, un implante parenteral, un comprimido multiporo, un comprimido de matriz de gel (Gel-Matrix-Tablet), un sistema de aplicación transdérmica, un sistema de depósito parenteral, una formulación oral que usa agentes enmascaradores del sabor con un sabor natural o una formulación masticable, preferiblemente un chicle.



ES 2 330 716 A1

DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas de compuestos de pirazolina sustituidos.

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden compuestos de pirazolina sustituidos.

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

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

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

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

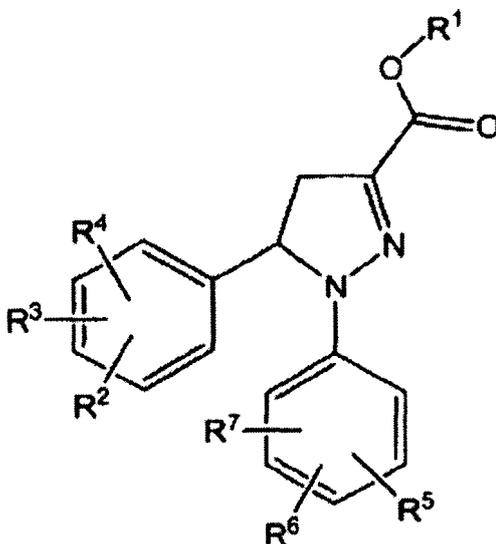
25 En particular, el receptor CB_1 participa en muchos trastornos diferentes relacionados con la ingestión de alimentos, tales como bulimia u obesidad, incluyendo obesidad asociada con la diabetes tipo II (diabetes no insulino dependiente) y por tanto, pueden utilizarse compuestos adecuados para regular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

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

35 Se consiguió dicho objeto proporcionando los compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula X facilitados a continuación, sus estereoisómeros, sales correspondientes y solvatos correspondientes de los mismos.

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

45 Por tanto, en uno de sus aspectos la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I,



ES 2 330 716 A1

en los que

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

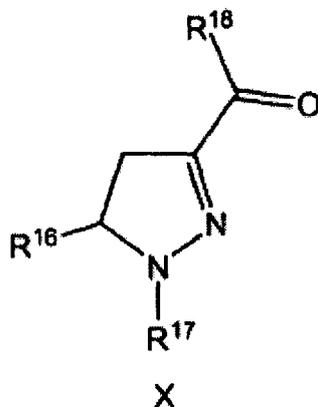
R², R³ y R⁴, independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, -(C=O)-R⁸, SH, SR⁸, SOR⁸, SO₂R⁸, NH₂, NHR⁸, NR⁸R⁹, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR⁸ o -(C=O)-NR⁸R⁹ en los que R⁸ y R⁹ para cada sustituyente representa independientemente 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, NR¹⁰R¹¹, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR¹⁰ y -(C=O)-NR¹⁰R¹¹, en los que R¹⁰ y opcionalmente R¹¹ para cada sustituyente representa independientemente 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 para cada sustituyente representa independientemente alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

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

al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general X,



en el que

R¹⁶ representa un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido,

R¹⁷ representa un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido,

R¹⁸ representa un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un resto -NR¹⁹R²⁰,

R¹⁹ y R²⁰, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido y/o unido mediante un grupo alqueno lineal o ramificado, un resto -SO₂-R²¹, o un resto -NR²²R²³, con la condición de que R¹⁹ y R²⁰ no representen idénticamente hidrógeno,

ES 2 330 716 A1

R²¹ representa un grupo alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico y/o unido mediante un grupo alquileo lineal o ramificado,

R²² y R²³, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido y/o unido mediante un grupo alquileo lineal o ramificado,

con la condición:

que R¹⁹ y R²⁰ no representen ambos un átomo de hidrógeno, y

que si uno de los residuos R¹⁹ y R²⁰ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, que está opcionalmente al menos monosustituido con un grupo alcoxilo, un grupo alcoxialcoxilo, un átomo de halógeno o un grupo fenilo, el otro de estos residuos R⁴ y R⁵ no representa un grupo piridil-2-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 5, un grupo piridil-5-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 2, un grupo pirimidil-5-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 2, un grupo piridaz-3-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 6, un grupo pirazin-5-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 2, un grupo tien-2-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 5, un grupo tien-2-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 4, un grupo bencilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 4 del anillo, un grupo fenetilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 4 del anillo, un grupo fenilo opcionalmente mono, di o trisustituido, un grupo fenilo disustituido, en los que dos sustituyentes forman juntos una cadena -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O- o -CH₂CH₂O-, que está opcionalmente sustituida con uno o más átomos de halógeno o uno o dos grupos metilo, un resto -NH-fenilo, en los que el grupo fenilo puede estar monosustituido en la posición 4, y

que si uno de los residuos R¹⁹ y R²⁰ representa un grupo alquinilo, el otro de estos residuos R¹⁹ y R²⁰ no representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido en la posición 4, y

que si uno de los residuos R¹⁹ y R²⁰ representa un átomo de hidrógeno o un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido, el otro de estos residuos R¹⁹ y R²⁰ no representa un grupo tiazol no sustituido o sustituido, o un grupo [1,3,4]tiadiazol no sustituido o sustituido.

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

o que comprenden al menos uno de cada uno de los compuestos según la fórmula general I y según la fórmula general X,

caracterizado porque la formulación farmacéutica está en la forma seleccionada de:

- Un sistema oral accionado de actuación osmótica para la liberación del compuesto
- Un implante parenteral
- Un comprimido multiporo
- Un comprimido de matriz de gel (Gel-Matrix-Tablet)
- Un sistema de aplicación transdérmica
- Un sistema de depósito parenteral
- Una formulación oral que usa agentes enmascaradores del sabor con un sabor natural o
- Una formulación masticable, preferiblemente un chicle.

Se ha encontrado que los compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general X, los estereoisómeros de los mismos, los N-óxidos de los mismos, las sales correspondientes y los solvatos correspondientes tienen una alta afinidad por los receptores de cannabinoides, particularmente por los receptores de cannabinoides 1 (CB₁), es decir,

ES 2 330 716 A1

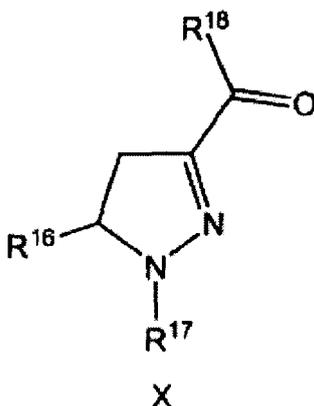
son ligandos selectivos para el receptor CB_1 y actúan como moduladores, por ejemplo, antagonistas, agonistas inversos o agonistas de estos receptores. Por tanto, esto se aplica también a las formulaciones de la invención que comprenden estos compuestos. En particular, estos compuestos de pirazolina muestran poco o ningún desarrollo de tolerancia durante el tratamiento, particularmente con respecto a la ingestión de alimentos, es decir, si el tratamiento se interrumpe durante un periodo de tiempo dado y luego se continúa posteriormente, los compuestos de pirazolina utilizados según la invención mostrarán de nuevo el efecto deseado. Tras finalizar el tratamiento con los compuestos de pirazolina se encuentra que continúa la influencia positiva sobre el peso corporal.

Los compuestos según las fórmulas I ó II (concretamente el ejemplo 0) son inhibidores de niveles elevados de triglicéridos en sangre. Una vez más, esto se aplica claramente también a las formulaciones de la invención que comprenden estos compuestos.

Además, todos estos compuestos de pirazolina muestran una afinidad por el canal Herg relativamente débil, por tanto, para estos compuestos se espera un bajo riesgo de prolongación del intervalo QT.

En resumen, los compuestos de pirazolina utilizados según la invención se distinguen por un amplio espectro de efectos beneficiosos, mientras que al mismo tiempo muestran relativamente pocos efectos no deseados, es decir, efectos que no contribuyen de manera positiva a o que incluso interfieren con el bienestar del paciente. En general pues, este efecto también puede observarse con las formulaciones farmacéuticas según la presente invención.

Un aspecto muy preferido de la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas para la administración oral que comprende al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general X,



en el que

R¹⁶ representa un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido,

R¹⁷ representa un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido,

R¹⁸ representa un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un resto -NR¹⁹R²⁰,

R¹⁹ y R²⁰, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido y/o unido mediante un grupo alquileo lineal o ramificado, un resto -SO₂-R²¹, o un resto -NR²²R²³, con la condición de que R¹⁹ y R²⁰ no representen idénticamente hidrógeno,

R²¹ representa un grupo alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico y/o unido mediante un grupo alquileo lineal o ramificado,

ES 2 330 716 A1

R²² y R²³, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido y/o unido mediante un grupo alquileo lineal o ramificado,

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

caracterizado porque la formulación farmacéutica está en la forma seleccionada de:

- Un sistema oral accionado de actuación osmótica para la liberación del compuesto
- Un implante parenteral
- Un comprimido multiporo
- Un comprimido de matriz de gel (Gel-Matrix-Tablet)
- Un sistema de aplicación transdérmica
- Un sistema de depósito parenteral
- Una formulación oral que usa agentes enmascaradores del sabor con un sabor natural o
- Una formulación masticable, preferiblemente un chicle.

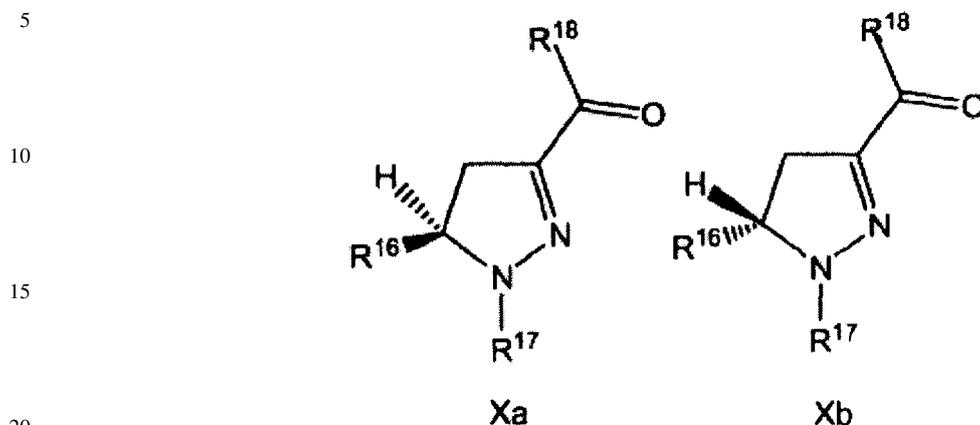
Los compuestos según la fórmula X tienen una alta afinidad por los receptores de cannabinoides, particularmente para el receptor CB₁, y muestran un efecto marcado y prolongado en el peso corporal.

De manera particularmente preferida se aplican (de manera individual o combinados en cualquier combinación) las siguientes condiciones (exclusiones) para los compuestos de pirazolina de fórmula general X descritos anteriormente:

- con la condición de que R¹⁹ y R²⁰ no representen ambos un átomo de hidrógeno, y
- con la condición de que si uno de los residuos R¹⁹ y R²⁰ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, que está opcionalmente al menos monosustituido con un grupo alcoxilo, un grupo alcoxialcoxilo, un átomo de halógeno o un grupo fenilo, el otro de estos residuos R⁴ y R⁵ no representa un grupo piridil-2-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 5, un grupo piridil-5-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 2, un grupo pirimidil-5-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 2, un grupo piridaz-3-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 6, un grupo pirazin-5-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 2, un grupo tien-2-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 5, un grupo tien-2-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 4, un grupo bencilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 4 del anillo, un grupo fenetilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 4 del anillo, un grupo fenilo opcionalmente mono, di o trisustituido, un grupo fenilo disustituido, en los que dos sustituyentes forman juntos una cadena -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O- o -CH₂CH₂O-, que está opcionalmente sustituida con uno o más átomos de halógeno o uno o dos grupos metilo, un resto -NH-fenilo, en los que el grupo fenilo puede estar monosustituido en la posición 4, y
- que si uno de los residuos R¹⁹ y R²⁰ representa un grupo alquinilo, el otro de estos residuos R¹⁹ y R²⁰ no representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido en la posición 4, y
- que si uno de los residuos R¹⁹ y R²⁰ representa un átomo de hidrógeno o un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido, el otro de estos residuos R¹⁹ y R²⁰ no representa un grupo tiazol no sustituido o sustituido, o un grupo [1,3,4]tiadiazol no sustituido o sustituido.

ES 2 330 716 A1

En una realización preferida de la invención el compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general X, tiene una fórmula general según la fórmula general Xa o Xb



25

30

En una realización preferida de la invención en el compuesto según las fórmulas generales X, Xa o Xb, R¹⁶ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en 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)-R', SH, SR', SOR', SO₂R', NH₂, NHR', NR'R'', -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR' y -(C=O)-NR'R'' en los que R' y R'' para cada sustituyente representa independientemente alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, R¹⁶ representa preferiblemente un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃, más preferiblemente R¹⁶ representa un grupo fenilo, que está monosustituido con un átomo de cloro en la posición 4.

35

40

En una realización preferida de la invención en el compuesto según las fórmulas generales X, Xa o Xb, R¹⁷ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en 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)-R', SH, SR', SOR', SO₂R', NH₂, NHR', NR'R'', -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR' y -(C=O)-NR'R'', en los que R' y R'' representa opcionalmente para cada sustituyente independientemente alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, preferiblemente R¹⁷ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃, más preferiblemente R¹⁷ representa un grupo fenilo, que está disustituido con dos átomos de cloro en sus posiciones 2 y 4.

45

50

En una realización preferida de la invención en el compuesto según las fórmulas generales X, Xa o Xb, R¹⁸ representa un grupo cicloalifático C₃₋₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico al menos monosustituido, o un resto -NR¹⁹R²⁰, preferiblemente R¹⁸ representa un grupo cicloalifático C₃₋₈ saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno como miembros de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un resto -NR¹⁹R²⁰, más preferiblemente R¹⁸ representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo piperazinilo, en los que cada uno de estos grupos puede sustituirse con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, o un resto -NR¹⁸R¹⁹.

55

60

65

En una realización preferida de la invención en el compuesto según las fórmulas generales X, Xa o Xb, R¹⁹ y R²⁰, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆ no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido y/o unido mediante un grupo metileno (-CH₂-) o etileno (-CH₂-CH₂-), un resto -SO₂-R²¹, o un resto -NR²²R²³, preferiblemente uno de estos residuos R¹⁹ y R²⁰ representa un átomo de hidrógeno y el otro de estos residuos R¹⁹ y R²⁰ representa un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, un resto -SO₂-R²¹, o un resto -NR²²R²³, o R¹⁹ y R²⁰, idénticos o diferentes, cada uno representa un grupo alquilo C₁₋₆, más preferiblemente uno de estos residuos R¹⁹ y R²⁰ representa un átomo de hidrógeno y el otro de estos residuos

ES 2 330 716 A1

R¹⁹ y R²⁰ representa un grupo pirrolidinilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo piperidinilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo piperazinilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo triazolilo opcionalmente al menos monosustituido, un resto -SO₂-R²¹, o un resto -NR²²R²³, o R¹⁹ y R²⁰, idénticos o diferentes, representan un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo o un grupo terc-butilo.

En una realización preferida de la invención en el compuesto según las fórmulas generales X, Xa o Xb, R²¹ representa un grupo alifático C₁₋₆ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico y/o unido mediante un grupo metileno (-CH₂-) o etileno (-CH₂-CH₂), preferiblemente R²¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalifático saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico, o un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆.

En una realización preferida de la invención en el compuesto según la fórmula general X R²² y R²³, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆ no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico al menos monosustituido y/o unido mediante un grupo metileno (-CH₂-) o etileno (-CH₂-CH₂), preferiblemente R²² y R²³, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆.

En una realización preferida de la invención el compuesto según las fórmulas generales X, Xa o Xb está representado por una estructura en la que

R¹⁶ representa un anillo de fenilo, que está monosustituido con un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, en su posición 4,

R¹⁷ representa un anillo de fenilo, que está disustituido con dos átomos de halógeno, preferiblemente átomos de cloro, en sus posiciones 2 y 4,

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

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

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

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

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

En una realización preferida de la invención al menos un compuesto según la fórmula X se selecciona del grupo que consiste en:

N-piperidinil-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida,

(rac)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida,

(R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida,

(S)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida,

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

(4-metil-piperazin-1-il)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenilo)-1-(2,4-dicloro-fenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

ES 2 330 716 A1

dietilamida del ácido 5-(4-Cloro-fenilo)-1-(2,4-dicloro-fenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

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

5 N-[5-(4-Cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carbonilo]-4-metilfenilsulfonamida,

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

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

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

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

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

50 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 antraceniilo, que pueden no estar sustituidos o estar mono o polisustituidos.

55 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.

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

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

ES 2 330 716 A1

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

5 Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y en el contexto de esta invención se entiende que significan sales de al menos uno de los compuestos utilizados según la invención, normalmente un ácido (desprotonado), como un anión con al menos un catión, preferiblemente inorgánico, que se tolera fisiológicamente, especialmente si se utiliza con seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren particularmente las sales de los metales alcalinos y metales alcalinotérreos y también aquellas con NH₄, pero en particular sales de (mono) o (di)sodio, (mono) 10 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) 15 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, 20 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 y alcoholatos, por ejemplo, metanolato. 25

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 ¹³C o ¹⁴C o nitrógeno enriquecido en ¹⁵N. 30

La invención también cubre el uso de cualquier profármaco de los compuestos descritos por la invención. Ejemplos de métodos bien conocidos para producir un profármaco de un compuesto activo dado son conocidos por los expertos en la técnica y pueden encontrarse, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen *et al.*, Textbook of Drugdesign and Discovery, Tailor & Francis (abril de 2002). 35

Otro aspecto preferido de la presente invención es una formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I 40

40

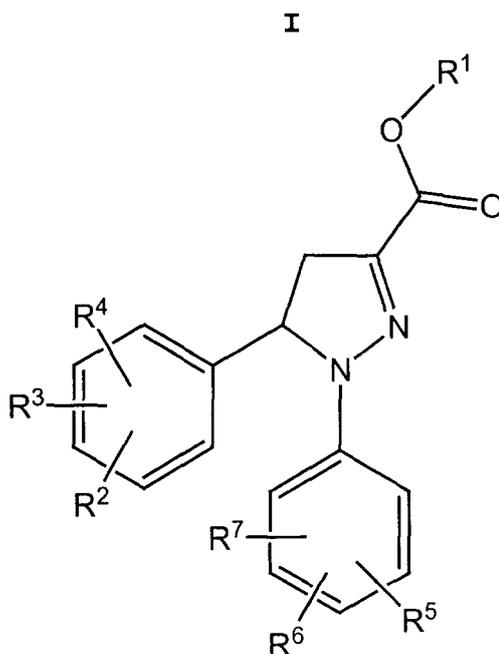
45

50

55

60

65



ES 2 330 716 A1

en el que

R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,

5 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 para cada sustituyente representa independientemente alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

10 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 para cada sustituyente representa independientemente alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

15 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 para cada sustituyente representa independientemente alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

20 opcionalmente en forma de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier razón de mezcla, o un N-óxido correspondiente de los mismos, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos;

25 caracterizado porque la formulación farmacéutica está en la forma seleccionada de:

- Un sistema oral accionado de actuación osmótica para la liberación del compuesto
- Un implante parenteral
- 30 • Un comprimido multiporo
- Un comprimido de matriz de gel (Gel-Matrix-Tablet)
- 35 • Un sistema de aplicación transdérmica
- Un sistema de depósito parenteral
- Una formulación oral que usa agentes enmascaradores del sabor con un sabor natural o
- 40 • Una formulación masticable, preferiblemente un chicle.

Es muy preferido si a estos compuestos según la fórmula I se aplican las siguientes condiciones (exclusiones):

45 con la condición de que

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

50 Estos compuestos tuvieron un efecto sorprendente sobre los niveles sanguíneos de sustancias relevantes de la dieta, por ejemplo, los triglicéridos.

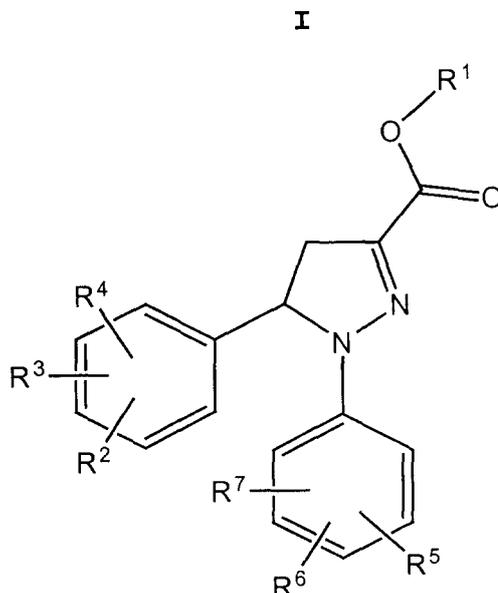
55

60

65

ES 2 330 716 A1

Otro aspecto preferido de la presente invención es una formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de pirazolina sustituidos de fórmula general I



en el que

R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,

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

opcionalmente en forma de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier razón de mezcla, o un N-óxido correspondiente de los mismos, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos;

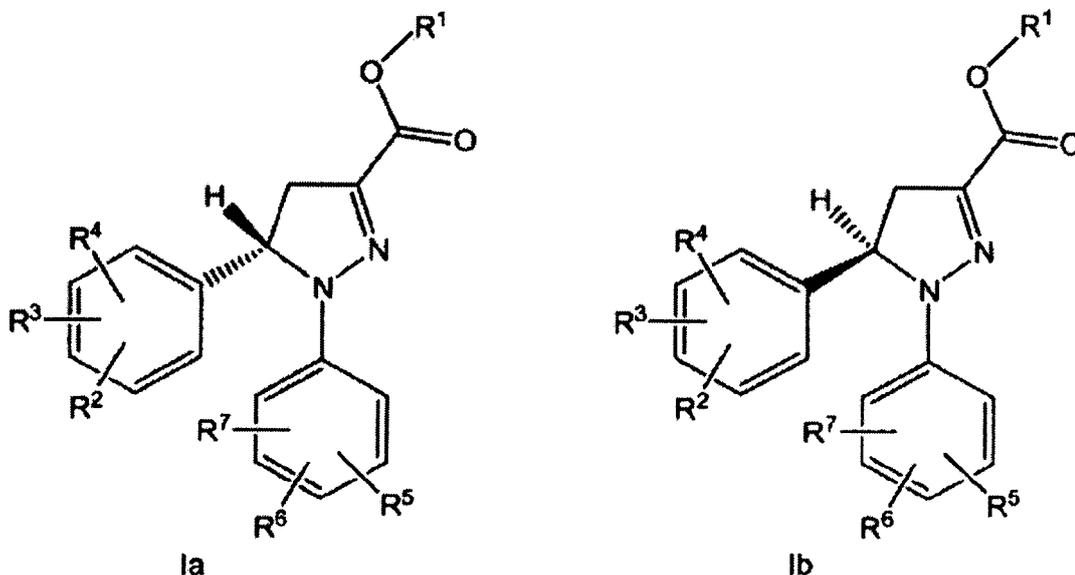
Es muy preferido si a estos compuestos según la fórmula I se aplica la siguiente condición (exclusión):

ninguno de R², R³ o R⁴ puede representar SO₂R⁸ en la posición para siendo R⁸ metilo.

Los compuestos según la fórmula I tuvieron un efecto sorprendente sobre los niveles sanguíneos de sustancias relevantes de la dieta, por ejemplo, los triglicéridos.

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, hidrocarburos. 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 (hipertriglicéridemia) se relaciona con la aparición de la enfermedad de la arteria coronaria y posiblemente otros trastornos.

En una realización preferida de la invención el compuesto según la fórmula general I se selecciona de compuestos según la fórmula general Ia o Ib o cualquier mezcla de los mismos



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 .

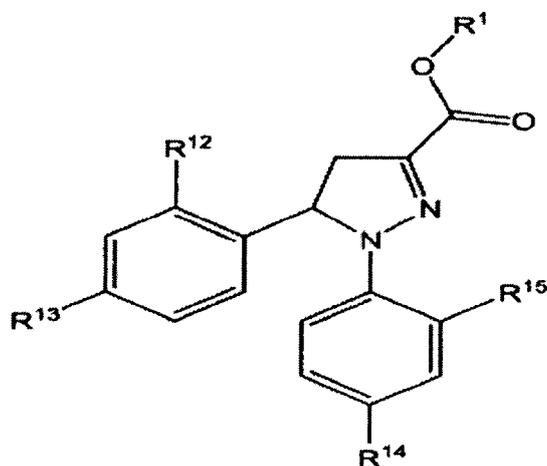
En una realización preferida de la invención para un compuesto según la fórmula I, R^5 y R^6 , independientemente entre sí, representan un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, o CF_3 , preferiblemente R^5 y R^6 , independientemente entre sí, representan metilo, etilo, F, Cl, 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 cada uno representa 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 muy preferido de la invención el compuesto de fórmula general I está representado por un compuesto de fórmula general II



II

en el que

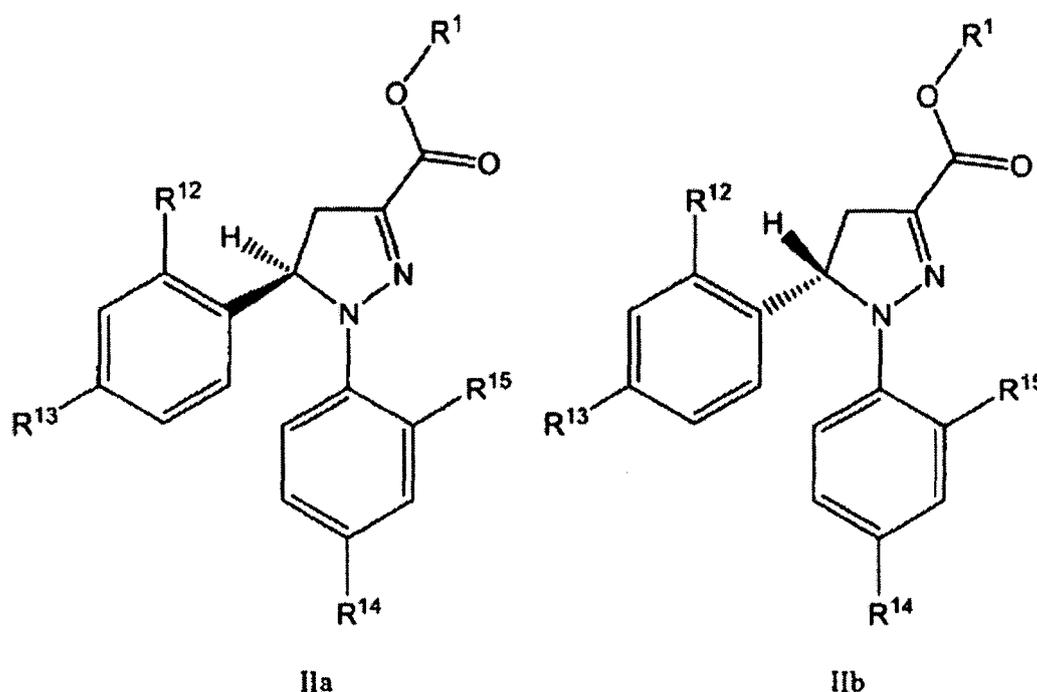
R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado,

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

En una realización preferida de la invención el compuesto según la fórmula general II se selecciona de compuestos según fórmula general IIa o IIb o cualquier mezcla 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 cada uno representa 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 o II se selecciona del grupo que consiste en:

- Ácido 5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

ES 2 330 716 A1

- Ácido (rac)-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3- carboxílico,
- Ácido (R)-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3- carboxílico,
- Ácido (S)-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3- carboxílico,

o cualquier mezcla de los mismos

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

Un aspecto preferido adicional de la invención es una formulación farmacéutica que comprende una combinación de al menos un compuesto según cualquiera de las fórmulas generales I, Ia, Ib, II, IIa o IIb y al menos un compuesto de pirazolina sustituido según la fórmula general X, Xa o Xb.

En una realización preferida de la combinación según la invención anteriormente mencionada se usan al menos los siguientes compuestos:

- Ácido 5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,
- Ácido (rac)-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3- carboxílico,
- Ácido (R)-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3- carboxílico,
- Ácido (S)-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3- carboxílico,

o cualquier mezcla de los mismos

y

- N-piperidinil-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida;
- (rac)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida;
- (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida;
- (S)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida;

o cualquier mezcla de los mismos

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

Por formulación farmacéutica se entiende especialmente cualquier forma adecuada para la aplicación a seres humanos y/o animales, preferiblemente seres humanos incluyendo lactantes, niños y adultos y puede producirse mediante procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica. La composición del medicamento puede variar dependiendo de la vía de administración.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden, 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 taponnes, 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.

Una formulación farmacéutica según la presente invención también puede 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 formulaciones pueden tomar cualquier forma conveniente,

ES 2 330 716 A1

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.

5 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.

10 Las formulaciones farmacéuticas 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.

Más específicamente, las formulaciones farmacéuticas comprenden:

20 (a) Un sistema oral accionado de actuación osmótica para la liberación del compuesto. Esto se refiere especialmente al sistema OROS-SYSTEM de Alza, un sistema en forma de un comprimido con un orificio de liberación, un núcleo osmótico que comprende el compuesto, una membrana semipermeable y una parte polimérica diseñada para proporcionar presión. Por tanto, una realización preferida de la invención se refiere a una formulación farmacéutica según la invención, en la que la formulación farmacéutica es un sistema oral accionado de actuación osmótica para la liberación del compuesto.

30 (b) Un implante parenteral. Esto es especialmente cualquier forma de implante no bioreabsorbible, que libera el compuesto lentamente a lo largo de un largo período de tiempo. Un ejemplo es el sistema DUROS SYSTEM de ALZA, descrito, por ejemplo, en el documento WO 00/54745, que consiste en un tubo inerte, una membrana semipermeable, un "motor osmótico", una palanca, un orificio de liberación, así como un depósito para almacenar el compuesto a liberarse (la mayoría de las veces en una dosis altamente concentrada). Se pueden ver ejemplos en el documento US 4,612,008, el documento US 4,765,989, el documento US 4,783,337, el documento US 5,264,446, el documento US 4,519,801, el documento US 4,612,008, el documento US 4,783,337 y el documento US 5,082,668. Otro ejemplo se basa en polímeros no bioreabsorbibles que se basan en copolímeros de etilen-viniloacetato usados, por ejemplo, para preservativos, como describen De Nijs *et al.* (documento US 4,957,119, documento US 5,088,505). Por tanto, una realización preferida de la invención se refiere a una formulación farmacéutica según la invención, en la que la formulación farmacéutica es un implante parenteral.

40 (c) Un comprimido multiporo. Son ejemplos los productos de Gacell, Andrx, Elan (los ejemplos incluyen Modas, Sodas). Se pueden encontrar ejemplos utilizables en el documento EP 122077 A2, el documento EP360562 B1, el documento EP 320 097A1 y el documento US 499276. Por tanto, una realización preferida de la invención se refiere a una formulación farmacéutica según la invención, en la que la formulación farmacéutica es un comprimido multiporo.

45 (d) Un comprimido de matriz de gel (Gel-Matrix-Tablet). Son ejemplos las formulaciones desarrolladas por Penwest Pharmaceuticals (por ejemplo TimeRX). Se pueden encontrar ejemplos utilizables en el documento US 5,330,761, el documento US 5,399,362, el documento US 5,472,711 y el documento US 5,455,046. Por tanto, una realización preferida de la invención se refiere a una formulación farmacéutica según la invención, en la que la formulación farmacéutica es un comprimido de matriz de gel.

50 (e) Un sistema de aplicación transdérmica. Estos son sistemas que, una vez colocados, usando opcionalmente potenciadores de la penetración, así como plastificantes - sobre la piel liberan el principio activo al cuerpo a través de la piel. Los ejemplos incluyen especialmente parches y se muestran en el documento DE 10033853, el documento US 5,411,740, el documento EP 767659, el documento AT185694E y el documento DE 69326848T2. Ejemplos adicionales incluyen parches según el documento EP 0 430 019 B1, el documento WO 98/36728 o el documento W096/19975. Por tanto, una realización preferida de la invención se refiere a una formulación farmacéutica según la invención, en la que la formulación farmacéutica es un sistema de aplicación transdérmica.

60 (f) Un sistema de depósito parenteral. Estos son especialmente sistemas de depósito en base a polímeros de degradación lenta o biodegradables. Los ejemplos incluyen polímeros poliláctidos o polímeros poliglicólidos o especialmente copolímeros poliláctido-poliglicólidos (PLGA). Ejemplos conocidos incluyen productos por Alkermes o Medisorb o Énantone y Trenantone de Takeda.

65 Esto incluye adicionalmente los geles inyectables, especialmente tales que se solidificarán *in situ* y liberarán el compuesto disuelto en el gel. Ejemplos incluyen los sistemas de Atrigel-Technology y otros de Atrix (documentos US5,278,201, US5,739,176, US6,143,314), mezclar polímeros PLGA y compuestos activos con un disolvente un disolvente farmacéuticamente aceptable, que se solidificará al entrar al cuerpo en forma de un implante, la tecnología SABER-Technology de DURECT, usando un sistema de 3 a 4 componentes con sacarosa acetato/isobutirato (SAIB),

ES 2 330 716 A1

un disolvente farmacéuticamente aceptable como, por ejemplo, etanol y uno o más aditivos así como el compuesto activo. Incluida también está la tecnología ALZAMER-Technology de ALZA, en la que se inyectan partículas estabilizadas en una disolución polimérica de PLGA. Puede encontrarse un ejemplo adicional en el documento EP729357. Por tanto, una realización preferida de la invención se refiere a una formulación farmacéutica según la invención, en la que la formulación farmacéutica es un sistema de depósito parenteral.

Todas las formulaciones farmacéuticas según la invención se prepararán paralelamente a los ejemplos bien conocidos en el mercado que se describieron anteriormente.

g) Otro aspecto son formulaciones farmacéuticas para administración por vía oral que usan agentes enmascaradores del sabor con un sabor natural. Ejemplos incluyen edulcorantes con sabor a vainilla, sabor a fresa, sabor a frambuesa, sabor a naranja, sabor a arándano, sabor a plátano, sabor a chocolate, sabor a limón etc. Estos son especialmente útiles ya que los compuestos tienen - en su mayoría - un sabor amargo. Por tanto, una realización preferida de la invención se refiere a una formulación farmacéutica según la invención, en la que la formulación farmacéutica es una formulación oral que usa agentes enmascaradores del sabor con un sabor natural.

h) Otro aspecto son formulaciones farmacéuticas para administración por vía oral en la forma de chicles. Por tanto, una realización preferida de la invención se refiere a una formulación farmacéutica según la invención, en la que la formulación farmacéutica es una formulación masticable, preferiblemente un chicle.

Otro aspecto de la invención es un medicamento que comprende una formulación farmacéutica que comprende compuestos según la fórmula general X, Xa o Xb, o compuestos según la fórmula general I, Ia, Ib, II, IIa o IIb o una combinación de los mismos.

Otro aspecto de la invención es el uso de formulaciones farmacéuticas que comprenden compuestos según la fórmula general X, Xa o Xb, o compuestos según la fórmula general I, Ia, Ib, II, IIa o IIb o una combinación 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 insulino dependiente), preferiblemente obesidad y diabetes.

Otro aspecto de la invención es el uso de formulaciones farmacéuticas que comprenden compuestos según la fórmula general X, Xa o Xb, o compuestos según la fórmula general I, Ia, Ib, II, IIa o IIb o una combinación de los mismos para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema inmunitario, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos reproductores.

Otro aspecto de la invención es el uso de formulaciones farmacéuticas que comprenden compuestos según la fórmula general X, Xa o Xb, o una combinación de los mismos con compuestos según la fórmula general I, Ia, Ib, II, IIa o IIb para la fabricación de un medicamento para la modulación de los receptores de cannabinoides, preferiblemente receptores de cannabinoides 1 (CB₁), para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema inmunitario, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos reproductores.

Otro aspecto de la invención es el uso de formulaciones farmacéuticas que comprenden compuestos según la fórmula general X, Xa o Xb, o compuestos según la fórmula general I, Ia, Ib, II, IIa o IIb o una combinación de los mismos para la fabricación 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, ataques de pánico, 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.

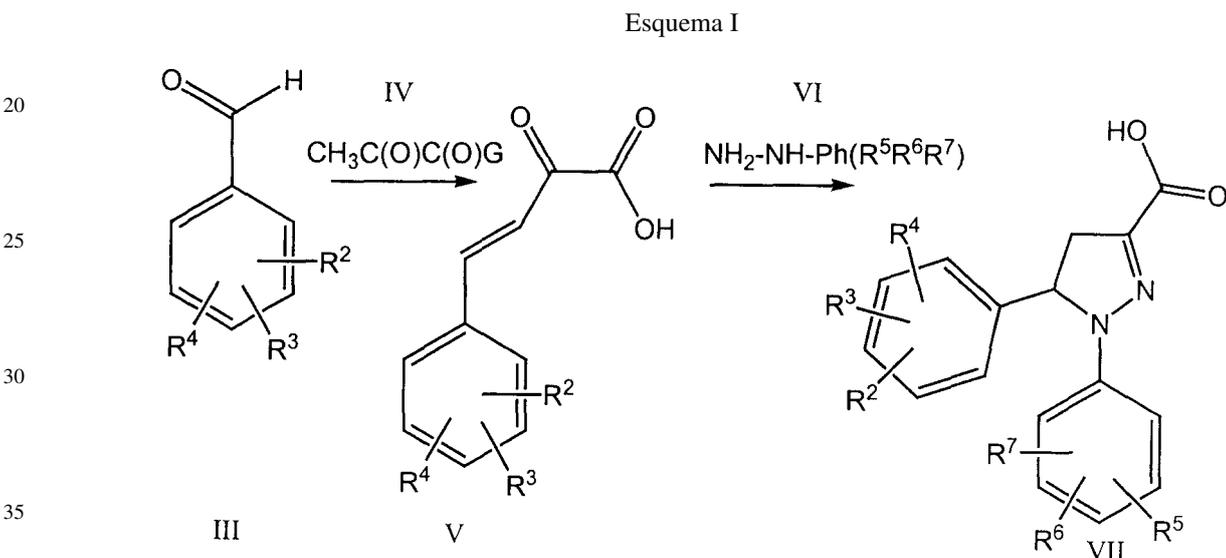
Otro aspecto de la invención es el uso de formulaciones farmacéuticas que comprenden compuestos según la fórmula general X, Xa o Xb, o compuestos según la fórmula general I, Ia, Ib, II, IIa o IIb o una combinación de los mismos para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento 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 o abuso de nicotina y/o tabaquismo.

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

Otro aspecto de la invención es el uso de formulaciones farmacéuticas que comprenden compuestos según la fórmula general X, Xa o Xb, o compuestos según la fórmula general I, Ia, Ib, II, IIa o IIb o una combinación de los mismos para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la psicosis.

Otro aspecto de la invención es el uso de formulaciones farmacéuticas que comprenden compuestos según la fórmula general X, Xa o Xb, o compuestos según la fórmula general I, Ia, Ib, II, IIa o IIb o una combinación de los mismos para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de ingestión de alimentos, en particular bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulín dependiente), preferiblemente obesidad.

El procedimiento para adquirir compuestos según la fórmula general I se ilustra en el esquema I a continuación:



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, tal como se describe, por ejemplo, en Synthetic communications, 26(11), 2229-33, (1996). La descripción respectiva se incorpora como referencia al presente documento y forma parte de la descripción. Dicha reacción se lleva a cabo preferiblemente en un medio de reacción prático tal como un alcohol alquilo C₁₋₄ o mezclas de estas.

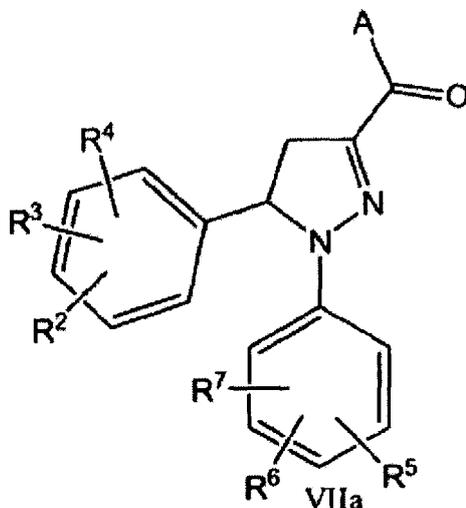
La temperatura de reacción, así como la duración de la reacción pueden variar en un amplio intervalo. Las temperaturas de reacción preferidas oscilan desde -10°C hasta el punto de ebullición del medio de reacción. Los tiempos de reacción adecuados pueden variar, por ejemplo, desde varios minutos hasta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

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

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 tetrahydrofurano o mezclas de al menos dos de estos compuestos mencionados anteriormente. Preferiblemente también, dicha reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido, donde el ácido puede ser orgánico, tal como ácido acético y/o inorgánico tal como ácido clorhídrico. Además, la reacción puede, además, llevarse a cabo en presencia de una base tal como piperidina, piperacina, 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.

La temperatura de la reacción excipientes farmacéuticamente aceptables 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.

El grupo carboxílico del compuesto de fórmula general (VII) puede activarse para reacciones adicionales por la introducción de un grupo saliente adecuado según métodos convencionales bien conocidos de los expertos en la técnica, lo que da un compuesto según la fórmula general (VIIa).



Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (VII) se transfieren a un cloruro de ácido, un anhídrido mixto, un éster alquílico C_{1-4} , un éster activado tal como éster p-nitrofenílico. Otros métodos bien conocidos para la activación de ácidos incluyen la activación con N,N-diciclohexilcarbodiimida o hexafluorofosfato de benzotriazol-N-oxotris (dimetilamino)fosfonio (BOP).

Si dicho compuesto activado de fórmula general (VIIa) 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 disolvente. Preferiblemente, también puede utilizarse un disolvente adicional. Los disolventes adecuados incluyen hidrocarburos tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono, éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahydrofurano o dimetoxietano. También pueden utilizarse mezclas de dos o más disolventes de una clase o dos o más disolventes de diferentes clases. La temperatura de reacción preferida oscila desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente y los tiempos de reacción desde varios minutos hasta varias horas.

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

A continuación, el compuesto activado puede hacerse reaccionar con un alcohol alquílico para dar compuestos según las fórmulas generales I o II siendo R^1 un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado.

Además, como la A representada en fórmula general VIIa representa un grupo saliente, mediante la reacción con un agente activante, siendo dicho compuesto opcionalmente aislado y/o opcionalmente purificado, y al menos un compuesto de fórmula general (VIIa) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general $R^{18}\text{H}$, en el que R^{18} representa un resto $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, en el que R^{19} y R^{20} tienen el significado descrito anteriormente para compuestos de fórmula general X, para dar un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general X, en el que R^{18} representa un resto $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$.

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.

Si los propios compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I ó II se obtienen 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 fraccionada con reactivos quirales. También es posible obtener estereoisómeros puros a través de la síntesis estereoselectiva, especialmente usando bases quirales como brucina, quinina, (-)-cinconidina, (+)-cinconina o R-(+)-1-feniletilamina.

En un procedimiento para la preparación de sales de compuesto de pirazolina sustituidos de fórmula general I o II y estereoisómeros de los mismos, al menos un compuesto de fórmula general I o II que tiene al menos un grupo básico se hace reaccionar con al menos un ácido inorgánico y/o orgánico, 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

ES 2 330 716 A1

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.

5 En un procedimiento para la preparación de sales de compuesto de pirazolina sustituidos de fórmula general I o II o estereoisómeros de los mismos, al menos un compuesto de fórmula general I o 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.

15 Los solvatos, preferiblemente hidratos, del compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I ó II, de los estereoisómeros correspondientes, de los N-óxidos correspondientes o de las sales correspondientes de los mismos pueden, además, obtenerse por procedimientos habituales usados por los expertos en la técnica.

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

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

25 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

30 Ejemplo 0 representa un compuesto según las fórmulas I o II.

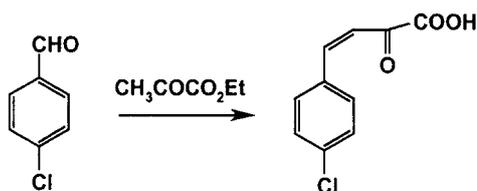
Ejemplo 0

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

a) *Ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenoico*

40

45



50

55

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-butenoico.

60

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-butenoico se trató después con una disolución de HCl 2N, se agitó durante algunos minutos y se separó ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenoico sólido mediante filtración y se secó para dar 12,7 g del producto deseado (70% del rendimiento teórico).

65

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

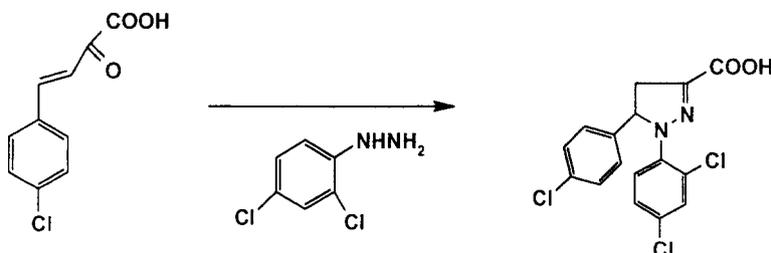
¹H RMN(CDCl₃, δ): 1 7,4 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,5 (d, J=16,1Hz, 1H), 7,6 (d, J=8,4Hz, 2H), 8,1(d, J=16,1Hz, 1H).

ES 2 330 716 A1

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

En una vía alternativa, en lugar de usar piruvato de etilo, se usó la sal $\text{CH}_3\text{-C(O)-C(O)-O}^- \text{Na}^+$ (piruvato de sodio), disuelta en agua etanólica.

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



Se mezclaron ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenoico obtenido según la etapa a) (12,6 g, 60 mmol), clorhidrato de 2,4-diclorofenilhidrazina (12,8 g, 60 mmol) y ácido acético glacial (200 mL) bajo 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 sobre 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.

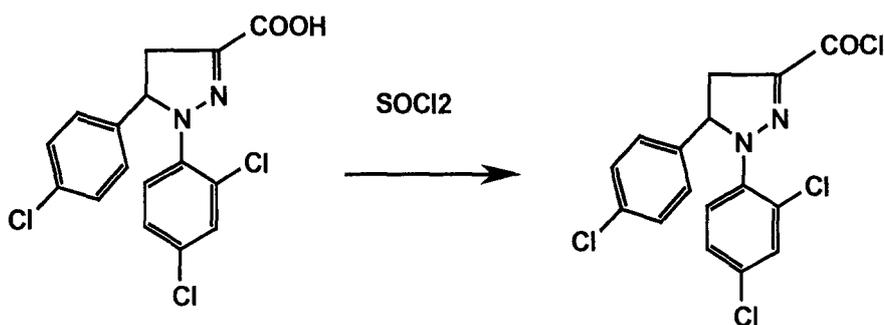
$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , δ): 3,3 (dd, 1H), 3,7 (dd, 1H), 5,9 (dd, 1H), 7,09-7,25 (m, 7H).

Los ejemplos 1 a 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



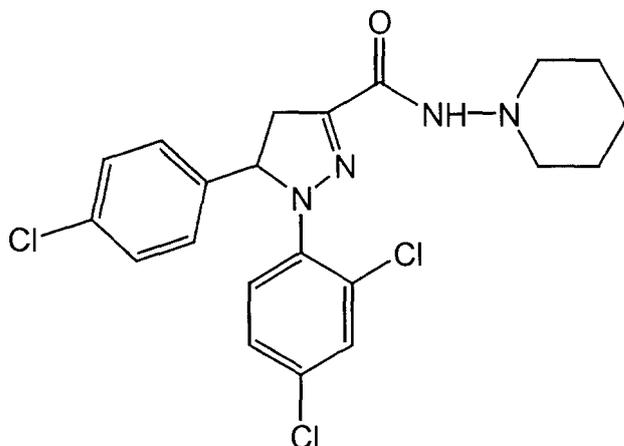
Se disolvió bajo atmósfera de nitrógeno ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico (2,5 g, 6,8 mmol) obtenido según el ejemplo 0 en 4 mL de cloruro de tionilo y se calentó hasta reflujo durante 2,5 horas. Se elimina el exceso de cloruro de tionilo de la mezcla de la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

Comenzando 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.

ES 2 330 716 A1

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



5

10

15

20

25

30

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°C.

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

35

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

40

Los compuestos según los siguientes ejemplos 2-6 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 en combinación con el ejemplo 0.

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

45

Punto de fusión: 134-138°C.

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

50

¹H RMN(CDCl₃, δ): 3,1 (dd, J=6,2 y 17,9Hz, 1H), 3,7 (dd, J=12,3 y 17,9Hz, 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).

Ejemplo 3

55

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.

60

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

65

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

ES 2 330 716 A1

Ejemplo 4

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

5 Este compuesto se obtuvo en forma de aceite.

IR (film, cm^{-1}): 2974, 1621, 1471, 1274, 1092, 820.

10 ^1H RMN (CDCl_3 , 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).

Ejemplo 5

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

15 Punto de fusión: 105-110°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 2934, 1622, 1470, 1446, 1266, 1010, 817.

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 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

25 *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.

30 IR (KBr, cm^{-1}): 1697, 1481, 1436, 1340, 1169, 1074, 853.

^1H RMN (CDCl_3 , 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).

Ejemplo 7

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

40 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 μmol) (según el ejemplo 0) en 7 mL de diclorometano. La disolución resultante se enfría sobre hielo hasta 0°C y se añade ácido m-cloroperbenzoico (0,204 g, 0,83 μmol) 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 con un punto de fusión de 115-120°C.

50 IR (KBr, cm^{-1}): 3202, 1678, 1654, 1474, 1309, 1107.

^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1.6 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 3.3 (dd, $J = 6.3$ Hz y 18.2 Hz, 1H), 3.7 (m, 3H), 5.8 (dd, $J = 6.3$ Hz y 12.5 Hz, 1H), 7.0-7.3 (m, 7H), 8.5 (s, 1H.)

Métodos farmacológicos

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

60 La determinación *in vitro* de la afinidad de los compuestos de pirazolina sustituidos de la invención por los receptores CB_1/CB_2 se lleva a cabo tal como se describió en la publicación de Ruth A. Ross, Heather C. Brockie *et al.*, "Agonist-inverse agonist characterization at CB_1 and CB_2 cannabinoid receptors of L-759633, L759656 y AM630", British Journal of Pharmacology, 126, 665-672, (1999), en la que se utilizan los receptores CB_1 y CB_2 humanos transfectados de Receptor Biology, Inc. El radioligando utilizado para ambos receptores es [^3H]-CP55940. Las partes
65 respectivas se incorporan como referencia al presente documento y forman parte de la presente descripción.

ES 2 330 716 A1

La afinidad de los compuestos de pirazolina sustituidos de la invención según la fórmula X por los receptores CB₁/CB₂ se determinó tal y como se ha descrito anteriormente. Algunos de los valores obtenidos se indican en la siguiente tabla I:

Compuesto según el ejemplo	Receptor CB1 Radioligando: [³ H]-CP55940.		Receptor CB2 Radioligando: [³ H]-CP55940.	
	% Inhibición 10 ⁻⁶ M	K _i (nM)	% Inhibición 10 ⁻⁶ M	K _i (nM)
1	93%	< 25	33%	> 1000
5	79%	111	54%	≈ 1000

Tal y como se puede observar a partir de los valores indicados en la Tabla 1, los compuestos de pirazolina de la invención según la fórmula X son particularmente adecuados para regular el receptor CB₁.

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

Modelo de tétada de ratón

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

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

Material y métodos

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

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

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

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

ES 2 330 716 A1

Analgesia en placa caliente

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

Los ratones se sitúan sobre una placa caliente (analgesímetro Harvard) a $55 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ hasta que muestran una sensación dolorosa, lamiéndose sus patas o saltando, y se registra el tiempo para que se produzcan estas sensaciones. Esta lectura se considera como el valor basal (B). El límite de tiempo máximo que se permite que los ratones permanezcan sobre la placa caliente en ausencia de cualquier respuesta dolorosa es de 40 segundos con el fin de evitar lesiones cutáneas. Este periodo se denomina tiempo límite (PC).

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

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

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

MPE = máximo efecto posible.

Determinación de la sedación y la ataxia

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

El sistema de puntuación elegido es

0: sin ataxia;

1: dudoso;

2: tranquilidad y silencio obvios;

3 ataxia pronunciada;

antes de, además de después del tratamiento.

El porcentaje de sedación se determina según la fórmula:

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

Hipotermia

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

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

Catalepsia

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

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

ES 2 330 716 A1

El sistema de puntuación elegido es:

Catalepsia durante:

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

El porcentaje de catalepsia se determina según la fórmula siguiente:

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

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

TABLA II

Compuesto según el ejemplo:	Dosis administrada:				Dosis administrada 5 mg/kg			
	5 mg/kg i.v.				i.v. antes de Win 55212-2 en una dosis de 1,25 mg/kg i.v.			
	Efecto agonista				Efecto antagonista			
	A	B	C	D	A	B	C	D
1	0	0	0	0	74	100	100	100
5	0	50	0	0	50	40	20	20

i.v. intravenoso

A: prueba de la placa caliente

B: hipotermia

C: catalepsia

D: sedación

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

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

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

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

65 Grupo I:

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

ES 2 330 716 A1

Grupo II:

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

Grupo III:

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

El ejemplo 1 (compuesto según la fórmula X) mostró un efecto marcado y prolongado en el peso corporal. El resultado se puede observar en la figura 1.

IV. Pruebas *in vivo* para la regulación de triglicéridos en plasma sanguíneo

Los compuestos según las fórmulas I o II (concretamente el ejemplo 0) son inhibidores de niveles elevados de triglicéridos en sangre. Este efecto se ha demostrado en ratones obesos alimentados con una dieta con un alto contenido en grasas. En los siguientes párrafos se describe el método y los resultados obtenidos en este estudio.

El estudio se realizó utilizando ratones machos de seis semanas de vida B6 Lep ob/ob, obtenidos de Charles River (Francia). Los ratones se dividieron en 3 grupos: I (control), II (vehículo), III (ejemplo 0).

Grupos I:

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

Grupo II:

Los animales de los grupos II y III fueron alimentados con una Dieta con alto contenido en grasas (D-12492, Research Diets, NJ, Estados Unidos), en ambos casos durante 7 semanas (Referencias 1 y 2).

Grupo III:

Los animales del grupo III fueron alimentados con una Dieta con alto contenido en grasas (D-12492, Research Diets, NJ, Estados Unidos), en ambos casos durante 7 semanas (Referencias 1 y 2).

Al final del periodo de alimentación de 7 semanas, se inició el periodo de tratamiento (14 días): los ratones del Grupo II recibieron el vehículo (10 ml/kg/día, po, de la solución acuosa de goma acacia, 5% p/v). Al Grupo III se les administró 30 mg/kg/día, po, del compuesto de la invención ácido 5-(4-clorofenilo)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxílico según el Ejemplo 0. El Grupo I no recibió ningún tratamiento. Los tres grupos de ratones tuvieron la misma dieta que en el periodo anterior.

Al final del periodo de tratamiento de 14 días, se determinaron los niveles de triglicéridos en sangre de los animales.

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

ES 2 330 716 A1

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Grupo	Dieta	Tratamiento	Triglicéridos, niveles en toda la sangre	Niveles relativos
I	Estándar	Ninguno	61	100%
II	Grasas elevadas	Vehículo 10 ml/kg/día po	122,4 (*)	200,6%
III	Grasas elevadas	Ejemplo 0 30 mg/kg/día po	67,5 (N.S.)	110,6%

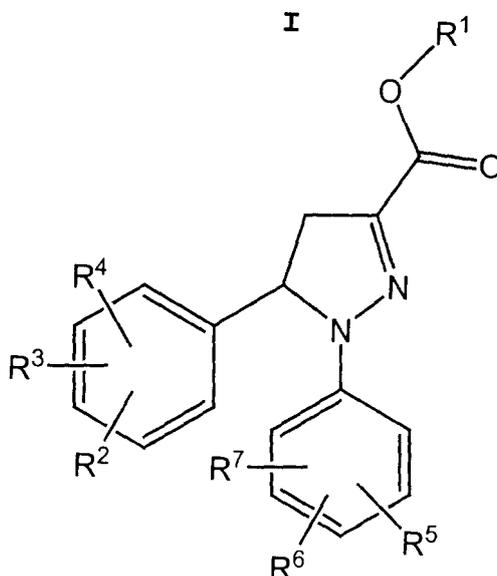
(*) $p < 0,05$, Anova seguido de test t de Bonferroni, comparado con el grupo I.

NS: Sin diferencia significativa, comparado con el grupo I

Los resultados mostraron que los ratones del Grupo II que recibieron una dieta con un alto contenido en grasas tenían unos niveles de triglicéridos en sangre significativamente más elevados que el Grupo de control I. Sin embargo, la administración del compuesto según el Ejemplo 0 (Grupo III) mejoró los niveles de triglicéridos en sangre, los cuales no eran diferentes de los niveles del Grupo I que recibió una dieta estándar.

REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I,



en el que

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

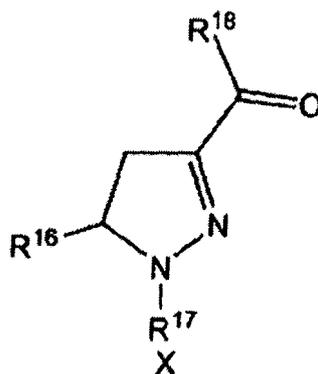
35 R^2 , R^3 y R^4 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R^8$, SH , SR^8 , SOR^8 , SO_2R^8 , NH_2 , NHR^8 , NR^8R^9 , $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR^8$ o $-(C=O)-NR^8R^9$ en los que R^8 y R^9 para cada sustituyente representa independientemente alquilo C_{1-6} lineal o ramificado,

40 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} para cada sustituyente representa independientemente alquilo C_{1-6} lineal o ramificado;

45 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} para cada sustituyente representa independientemente alquilo C_{1-6} lineal o ramificado;

50 opcionalmente en forma de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier razón de mezcla, o un N-óxido correspondiente de los mismos, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, o

al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general X,



ES 2 330 716 A1

en el que

R¹⁶ representa un grupo fenilo al menos monosustituido,

5 R¹⁷ representa un grupo fenilo al menos monosustituido,

R¹⁸ representa un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un resto -NR¹⁹R²⁰,

R¹⁹ y R²⁰, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido y/o unido mediante un grupo alquileo lineal o ramificado, un resto -SO₂-R²¹, o un resto -NR²²R²³, con la condición de que R¹⁹ y R²⁰ no representen idénticamente hidrógeno,

R²¹ representa un grupo alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico y/o unido mediante un grupo alquileo lineal o ramificado,

R²² y R²³, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido y/o unido mediante un grupo alquileo lineal o ramificado,

con la condición:

que R¹⁹ y R²⁰ no representen ambos un átomo de hidrógeno, y

que si uno de los residuos R¹⁹ y R²⁰ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, que está opcionalmente al menos monosustituido con un grupo alcoxilo, un grupo alcoxialcoxilo, un átomo de halógeno o un grupo fenilo, el otro de estos residuos R⁴ y R⁵ no representa un grupo piridil-2-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 5, un grupo piridil-5-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 2, un grupo pirimidil-5-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 2, un grupo piridaz-3-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 6, un grupo pirazin-5-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 2, un grupo tien-2-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 5, un grupo tien-2-ilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 4, un grupo bencilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 4 del anillo, un grupo fenetilo, que está opcionalmente monosustituido en la posición 4 del anillo, un grupo fenilo opcionalmente mono, di o trisustituido, un grupo fenilo disustituido, en los que dos sustituyentes forman juntos una cadena -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O- o -CH₂CH₂O-, que está opcionalmente sustituida con uno o más átomos de halógeno o uno o dos grupos metilo, un resto -NH-fenilo, en los que el grupo fenilo puede estar monosustituido en la posición 4, y

que si uno de los residuos R¹⁹ y R²⁰ representa un grupo alquinilo, el otro de estos residuos R¹⁹ y R²⁰ no representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido en la posición 4, y

que si uno de los residuos R¹⁹ y R²⁰ representa un átomo de hidrógeno o un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido, el otro de estos residuos R¹⁹ y R²⁰ no representa un grupo tiazol no sustituido o sustituido, o un grupo [1,3,4]tiadiazol no sustituido o sustituido,

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

o que comprenden al menos uno de cada uno de los compuestos según la fórmula general I y según la fórmula general X,

ES 2 330 716 A1

caracterizado porque la formulación farmacéutica está en la forma seleccionada de:

- Un sistema oral accionado de actuación osmótica para la liberación del compuesto
- Un implante parenteral
- Un comprimido multiporo
- Un comprimido de matriz de gel (Gel-Matrix-Tablet)
- Un sistema de aplicación transdérmica
- Un sistema de depósito parenteral
- Una formulación oral que usa agentes enmascaradores del sabor con un sabor natural o
- Una formulación masticable, preferiblemente un chicle.

2. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el compuesto de pirazolina sustituido es un compuesto de fórmula general X.

3. Formulación farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el compuesto de pirazolina sustituido según la fórmula general X está representada por una estructura en la que

R¹⁶ representa un anillo de fenilo, que está monosustituido con un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, en su posición 4,

R¹⁷ representa un anillo de fenilo, que está disustituido con dos átomos de halógeno, preferiblemente átomos de cloro, en sus posiciones 2 y 4,

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

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

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

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

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

4. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en la que dicho compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general X se selecciona del grupo que consiste en:

- N-piperidinil-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-dicloro fenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida,
- (rac)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida,
- (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida,
- (S)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida,
- [1,2,4]-triazol-4-il-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenilo)-1-(2,4-dicloro-fenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,
- (4-metil-piperazin-1-il)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-dicloro-fenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,
- dietilamida del ácido 5-(4-Cloro-fenilo)-1-(2,4-dicloro-fenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

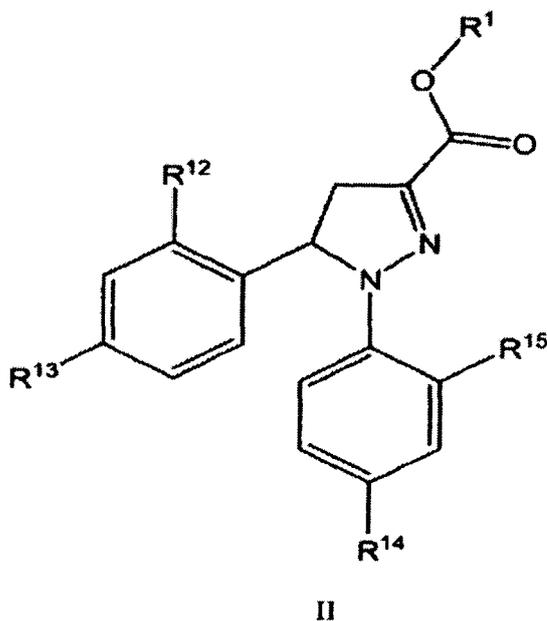
ES 2 330 716 A1

- [5-(4-Cloro-fenilo)-1-(2,4-dicloro-fenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona,
 - N-[5-(4-Cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carbonilo]-4-metilfenilsulfonamida,
- 5 opcionalmente en la forma de un N-óxido correspondiente, una sal correspondiente o un solvato correspondiente.

5. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el compuesto de pirazolina sustituido es un compuesto de fórmula general I.

6. Formulación farmacéutica según la reivindicación 5, en la que el compuesto de pirazolina sustituido según la fórmula general I está representada por un compuesto de fórmula general II

un compuesto de fórmula general 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 sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier razón de mezcla, o un N-óxido correspondiente de los mismos, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

7. Formulación farmacéutica según la reivindicación 5 ó 6, en la que dicho compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I o II se selecciona del grupo que consiste en:

- Ácido 5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

ES 2 330 716 A1

- Ácido (rac)-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3- carboxílico,
- Ácido (R)-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3- carboxílico,
- Ácido (S)-5-(4-cloro-fenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3- carboxílico,

o cualquier mezcla de los mismos

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

8. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la formulación farmacéutica es un sistema oral accionado de actuación osmótica para la liberación del compuesto.

9. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la formulación farmacéutica es un implante parenteral.

10. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la formulación farmacéutica es un comprimido multiporo.

11. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la formulación farmacéutica es un comprimido de matriz de gel.

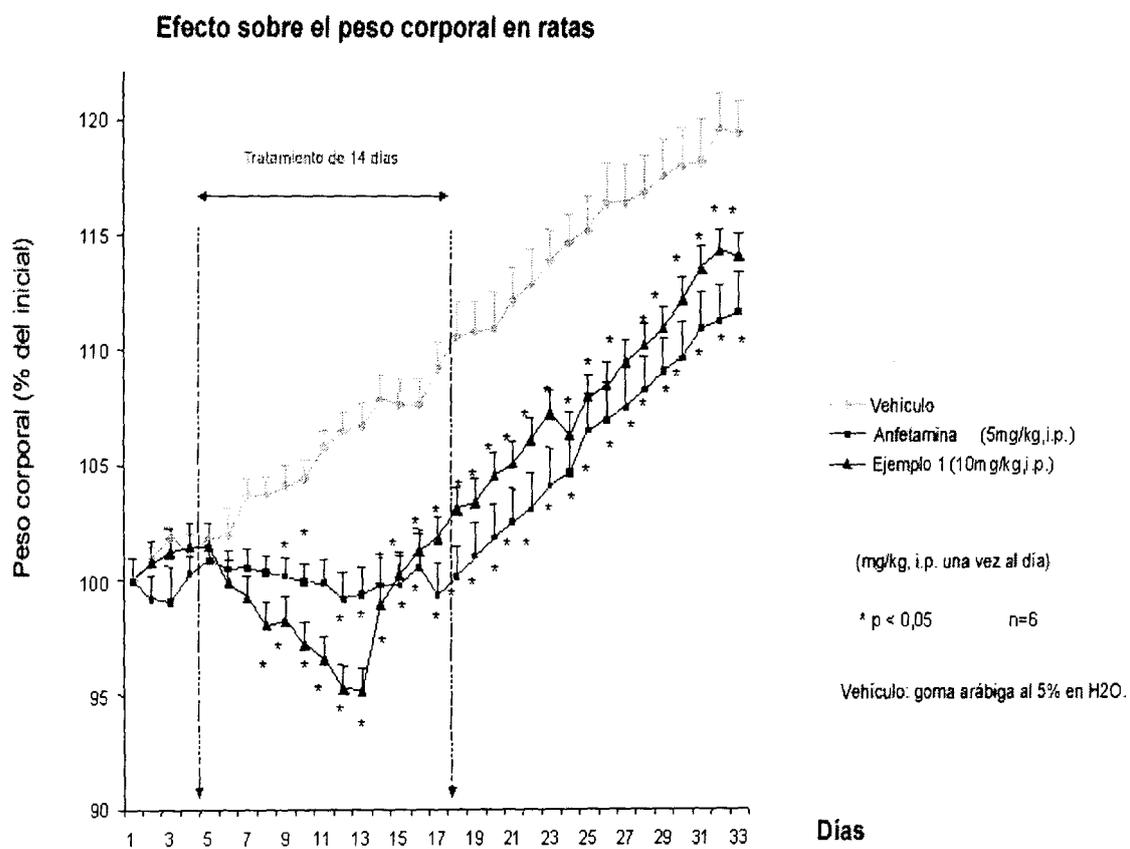
12. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la formulación farmacéutica es un sistema de aplicación transdérmica.

13. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la formulación farmacéutica es un sistema de depósito parenteral.

14. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la formulación farmacéutica es una formulación oral que usa agentes enmascaradores del sabor con un sabor natural.

15. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la formulación farmacéutica es una formulación masticable, preferiblemente un chicle.

Figura 1





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 330 716

② N° de solicitud: 200850005

③ Fecha de presentación de la solicitud: 15.07.2006

④ Fecha de prioridad: 15.07.2005
15.07.2005

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	EP 1083171 A1 (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 14.03.2001, párrafos [0009],[0013]; ejemplo 5.	1-15
Y	US 4612008 A (WONG et al.) 16.09.1986, columna 18, línea 15 - columna 19, línea 51.	1-15
Y	US 5340849 A (DUNN et al.) 23.08.1994, columna 6, línea 58 - columna 7, línea 16.	1-15
Y	EP 581676 A1 (EDWARD MENDELL CO., INC.) 02.02.1994, página 7, líneas 22-37.	1-15
Y	EP 360562 A1 (EDWARD MENDELL CO., INC.) 28.03.1990, página 6, líneas 61-65.	1-15
P,X	WO 2005077909 A1 (LABORATORIOS DR. ESTEVE, S.A.) 25.08.2005, página 1, línea 1 - página 3, línea 14; página 33, línea 1 - página 36, línea 12; ejemplos; reivindicaciones 38,39.	1-15

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

27.11.2009

Examinador

N. Vera Gutiérrez

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)