

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 058**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/06** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

**A61P 25/30** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05707485 .8**

96 Fecha de presentación: **16.02.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1626963**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.02.2006**

54 Título: **Compuestos de pirazolina sustituida, su preparación y uso como medicamentos**

30 Prioridad:

**17.02.2004 ES 200400378**

**19.03.2004 US 804534**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**04.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**04.12.2012**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)  
AV. MARE DE DÉU DE MONTSERRAT, 221  
08041 BARCELONA, ES**

72 Inventor/es:

**CUBERES ALTISEN, ROSA;  
FRIGOLA CONSTANSA, JORDI y  
GUTIÉRREZ SILVA, BONIFACIO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 392 058 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazolina sustituida, su preparación y uso como medicamentos.

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

Los cannabinoides son compuestos, que derivan de la planta cannabis sativa que se conoce comúnmente como marihuana. El compuesto químico más activo de los cannabinoides naturales es tetrahidrocanabinol (THC), en particular  $\Delta^9$ -THC.

Estos cannabinoides naturales así como sus análogos sintéticos promueven sus efectos fisiológicos por medio de la unión a receptores acoplados con G específicos, los llamados receptores cannabinoides.

En la actualidad, se han identificado y clonado dos tipos distintos de receptores que se unen tanto a los cannabinoides naturales como sintéticos. Estos receptores, que se denominan  $CB_1$  y  $CB_2$  están involucrados en una variedad de procesos fisiológicos o fisiopatológicos en los seres humanos y animales, por ejemplo procesos relacionados con el sistema nervioso central, sistema inmunitario, sistema cardiovascular, sistema endocrino, sistema respiratorio, el tracto gastrointestinal o a la reproducción, 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, in Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology y Neurophysiology, 459, Murphy L. y Barthe A. Eds., CRC Press, 1992.

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

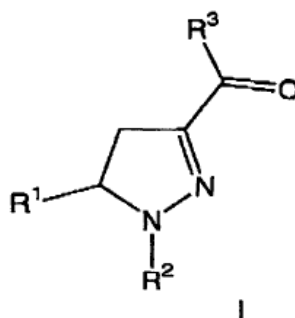
En particular, el receptor CB está involucrado en muchos trastornos diferentes relacionados con la ingesta de alimentos tales como bulimia u obesidad, que incluyen la obesidad asociada con la diabetes tipo II (diabetes no dependiente de insulina) y en consecuencia, los compuestos adecuados para regular este receptor se pueden usar en la profilaxis y/o el tratamiento de estos trastornos.

En consecuencia, fue un objeto de la presente invención proporcionar nuevos compuestos para usar como sustancias activas en los medicamentos. En particular, estas sustancias activas deben ser adecuadas para la modulación de los receptores cannabinoides, más particularmente para la modulación de los receptores cannabinoides 1 ( $CB_1$ ).

Dicho objetivo se obtuvo mediante la provisión de los compuestos de pirazolina sustituida de fórmula general I que se proporcionan a continuación, sus estereoisómeros, correspondientes sales y correspondientes solvatos de estos.

Se ha hallado que estos compuestos tienen una alta afinidad por los receptores cannabinoides, en particular por el receptor  $CB_1$ , y que ellos actúan como moduladores por ejemplo antagonistas, agonistas inversos o agonistas en estos receptores. En consecuencia son adecuados para la profilaxis y/o tratamiento de varios trastornos relacionados con el sistema nervioso central, el sistema inmunitario, el sistema cardiovascular, el sistema endocrino, el sistema respiratorio, el tracto gastrointestinal o reproducción en los seres humanos y/o animales, preferentemente seres humanos que incluyen lactantes, niños y adultos.

En consecuencia, en uno de sus aspectos la presente invención se refiere a los compuestos de pirazolina sustituida de fórmula general I,



40 en la que

$R^1$  representa un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido,

$R^2$  representa un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido,

R<sup>3</sup> representa un resto -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, opcionalmente al menos que contiene un heteroátomo como miembro del anillo, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido, o un opcionalmente al menos un grupo fenilo mono-sustituido, naftilo, tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[1,2,5]-tiodiazolilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[b]furanilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, triazolilo o pirazolilo, que se puede condensar con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido y/o unido por medio de un grupo alquileo lineal o ramificado, un resto -SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, o un resto -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

R<sup>6</sup> representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, opcionalmente al menos que contiene un heteroátomo como miembro del anillo que puede ser condensado con un sistema anular mono o policíclico, o un opcionalmente al menos un grupo mono-sustituido fenilo, naftilo, tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[1,2,5]-tiodiazolilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[b]furanilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, triazolilo o pirazolilo, que puede ser condensado con a sistema anular mono o policíclico y/o unido por medio de un grupo alquileo lineal o ramificado,

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, opcionalmente al menos que contiene un heteroátomo como miembro del anillo, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido, o un opcionalmente al menos grupo mono-sustituido fenilo, naftilo, tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[1,2,5]-tiodiazolilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[b]furanilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, triazolilo o pirazolilo, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido y/o unido por medio de un grupo alquileo lineal o ramificado,

opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este, por lo cual se aplican las siguientes condiciones (avisos legales) para los compuestos de pirazolina de fórmula general I dados anteriormente:

que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> no representan ambos un átomo de hidrógeno, y

que si uno de los residuos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, que está opcionalmente al menos mono-sustituido con un grupo alcoxi, un átomo de halógeno o un grupo fenilo, el otro de los residuos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> no representan un grupo pirid-2-ilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 5, un grupo pirid-5-ilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 2, un grupo pirimid-5-ilo, que está opcionalmente mono-sustituido en las posiciones 2, un grupo pirazin-5-ilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 2, un grupo tien-2-ilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 5, un grupo tien-2-ilo, que está opcionalmente al menos mono-sustituido en la posición 4, un grupo bencilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 4 del anillo, un grupo fenetilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 4 del anillo, un grupo fenilo opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, un grupo fenilo di-sustituido, en el que los dos sustituyentes juntos forman una cadena -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o uno o dos grupos metilo, un resto -NH-fenilo, en el que el grupo fenilo puede estar mono-sustituido en la posición 4, y

que si uno de los residuos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representa un grupo alquinilo, el otro de los residuos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> no representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido en la posición 4.

El documento WO2002/80909 desvela derivados de pirazolina que se pueden usar para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades celulares proliferativas, en particular para el tratamiento del cáncer.

El documento WO 88/6583 proporciona compuestos de pirazolina que se pueden usar como ingrediente activo en composiciones agrícolas.

El documento JP 21176605 describe derivados de pirazolina que son útiles para controlar las termitas.

Simposio ACS Serie 2002, 800 (Synthesis and Chemistry of Agrochemicals VI), páginas 144 a 155, describe insecticidas tipo pirazolina N-sustituida.

Simposio ACS Serie 1992, 504 (Synthesis and Chemistry of Agrochemicals III), páginas 313 a 326, proporciona compuestos de pirazolina que son útiles como insecticidas.

Journal of Organic Chemistry 1957, 22, páginas 1565 a 1567, entre otros describe la síntesis de N,1,5-trifenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida.

El documento WO 92/4321 desvela compuestos de pirazolina que se pueden usar para controlar artrópodos.

5 Un sistema anular mono- o policíclico de acuerdo con la presente invención significa un sistema anular hidrocarbonado mono o policíclico que puede ser saturado, insaturado o aromático. Si el sistema anular es policíclico, cada uno de sus diferentes anillos puede mostrar un grado diferente de maduración, es decir, puede estar saturado, insaturado o aromático. Opcionalmente cada uno de los anillos del sistema anular mono o policíclico puede contener uno o más, por ejemplo 1, 2 o 3, heteroátomos como miembros anulares, que pueden ser idénticos o diferentes y que se pueden seleccionar preferentemente del grupo que consiste en N, O, S y P, más  
10 preferentemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. Preferentemente el sistema anular policíclico puede comprender dos anillos que están condensados. Los anillos del sistema anular mono o policíclico son preferentemente de 5 o 6 miembros.

15 El término "condensado" de acuerdo con la presente invención significa que un anillo o sistema anular se une a otro anillo o sistema anular, por lo cual los términos "en forma anular" o "anillado" también son usados por los expertos en la técnica para designar esta clase de unión.

Si uno o más de los residuos  $R^3$ - $R^8$  representan o comprenden un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos que contiene un heteroátomo como miembro del anillo, que está sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, a menos que se defina de otro modo, cada uno de los sustituyentes se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alcoxi  $C_{1-6}$  ramificado o no ramificado, alquilo  $C_{1-6}$  ramificado o no ramificado, perfluoroalcoxi  $C_{1-4}$  ramificado o no ramificado, perfluoroalquilo  $C_{1-4}$  ramificado o no ramificado, oxo, amino, carboxi, amido, ciano, nitro,  $-SO_2NH_2$ ,  $-CO$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-SO$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-SO_2$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-NH-SO_2$ -alquilo  $C_{1-4}$ , en las que el alquilo  $C_{1-4}$  en cada caso puede ser ramificado o no ramificado, y un grupo fenilo, más preferentemente se puede seleccionar del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi, etoxi, oxo,  $CF_3$  y fenilo.

25 Si uno o más de los residuos  $R^3$ - $R^8$  representa o comprende un grupo cicloalifático, que contiene uno o más heteroátomos como miembros anulares, a menos que se defina de otro modo, cada uno de estos heteroátomos se pueden seleccionar preferentemente del grupo que consiste en N, O y S. Preferentemente un grupo cicloalifático puede contener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S como miembros anulares.

30 Los grupos cicloalifáticos adecuados saturados o insaturados, opcionalmente al menos que contienen un heteroátomo como miembro del anillo, opcionalmente al menos mono-sustituidos preferentemente se pueden seleccionar del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homo-piperazinilo y morfolinilo.

35 Si uno o más de los residuos  $R^3$ - $R^8$  comprende un sistema anular mono o policíclico, que está sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, a menos que se defina de otro modo, cada uno de los sustituyentes se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alcoxi  $C_{1-6}$  ramificado o no ramificado, alquilo  $C_{1-6}$  ramificado o no ramificado, perfluoroalcoxi  $C_{1-4}$  ramificado o no ramificado, perfluoroalquilo  $C_{1-4}$  ramificado o no ramificado, amino, carboxi, oxo, amido, ciano, nitro,  $-SO_2NH_2$ ,  $-CO$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-SO$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-SO_2$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-NH-SO_2$ -alquilo  $C_{1-4}$ , en las que el alquilo  $C_{1-4}$  puede estar en cada caso ramificado o no ramificado, y un grupo fenilo, más preferentemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi, etoxi,  $CF_3$ , oxo y un grupo fenilo.

45 Si uno o más de los residuos  $R^1$ - $R^8$  representa o comprende un grupo arilo, que incluye un grupo fenilo, que está sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, a menos que se defina de otro modo, cada uno de los sustituyentes se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en a átomo de halógeno (por ejemplo F, Cl, Br, I), un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo  $-CO$ -alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxi, un grupo  $-CO$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ , un resto  $-CO-NR^A R^B$ , un resto  $-CO-NH-NR^C R^D$ , un  $-SH$ , un grupo  $-S$ -alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo  $-SO$ -alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo  $-SO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilen  $-C_{1-6}$ - $S$ -alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilen  $-C_{1-6}$ - $SO$ -alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alquilen  $-C_{1-6}$ - $SO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , un resto  $-NH_2$ , un resto  $-NHR'$  o un resto  $NR'R''$ , en el que  $R'$  y  $R''$  independientemente representan un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con uno o más grupos hidroxilo y un grupo alquilen- $C_{1-6}$ - $NR^E R^F$ , por el cual  $R^A$ ,  $R^B$ , idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o  $R^A$  y  $R^B$  juntos con el átomo de nitrógeno del puente forma un sistema anular saturado, mono- o bicíclico, heterocíclico de 3-10 miembros, que puede ser al  
50 menos mono-sustituido con uno o más, grupos alquilo  $C_{1-6}$  idénticos o diferentes y/o que pueden contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre como un miembro del anillo,

$R^C$ ,  $R^D$ , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo  $-CO$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ .

6, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo alquilen C<sub>1-6</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, grupo alquilen C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup> junto con el átomo de nitrógeno del puente forma un sistema anular saturado, mono- o bicíclico, heterocíclico de 3-10 miembros, que puede ser al menos mono-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -CO-O- alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -CO-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -CS-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo oxo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo alquilen C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo -CO-NH<sub>2</sub> y/o que pueden contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre como un miembro del anillo, y

en el que R<sup>E</sup>, R<sup>F</sup>, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o R<sup>E</sup> y R<sup>F</sup> junto con el átomo de nitrógeno del puente forma un sistema anular saturado, mono- o bicíclico, heterocíclico de 3-10 miembros, que puede estar al menos mono-sustituido con uno o más, grupos alquilo C<sub>1-6</sub> idénticos o diferentes y/o que pueden contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre como un miembro del anillo.

Si uno o más de los residuos R<sup>3</sup>-R<sup>8</sup> representa o comprende un grupo heteroarilo, que está sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, a menos que se defina de otro modo, cada uno de los sustituyentes se puede seleccionar de modo independiente del grupo que consiste en un átomo de halógeno (por ejemplo F, Cl, Br, I), un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, un resto -CO-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>-, un resto -CO-NHNR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>-, un grupo -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -SO-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilen-C<sub>1-6</sub>-S-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilen -C<sub>1-6</sub>-SO-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilen C<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos hidroxilo y un grupo alquilen-C<sub>1-6</sub>-NR<sup>E</sup>R<sup>F</sup>, por lo que R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup>, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> junto con el átomo de nitrógeno del puente forman un sistema anular saturado, mono- o bicíclico, heterocíclico de 3-10 miembros, que puede estar al menos mono-sustituido con uno o más, grupos alquilo C<sub>1-6</sub> idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre como un miembro del anillo, R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo alquilen C<sub>1-6</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, grupo alquilen-C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup> junto con el átomo de nitrógeno del puente forman un sistema anular saturado, mono- o bicíclico, heterocíclico de 3-10 miembros, que puede estar al menos mono-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -CO-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -CS-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo oxo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo alquilen-C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo -CO-NH<sub>2</sub> y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre como un miembro del anillo, y

en el que R<sup>E</sup>, R<sup>F</sup>, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o R<sup>E</sup> y R<sup>F</sup> junto con el átomo de nitrógeno del puente forman un sistema anular saturado, mono o bicíclico, heterocíclico de 3-10 miembros, que puede estar al menos mono-sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre como un miembro del anillo,

Los heteroátomos, que están presentes como miembros anulares en radical heteroarilo, a menos que se defina de otro modo, se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferentemente un radical heteroarilo puede comprender 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S como miembros anulares.

Si uno o más de los residuos R<sup>4</sup>-R<sup>8</sup> representa o comprende un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado tal como un grupo alquilo, que está sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, a menos que se defina de otro modo, cada uno de los sustituyentes se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alcoxi C<sub>1-4</sub> ramificado o no ramificado, perfluoroalcoxi C<sub>1-4</sub> ramificado o no ramificado, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub> ramificado o no ramificado, amino, carboxi, amido, ciano, nitro, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO -CO-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, en las que el alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar en cada caso ramificado o no ramificado, y un grupo fenilo, más preferentemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, F, Cl, Br, metoxi, etoxi, CF<sub>3</sub> y un grupo fenilo.

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

Si cualquiera de los residuos R<sup>4</sup>-R<sup>8</sup> representa o comprende un grupo alquilen-R lineal o ramificado, dicho grupo alquilen se puede seleccionar preferentemente del grupo que consiste en -metilen-(CH<sub>2</sub>)-, -(CH etilen-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, n-propilen-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)- o isopropilen-(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-.

Se prefiere los compuestos de pirazolina sustituida de fórmula general I dada anteriormente, en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido,

R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido,

R<sup>3</sup> representa un resto -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

5 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, opcionalmente al menos que contiene un heteroátomo como miembro del anillo, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido, o un opcionalmente al menos un grupo mono-sustituido fenilo, naftilo, tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo,  
10 imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[1,2,5]-tiodiazolilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[b]furanilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, triazolilo o pirazolilo, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido y/o unido por medio de un grupo alquileo lineal o ramificado, un resto -SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, o un resto -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

15 R<sup>6</sup> representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, opcionalmente al menos que contiene un heteroátomo como miembro del anillo, que puede ser condensado con un sistema anular mono o policíclico, o un opcionalmente al menos el grupo mono-sustituido fenilo, naftilo, tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[1,2,5]-tiodiazolilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[b]furanilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, triazolilo o pirazolilo, que puede ser condensado con un sistema anular  
20 mono o policíclico y/o unido por medio de un grupo alquileo lineal o ramificado,

25 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, opcionalmente al menos que contiene un heteroátomo como miembro del anillo, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido, o un grupo opcionalmente al menos mono-sustituido fenilo, naftilo, tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[1,2,5]-tiodiazolilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[b]furanilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, triazolilo o pirazolilo, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido y/o unido por medio de un grupo alquileo lineal o ramificado,

30 opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este, por la cual se aplican preferentemente las siguientes condiciones (renuncias):

35 que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> no representan ambos un átomo de hidrógeno, y que si uno de los residuos R<sup>4</sup>R y R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, el otro de los residuos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> no representan un grupo piridilo sustituido o no sustituido, un grupo pirimidilo sustituido o no sustituido, un grupo pirazinilo sustituido o no sustituido, un grupo tienilo sustituido o no sustituido, un grupo bencilo sustituido o no sustituido, un grupo fenetilo sustituido o no sustituido, un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo fenilo sustituido o no sustituido, que se condensa (unido: I) a al menos uno, opcionalmente anillo sustituido o sistema anular o un resto -NH-fenilo, en el que el grupo fenilo puede ser al menos mono-sustituido. También se prefieren compuestos de pirazolina sustituida de fórmula general I dados anteriormente, en el que R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, a átomo de halógeno, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, OH, NO<sub>2</sub>, -(C=O)-R', SH, SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NH<sub>2</sub>, NHR', NR'R'', -(C=O)-NH<sub>2</sub>, -(C=O)-NHR' y -(C=O)-NR'R'', por el cual R' y R'' para cada sustituyente independientemente representan alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, preferentemente R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF<sub>3</sub>, más preferentemente R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo, que está sustituido con un átomo de cloro en la posición 4, y R<sup>2</sup>-R<sup>8</sup> tienen el significado dado anteriormente,  
40 que está sustituido con un átomo de cloro en la posición 4, y R<sup>2</sup>-R<sup>8</sup> tienen el significado dado anteriormente, opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en una relación de mezcla, o un correspondiente N-óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este.

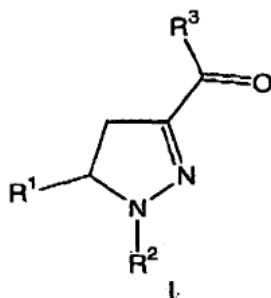
55 También se prefieren los compuestos de pirazolina sustituida de fórmula general I dados anteriormente, en el que R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, OH, NO<sub>2</sub>, -(C=O)-R', SH, SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NH<sub>2</sub>, NHR',

$\text{NR}^i\text{R}^j$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}_2$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NHR}^i$  y  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^i\text{R}^j$  en las que  $\text{R}^i$  y  $\text{R}^j$  para cada sustituyente independientemente representan alquilo  $\text{C}_{1-6}$  lineal o ramificado, preferentemente  $\text{R}^2$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y  $\text{CF}_3$ , más preferentemente  $\text{R}^2$  es un grupo fenilo, que está di-sustituido con dos átomos de cloros en la posición 2 y 4, y  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^3$ - $\text{R}^8$  tienen el significado dado anteriormente, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este. Además, se prefieren los compuestos de pirazolina sustituida de fórmula general I dados anteriormente, en la que  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$ , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático  $\text{C}_{1-6}$  no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático  $\text{C}_{3-8}$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, opcionalmente al menos que contiene un heteroátomo como miembro del anillo, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos un sistema anular mono o policíclico mono-sustituido, o un grupo opcionalmente al menos mono-sustituido fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo o pirazolilo, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido y/o unido por medio de un grupo metileno ( $-\text{CH}_2-$ ) o etileno ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), un resto  $-\text{SO}_2-\text{R}^6$ , o un resto  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ , preferentemente uno de los residuos  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  representa un átomo de hidrógeno y el otro de los residuos  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  representa un grupo cicloalifático  $\text{C}_{3-8}$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, opcionalmente al menos que contiene un heteroátomo como miembro del anillo, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido, o un grupo opcionalmente al menos mono-sustituido fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, o pirazolilo, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido un resto  $-\text{SO}_2-\text{R}^6$ , o un resto  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ , o  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$ , idénticos o diferentes, cada uno representa un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , más preferentemente uno de los residuos  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  representa un átomo de hidrógeno y el otro de los residuos  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  representa opcionalmente un grupo pirrolidinilo al menos mono-sustituido, opcionalmente un grupo piperidinilo al menos mono-sustituido, opcionalmente un grupo piperazinilo al menos mono-sustituido, opcionalmente un grupo triazolilo mono- al menos sustituido, un resto  $-\text{SO}_2-\text{R}^6$ , o un resto  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ , o  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$ , 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 ter-butilo, y  $\text{R}^1-\text{R}^3$  y  $\text{R}^6-\text{R}^8$  tienen el significado dado anteriormente, opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o a correspondiente N-óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este.

También se prefieren los compuestos de pirazolina sustituida de fórmula general I dados anteriormente, en la que  $\text{R}^6$  representa un grupo alifático  $\text{C}_{1-6}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático  $\text{C}_{3-8}$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, opcionalmente al menos que contiene un heteroátomo como miembro del anillo, que puede ser condensado con un sistema anular mono o policíclico, o un grupo opcionalmente al menos mono-sustituido fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo o pirazolilo group, que puede ser condensado con un sistema anular mono o policíclico y/o unido por medio de un grupo metileno ( $-\text{CH}_2-$ ) o etileno ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), preferentemente  $\text{R}^6$  representa un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , un grupo cicloalifático saturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede ser condensado con un sistema anular mono o policíclico, o un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $\text{R}^1-\text{R}^5$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  tienen el significado dado anteriormente, opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este.

Además se prefieren los compuestos de pirazolina sustituida de fórmula general I dados anteriormente, en la que  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$ , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático  $\text{C}_{1-6}$  no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático  $\text{C}_{3-8}$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, opcionalmente al menos que contiene un heteroátomo como miembro del anillo que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido, o un grupo opcionalmente al menos mono-sustituido fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo o pirazolilo, que puede ser condensado con un sistema anular mono o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido y/o unido por medio de un grupo metileno ( $-\text{CH}_2-$ ) o etileno ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), preferentemente representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y  $\text{R}^1-\text{R}^6$  tienen el significado dado anteriormente, opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este.

Se prefieren particularmente los compuestos de fórmula general I que dan a continuación,



en la que

5  $R^1$  representa un anillo fenilo, que está mono-sustituido con un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de cloro, en su posición 4,

$R^2$  representa un anillo fenilo, que está di-sustituido con dos átomos de halógeno, preferentemente átomos de cloro, en su posición 2 y 4,

$R^3$  representa un resto  $-NR^4R^5$   $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado,

10  $R^5$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo a homopiperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo triazolilo, por el cual cada uno de los anillos heterocíclicos puede estar sustituido con uno o más, grupos alquilo  $C_{1-6}$  idénticos o diferentes, o un resto  $-SO_2-R^6$ , y

$R^6$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo  $C_{1-6}$ , que pueden ser idénticos o diferentes,

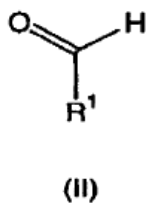
15 opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este.

Se prefieren más particularmente los compuestos de pirazolina sustituida seleccionados del grupo que consiste en:

20 N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida,  
 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ácido carboxílico-[1,2,4]-triazol-4-il-amida,  
 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ácido carboxílico-(4-metil-piperazin-1-il)-amida,  
 dietilamida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,  
 N-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carbonil]-4-metilfenilsufonamida,

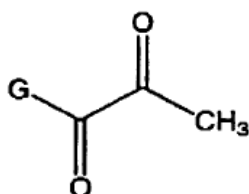
25 opcionalmente en la forma de un correspondiente N-óxido, o una correspondiente sal, o un correspondiente solvato.

En otro aspecto la presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de pirazolina sustituida de fórmula general dadas anteriormente, de acuerdo con al menos un compuesto benzaldehído de fórmula general II



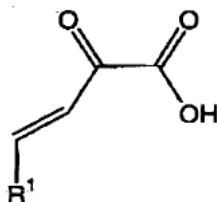


en el que  $R^1$  tiene el significado dado anteriormente, reacciona con un compuesto piruvato de fórmula general (III)



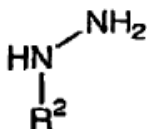
(III),

- 5 en el que G representa un grupo OR con R que es un radical alquilo  $C_{1-6}$  ramificado o no ramificado, preferentemente un radical etilo, o G representa un grupo O-K con K que es un catión, preferentemente un catión monovalente, más preferentemente un catión de metal alcalino, incluso más preferentemente un catión sodio, para producir un compuesto de fórmula general (IV)



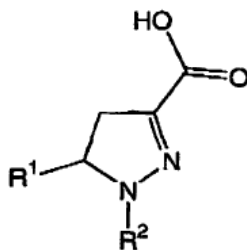
(IV)

en el que  $R^1$  tiene el significado dado anteriormente, que está opcionalmente aislado y/u opcionalmente purificado, y que reacciona con una fenil hidrazina opcionalmente sustituida de fórmula general (V)



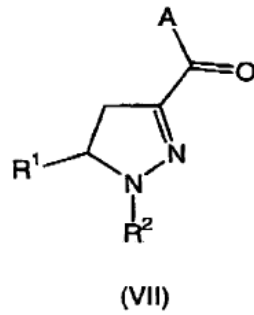
(V)

- 10 o una correspondiente sal de este, en el que  $R^2$  tiene el significado dado anteriormente, bajo una atmósfera inerte, para producir un compuesto de fórmula general (VI)



(VI)

- 15 en el que  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente aislado y/o opcionalmente purificado, y opcionalmente se transfieren bajo atmósfera inerte a un compuesto de fórmula general (VII)

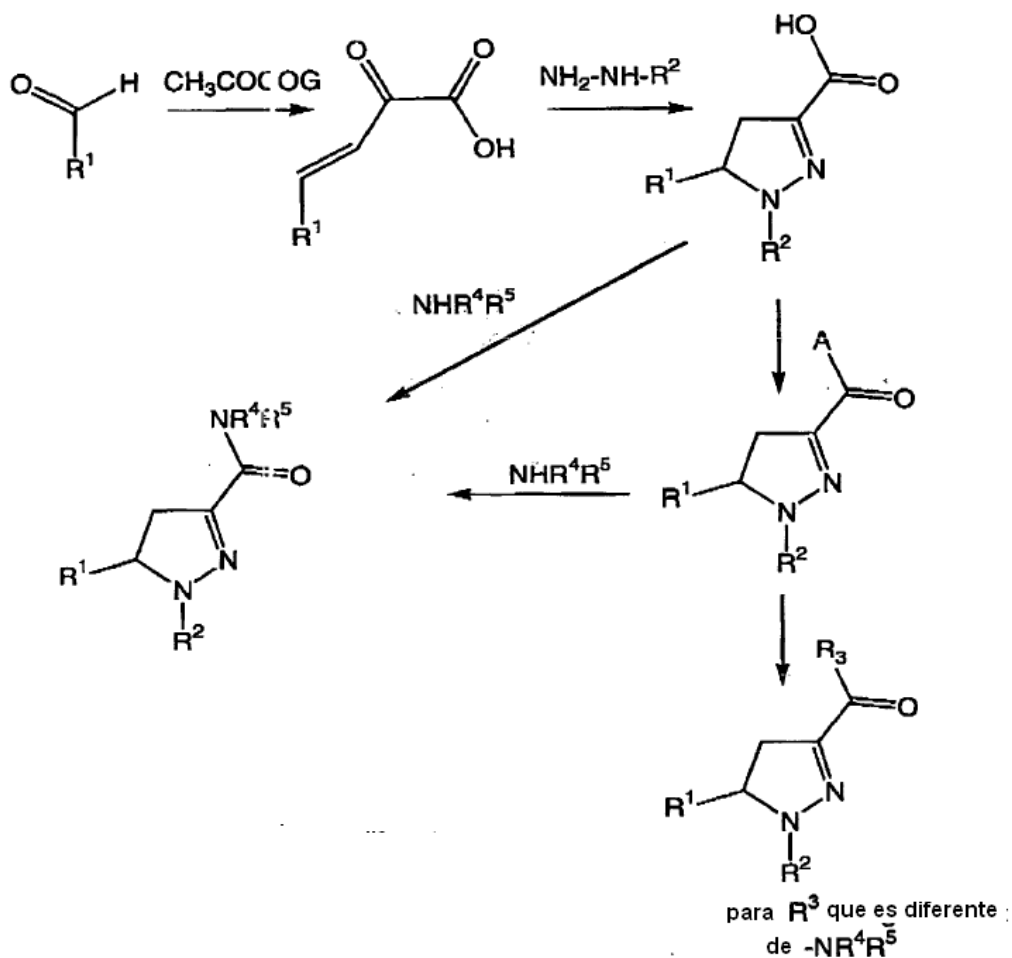


5 en el que los sustituyentes  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado dado anteriormente y A representa un grupo saliente, por medio de la reacción con un agente de activación, dicho compuesto está opcionalmente aislado y/u opcionalmente purificado, y al menos un compuesto de fórmula general (VI) reacciona con un compuesto de fórmula general  $R^3H$ , en el que  $R^3$  representa un resto  $-NR^4R^5$  en el que  $R^4$  y  $R^5$  tienen el significado dado anteriormente, para producir un compuesto de pirazolina sustituida de fórmula general I,

en el que  $R^3$  representa un resto  $-NR^4R^5$

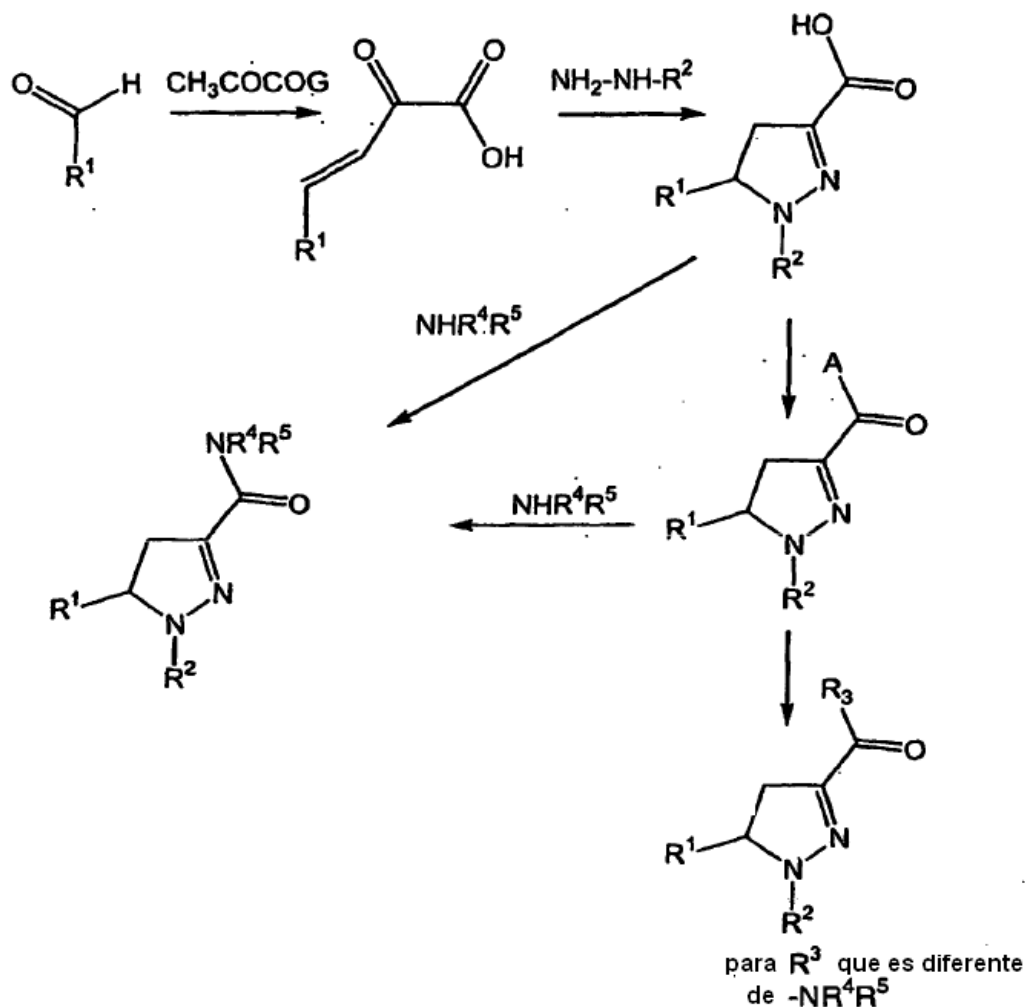
10 y/o al menos un compuesto de fórmula general (VII) reacciona con un compuesto de la fórmula general  $R^3H$ , en el que  $R^3$  tiene el significado dado anteriormente para producir un compuesto de fórmula general (I) dado anteriormente, que está opcionalmente aislado y/o opcionalmente purificado.

El proceso de la invención también se ilustra en el esquema I que se proporciona a continuación:



## Esquema 1:

La reacción del compuesto benzaldehído de fórmula general II con a compuesto piruvato de fórmula general III se realiza preferentemente en presencia de al menos una base, más preferentemente en presencia de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o un metóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio, como se describe, por ejemplo, en el Esquema 1:



La reacción del compuesto benzaldehído de fórmula general II con un compuesto piruvato de fórmula general III preferentemente se lleva a cabo en presencia de al menos una base, más preferentemente en presencia de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o un metóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio, como se describe, por ejemplo, en Synthetic communications, 26(11), 2229-33, (1996). Preferentemente se puede usar piruvato de sodio como el compuesto piruvato. Preferentemente dicha reacción se lleva a cabo en un medio de reacción prático tal como un alcohol alquílico C<sub>1-4</sub> o mezclas de estos. También se pueden usar mezclas de tales alcoholes con agua, por ejemplo etanol/agua.

La temperatura de reacción así como la duración de la reacción pueden variar en un amplio rango. El rango de las temperaturas de reacción de -10 °C al punto de ebullición del medio de reacción. Los tiempos de reacción adecuados pueden variar por ejemplo de varios minutos a varias horas.

También se prefiere la reacción del compuesto benzaldehído de fórmula general II con un compuesto piruvato de fórmula general III se realiza en condiciones catalizadas con ácido, más preferentemente por el reflujo de la mezcla en diclorometano en presencia de trifluorometansulfonato de cobre(II), como se describe, por ejemplo, en Synlett, (1), 147-149, 2001.

La reacción del compuesto de fórmula general (IV) con una fenil hidrazina opcionalmente sustituida de fórmula general (V) preferentemente se lleva a cabo en un medio de reacción adecuado tal como alcoholes C<sub>1-4</sub> o éteres tales como dioxano o tetrahydrofurano o mezclas de al menos dos de estos compuestos mencionados anteriormente. Asimismo preferentemente, dicha reacción se puede llevar a cabo en presencia de un ácido, con el cual el ácido puede ser orgánico tal como ácido acético y/o inorgánico tal como ácido clorhídrico. Además, la reacción también se

puede llevar a cabo en presencia de una base tal como piperidina, piperazina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio o etóxido de sodio, o también se puede usar una mezcla de al menos dos de estas bases.

- 5 La temperatura de reacción así como la duración de la reacción puede variar en un amplio rango. Las temperaturas de reacción adecuadas varían de temperatura ambiente, es decir aproximadamente 25°C al punto de ebullición del medio de reacción. Los tiempos de reacción adecuados pueden variar por ejemplo de varios minutos a varias horas.

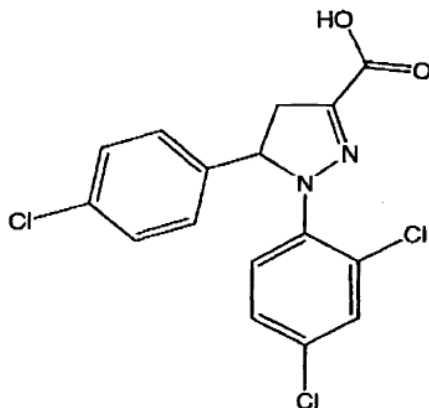
- 10 El grupo carboxílico del compuesto de fórmula general (VI) se puede activar para reacciones adicionales por la introducción de un grupo saliente adecuado de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Preferentemente los compuestos de fórmula general (VI) se transfieren a un cloruro ácido, un ácido en el rango de 0°C al punto de ebullición del medio de reacción. El tiempo de reacción puede variar durante un rango amplio por ejemplo de varias horas a varios días.

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

- 15 Durante los procesos descritos anteriormente la protección de grupos sensibles o de reactivos puede ser necesarios y/o convenientes. La introducción de grupos protectores convencionales así como su eliminación se puede realizar por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

- 20 Si los compuestos de pirazolina sustituida de fórmula general (I) se obtienen por sí mismos en la forma de una mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o diastereómeros, dichas mezclas se pueden separar por procedimientos estándares conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo procedimientos cromatográficos o cristalización fraccionada con reactivos quirales. También es posible obtener estereoisómeros puros por medio de síntesis estereoselectiva.

En otro aspecto la presente invención se refiere al compuesto



- 25 sistema, o un opcionalmente al menos grupo arilo o heteroarilo monosustituido, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo en Pascual, A., J. Prakt Chem., 1999, 341 (7), 695-700; Lin, S. et al., Heterocycles, 2001, 55(2), 265-277; Rao, P. et al., J. Org. Chem., 2000, 65(22), 7323-7344, Pearson D.E y Buehler, C.A., Synthesis, 1972, 533-542 y las referencias allí citadas.

- 30 Preferentemente dicha reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis, que se selecciona preferentemente del grupo que consiste en FeCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub> y AlCl<sub>3</sub>, en un medio de reacción adecuado tal como tolueno, benceno, tetrahidrofurano o similar. La temperatura está s preferentemente en el rango de 0°C al punto de ebullición del medio de reacción, más preferentemente de 15 a 25°C. El tiempo de reacción puede variar en un rango amplio, por ejemplo de varios minutos a varias horas.

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

- 40 Durante los procesos descritos anteriormente, puede ser necesaria y/o deseable la protección de grupos sensibles o de reactivos. La introducción de grupos protectores convencionales así como su eliminación se puede realizar mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Si los compuestos de pirazolina sustituida de fórmula general (I) se obtienen por sí mismos en la forma de una

mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o diastereómeros, dichas mezclas se pueden separar por procedimientos estándares conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo procedimientos cromatográficos o cristalización fraccionada con reactivos quirales. También es posible obtener estereoisómeros puros por medio de síntesis estereoselectiva.

5 Los expertos en la técnica consideran que el término compuestos de pirazolina sustituida que se usa en la presente se entiende que abarca también derivados tales como éteres, ésteres y complejos de estos compuestos. El término "derivados" que se usa en esta solicitud se define en la presente como que significa un compuesto químico que ha experimentado una derivación química a partir de un compuesto de acción (activo) para cambiar (mejorar para uso farmacéutico) alguna de sus propiedades fisicoquímicas, en especial un llamado profármaco, por ejemplo sus  
10 ésteres y éteres. Los ejemplos de procedimientos bien conocidos de producir un profármaco de un compuesto activo dado son conocidos por los expertos en la técnica y se pueden hallar por ejemplo en Krogsgaard-Larsen et al., Textbook of Drug design and Discovery, Taylor & Francis (April 2002). La descripción respectiva se incorpora en la presente por referencia y forma parte de la divulgación.

15 La purificación y el aislamiento de los compuestos de la invención de pirazolina sustituida de fórmula general (I), de un correspondiente estereoisómero, o sal, o N-óxido, o solvato o algún intermediario se pueden realizar, si se requiere por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo procedimientos cromatográficos o recristalización.

20 Los compuestos de pirazolina sustituida de fórmula general (I) dados a continuación, sus estereoisómeros, correspondiente N-óxidos, correspondiente sales de estos y correspondiente solvatos son toxicológicamente aceptables y de este modo adecuados como sustancias activas farmacéuticas para la preparación de medicamentos.

25 Se ha hallado que los compuestos de pirazolina sustituida de fórmula general I dados a continuación, sus estereoisómeros, sus N-óxidos, correspondientes sales y correspondientes solvatos tienen una alta afinidad por los receptores cannabinoides, particularmente los receptores cannabinoides 1 (CB<sub>1</sub>), es decir ellos son ligandos selectivos para el receptor (CB<sub>1</sub>) y actúan como moduladores, por ejemplo antagonistas, agonistas inversos o agonistas, sobre estos receptores. En particular, estos compuestos de pirazolina muestran poco o ningún desarrollo de tolerancia durante el tratamiento, particularmente con respecto a ingesta de alimentos, es decir si el tratamiento se interrumpe durante un periodo de tiempo dado y posteriormente continúa más tarde, los compuestos usados en la invención de pirazolina mostrarán nuevamente el efecto deseado. Después de terminar el tratamiento con los  
30 compuestos de pirazolina, se halla que continúa la influencia positiva sobre el peso corporal. Al menos un grupo ácido reacciona con una o más bases adecuadas, preferentemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Las bases adecuadas son por ejemplo hidróxidos, carbonates o alcóxidos, que incluye cationes derivados, derivados por ejemplo de metales alcalinos, metales alcalinotérreos o cationes orgánicos, por ejemplo [[NH<sub>n</sub>R<sub>4-n</sub>]<sup>+</sup>, en el que n es 0, 1, 2, 3 o 4 y R representa un radical alquilo C<sub>1-4</sub> ramificado o no ramificado. Los medios de reacción adecuados son, por ejemplo, algunos de los dados anteriormente.

35 Los solvatos, preferentemente hidratos, de los compuestos de pirazolina sustituida de fórmula general (I), de los correspondientes estereoisómeros, de los correspondientes N-óxidos o de las correspondientes sales de estos también se pueden obtener por procedimientos estándares conocidos por los expertos en la técnica.

40 Los compuestos de pirazolina sustituida de fórmula general I, que comprenden anillos saturados, insaturados o aromáticos que contienen átomo de nitrógeno también se pueden obtener en la forma de sus N-óxidos mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

45 Los expertos en la técnica entienden que el término compuestos de pirazolina sustituida que se usa en la presente se considera que abarca los derivados tales como éteres, ésteres y complejos complejos de estos compuestos. El término "derivados" que se usa en esta solicitud se define en la presente como que significa un compuesto químico que ha experimentado una derivación química a partir de un compuesto de acción (activo) para cambiar (mejorar para uso farmacéutico) alguna de sus propiedades fisicoquímicas, en especial un llamado profármaco, por ejemplo sus ésteres y éteres. Los ejemplos de procedimientos bien conocidos de producir un profármaco de un compuesto activo dado son conocidos por los expertos en la técnica y se pueden hallar por ejemplo en Krogsgaard-Larsen et al., Textbook de Drugdesign and Discovery, Taylor & Francis (April 2002).

50 La purificación y el aislamiento de los compuestos de la invención de pirazolina sustituida de fórmula general (I), de un correspondiente estereoisómero, o sal, o N-óxido, o solvato o algún intermediario se pueden realizar, si se requiere por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo procedimientos cromatográficos o sistema de recristalización, o un grupo opcionalmente al menos mono-sustituido, fenilo, naftilo, tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[1,2,5]-  
55 tiodiazolilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[b]furanilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, triazolilo o pirazolilo, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido y/o unido por medio de un grupo alquilenilo lineal o ramificado, un resto -SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, o un resto -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, con la condición de que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> no representan idénticamente hidrógeno,

R<sup>6</sup> representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, opcionalmente al menos que contiene un heteroátomo como miembro del anillo, que puede ser condensado con a sistema anular mono o policíclico, o un opcionalmente al menos grupo mono-sustituido fenilo, naftilo, tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[1,2,5]-tiodiazolilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[b]furanilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, triazolilo o pirazolilo, que puede ser condensado con un sistema anular mono o policíclico y/o unido por medio de un grupo alquileo lineal o ramificado,

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, opcionalmente al menos que contiene un heteroátomo como miembro del anillo, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido, o un opcionalmente al menos grupo mono-sustituido fenilo, naftilo, tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[1,2,5]-tiodiazolilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[b]furanilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, triazolilo o pirazolilo, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido y/o unido por medio de un grupo alquileo lineal o ramificado,

opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente N-óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un sistema anular mono o policíclico de acuerdo con la presente invención significa un sistema anular hidrocarbonado mono- o policíclico que puede estar saturado, insaturado o aromático. Si el sistema anular es policíclico, cada uno de sus diferentes anillos puede mostrar diferente grado de saturación, es decir puede ser saturado, insaturado o aromático. Opcionalmente cada uno de los anillos del sistema anular mono o policíclico puede contener uno o más, por ejemplo 1, 2 o 3, heteroátomos como miembros anulares, que puede ser idénticos o diferentes y que preferentemente se pueden seleccionar del grupo que consiste en N, O, S y P, más preferentemente seleccionar del grupo que consiste en N, O y S. Preferentemente el sistema anular policíclico puede comprender dos anillos que se condensan. Los anillos del sistema anular mono- o policíclico son preferentemente de 5 o 6 miembros. El término "condensado" de acuerdo con la presente invención significa que un anillo o sistema anular se une a otro anillo o sistema anular, por lo cual los términos "en forma anular" o "anillado" también son usados por los expertos en la técnica para designar esta clase de unión.

Si uno o más de los residuos R<sup>3</sup>-R<sup>8</sup> representa o comprende un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente que contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que está sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes, a menos que se defina de otro modo, cada uno de los sustituyentes se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alcoxi C<sub>1-6</sub> ramificado o no ramificado, alquilo C<sub>1-6</sub> ramificado o no ramificado, perfluoroalcoxi C<sub>1-4</sub> ramificado o no ramificado, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub> ramificado o no ramificado, oxo, amino, carboxi, amido, ciano, nitro, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CO-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar en cada caso ramificado o no ramificado, y un grupo fenilo, más preferentemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi, etoxi, oxo, CF<sub>3</sub> y un grupo fenilo.

Si uno o más de los residuos R<sup>3</sup>-R<sup>8</sup> representa o comprende un grupo cicloalifático, que contiene uno o más heteroátomos como miembros anulares, a menos que se defina de otro modo, cada uno de estos heteroátomos se puede seleccionar preferentemente del grupo que consiste en N, O y S. Preferentemente un grupo cicloalifático puede contener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S como miembros anulares.

Los grupos cicloalifáticos saturados o insaturados, opcionalmente al menos que contienen un heteroátomo como miembro del anillo, opcionalmente al menos mono-sustituidos adecuados se pueden seleccionar preferentemente del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homo-piperazinilo y morfolinilo.

Si uno o más de los residuos R<sup>3</sup>-R<sup>8</sup> comprende un sistema anular mono o policíclico, que está sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, a menos que se defina de otro modo, cada uno de los sustituyentes se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alcoxi C<sub>1-6</sub> ramificado o no ramificado, alquilo C<sub>1-6</sub> ramificado o no ramificado, perfluoroalcoxi C<sub>1-4</sub> ramificado o no ramificado, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub> ramificado o no ramificado, amino, carboxi, oxo, amido, ciano, nitro, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CO-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO-alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-4</sub> puede estar en cada caso ramificado o no ramificado, y un grupo fenilo, más preferentemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CF<sub>3</sub>, oxo y un grupo fenilo.

Si uno o más de los residuos R<sup>1</sup>-R<sup>8</sup> representa o comprende un grupo arilo, que incluye un grupo fenilo, que está

5 sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, a menos que se defina de otro modo, cada uno de los sustituyentes se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en a átomo de halógeno (F, Cl, Br, I), un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxi, un grupo CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, un resto -CO-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, un resto -CO-NH-NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>, un -SH, un grupo -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -SO-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilen-C<sub>1-6</sub>-S-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilen-C<sub>1-6</sub>-SO-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilen-C<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, un resto -NH<sub>2</sub>-, un resto NHR' o un resto NR'R'', en el que R' y R'' independientemente representan un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos hidroxilo y un grupo alquilen-C<sub>1-6</sub>-NR<sup>E</sup>R<sup>F</sup>, por el cual R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup>, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> junto con el átomo de nitrógeno del puente forma el sistema anular saturado, mono- o bicíclico, heterocíclico de 3-10 miembros, que puede ser al menos mono-sustituido en uno o más, grupos alquilo C<sub>1-6</sub> idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre como un miembro del anillo,

15 R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo alquilen C<sub>1-6</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo alquilen-C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup> junto con el átomo de nitrógeno del puente forman un sistema anular saturado, mono- o bicíclico, heterocíclico de 3-10 miembros, que puede ser al menos mono-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo CO-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -CS-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo oxo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo alquilen C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo -CO-NH<sub>2</sub> y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre como un miembro del anillo, y

25 en el que R<sup>E</sup>, R<sup>F</sup>, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o R<sup>E</sup> y R<sup>F</sup> junto con el átomo de nitrógeno del puente forma sistema anular saturado, mono- o bicíclico, heterocíclico de 3-10 miembros, que puede ser al menos mono-sustituido con uno o más, grupos alquilo C<sub>1-6</sub> idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre como un miembro del anillo.

30 Si uno o más de los residuos R<sup>3</sup>-R<sup>8</sup> representa o comprende un grupo heteroarilo, que está sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, a menos que se defina de otro modo, cada uno de los sustituyentes se puede seleccionar de modo independiente del grupo que consiste en un átomo de halógeno (por ejemplo F, Cl, Br, I), un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, un resto -CO-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>-, un resto -CO-NHNR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>-, un grupo -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -SO-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilen -C<sub>1-6</sub>-S-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilen -C<sub>1-6</sub>-SO-alquilo C<sub>1-6</sub>, a grupo alquilen -C<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido by uno o más grupos hidroxilo y un grupo alquilen C<sub>1-6</sub>-NR<sup>E</sup>R<sup>F</sup>,

35 por el cual R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup>, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> junto con el átomo de nitrógeno del puente forma sistema anular saturado, mono- o bicíclico, heterocíclico de 3-10 miembros, que puede ser al menos mono-sustituido con uno o más, grupos alquilo C<sub>1-6</sub> idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre como un miembro del anillo,

40 R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -CO- O-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un grupo alquilen C<sub>1-6</sub>-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, grupo alquilen C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup> junto con el átomo de nitrógeno del puente forman un sistema anular saturado, mono- o bicíclico, heterocíclico de 3-10 miembros, que puede ser al menos mono-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -CO-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo -CS-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo oxo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos hidroxilo, un grupo alquilen C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo -CO-NH<sub>2</sub> y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre como un miembro del anillo, y

45 en el que R<sup>E</sup>, R<sup>F</sup>, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o R<sup>E</sup> y R<sup>F</sup> junto con el átomo de nitrógeno del puente forma sistema anular saturado, mono o bicíclico, heterocíclico de 3-10 miembros, que puede ser al menos mono-sustituido con uno o más, grupos alquilo C<sub>1-6</sub> idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre como un miembro del anillo,

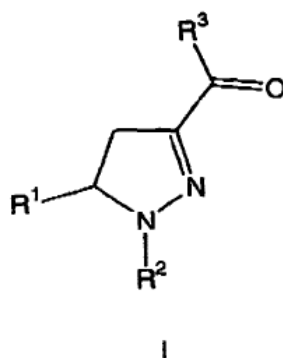
50 Los heteroátomos, que están presentes como miembros anulares en el radical heteroarilo, menos que se definan de otro modo, se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferentemente a radical heteroarilo puede comprender 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S como miembros anulares.

5 Si uno o más de los residuos  $R^4$ - $R^8$  representa o comprende un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado tal como un grupo alquilo, que está sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, a menos que se defina de otro modo, cada uno de los sustituyentes se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alcoxi  $C_{1-4}$  ramificado o no ramificado, perfluoroalcoxi  $C_{1-4}$  ramificado o no ramificado, perfluoroalquilo  $C_{1-4}$  ramificado o no ramificado, amino, carboxi, amido, ciano, nitro,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO-CO$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $SO$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-SO_2$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-NH-SO_2$ -alquilo  $C_{1-4}$ , en el que el alquilo  $C_{1-4}$  puede estar en cada caso ramificado o no ramificado; y un grupo fenilo, más preferentemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, F, Cl, Br, metoxi, etoxi,  $CF_3$  y un grupo fenilo.

10 Los grupos alifáticos lineales o ramificados, saturados o insaturados preferidos, que se pueden sustituir con uno o más sustituyentes, se puede seleccionar preferentemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, vinilo, etinilo, propenilo, propinilo, butenilo y butinilo.

15 Si cualquiera de los residuos  $R^4$ - $R^8$  representa o comprende un grupo alquileo lineal o ramificado, dicho grupo alquileo se puede seleccionar preferentemente del grupo que consiste en  $-metilen-(CH_2)-$ ,  $etilen-(CH_2-CH_2)-$ ,  $n-propilen-(CH_2CH_2-CH_2)-$  o  $isopropilen-(-C(CH_3))-$ .

Se prefiere particularmente un medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula general I



en el que

20  $R^1$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, alcoxi  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, F, Cl, Br, I,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , CN, OH,  $NO_2$ ,  $-(C=O)-R'$ , SH  $SR'$ ,  $SOR'$ ,  $SO_2R'$ ,  $NH_2$ ,  $NHR'$ ,  $NR'R''$ ,  $-(C=O)-NH_2$ ,  $-(C=O)-NHR'$  y  $-(C=O)-NR'R''$ , por el cual  $R'$  y  $R''$  en cada aparición independientemente representan un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado,

25  $R^2$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, lineal o ramificado alcoxi  $C_{1-6}$ , F, Cl, Br, I,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , CN, OH,  $NO_2$ ,  $-(C=O)-R'$ , SH  $SR'$ ,  $SOR'$ ,  $SO_2R'$ ,  $NH_2$ ,  $NHR'$ ,  $NR'R''$ ,  $-(C=O)-NH_2$ ,  $-(C=O)-NHR'$  y  $-(C=O)-NR'R''$ , por el cual  $R'$  y  $R''$  en cada aparición independientemente representan un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado,

$R^3$  representa un resto  $-NR^4R^5$ ,

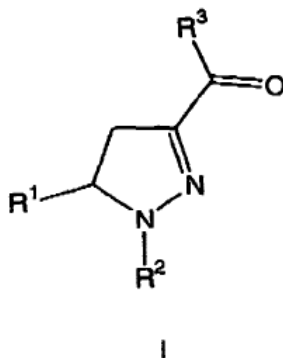
30  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado,

35  $R^5$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado; un resto  $-SO_2-R^6$ ; un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$  saturado o insaturado, por el cual dicho grupo cicloalifático  $C_{3-8}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, OH, R, Cl, Br, I, CN  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$  y oxo (=O) y por el cual dicho grupo cicloalifático  $C_{3-8}$  puede contener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S como miembros anulares, y

40  $R^6$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en a grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, F, Cl, Br, I,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , CN, OH,  $NO_2$ ,  $-(C=O)-R'$ , SH,  $SR'$ ,  $SOR'$ ,  $SO_2R'$ ,  $NH_2$ ,  $NHR'$ ,  $NR'R''$ ,  $-(C=O)-NH_2$ ,  $-(C=O)-NHR'$  y  $-(C=O)-NR'R''$ , por el cual  $R'$  y  $R''$  en cada aparición independientemente representan un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente N-óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este.



Además se prefiere particularmente un medicamento, que comprende al menos un compuesto de fórmula general que se da a continuación,



en el que

- 5 R<sup>1</sup> representa un anillo fenilo, que está mono-sustituido con un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de cloro, en su posición 4,
- R<sup>2</sup> representa un anillo fenilo, que está di-sustituido con dos átomos de halógeno, preferentemente átomos de cloro, en su posición 2 y 4,
- R<sup>3</sup> representa un resto -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,
- 10 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado,
- R<sup>6</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo homopiperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo triazolilo, por el cual cada uno de los anillos heterocíclicos puede estar sustituido con uno o más, grupos alquilo C<sub>1-6</sub> idénticos o diferentes, o un resto -SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, y
- 15 R<sup>6</sup> representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, que puede ser idénticos o diferentes,
- opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente N-óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este.
- 20 Se prefiere más particularmente un medicamento que comprende al menos un compuesto de pirazolina sustituida seleccionados del grupo que consiste en:
- N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ácido carboxílico[1,2,4]-triazol-4-il-amida,
- 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ácido carboxílico-(4-metil-piperazinil-il)-amida,
- 25 dietilamida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,
- N-[5-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carbonil]-4-metilfenilsufonamida,
- opcionalmente en la forma de un correspondiente N-óxido, o una correspondiente sal, o un correspondiente solvato.
- 30 El medicamento de la invención preferentemente también puede comprender alguno de los compuestos inventivos de pirazolina o combinaciones de al menos dos de estos compuestos de pirazolina dados anteriormente.
- Dicho medicamento también puede comprender cualquier combinación de uno o más de los compuestos de pirazolina sustituida de fórmula general I dados anteriormente, sus estereoisómeros, correspondientes N-óxidos de estos, sus sales fisiológicamente aceptables de estos o solvatos fisiológicamente aceptables de estos.
- 35 Preferentemente dicho medicamento es adecuado para la modulación (regulación) de los receptores cannabinoides, preferentemente receptores cannabinoides 1 (CB<sub>1</sub>), para la profilaxis y/o tratamiento de los 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 reproductivos.

Con particular preferencia dicho medicamento es adecuada para la profilaxis y/o tratamiento de la psicosis.

5 También con particular preferencia dicho medicamento es adecuado para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos de la ingesta de alimentos, preferentemente bulimia, anorexia, caquexia, obesidad y/o diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), más preferentemente, obesidad. El medicamento de la invención también parece activo en la profilaxis y/o tratamiento del apetito, por ejemplo los compuestos de pirazolina de fórmula general I también reducen el deseo por los dulces.

10 También con particular preferencia dicho medicamento es adecuado para la profilaxis y/o tratamiento del cáncer preferentemente para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más tipos de cáncer seleccionados del grupo que consiste en cáncer de cerebro, cáncer de hueso, cáncer de labios, cáncer de boca, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de colon, cáncer intestinal y cáncer de próstata, más preferentemente para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más tipos de cáncer seleccionados del grupo que consiste en colon, cáncer intestinal y cáncer de próstata.

15 Con particular preferencia dicho medicamento es adecuado para la profilaxis y/o tratamiento del abuso de alcohol y/o adición al alcohol, abuso de nicotina y/o adicción de nicotina, abuso de drogas y/o adicción a drogas y/o abuso de medicamentos y/o adicción de medicamentos, preferentemente abuso de drogas y/o adicción a drogas y/o abuso de nicotina y/o adicción de nicotina.

Los medicamentos y/o fármacos, que con frecuencia son sujeto de mal uso incluyen opioides, barbituratos, cannabis, cocaína, anfetaminas, fenciclidina, alucinógenos y benzodiacepinas.

20 El medicamento también es adecuado para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste en trastornos óseos, preferentemente osteoporosis (por ejemplo osteoporosis asociadas con una predisposición genética, deficiencia de hormonas sexuales, o envejecimiento), enfermedad ósea asociada al cáncer o enfermedad del Paget del hueso; esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelares trastornos espinocerebelares, trastornos cognitivos, trauma craneano, trauma cefálico, accidente cerebrovascular, ataques de pánico, neuropatía periférica, inflamación, glaucoma, migraña, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Raynaud, trastornos de temblor, trastornos compulsivos, demencia senil, trastornos tímicos, disquinesia tardía, trastornos bipolares, trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, distonía, shock endotoxémico, shock hemorrágico, hipotensión, insomnio, trastornos inmunológicos, placas escleróticas, vómitos, diarrea, asma, trastornos de la memoria, prurito, dolor, o para la potenciación del efecto analgésico de los analgésicos narcóticos y no narcóticos, o para influir en el tránsito intestinal.

35 Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituida de fórmula general I dado anteriormente como sustancias activas adecuadas, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente N-óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la modulación de receptores cannabinoides, preferentemente receptores cannabinoides 1 (CB<sub>1</sub>), para la profilaxis y/o 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 reproductivos. Se prefiere particularmente el uso de al menos uno de los compuestos de pirazolina respectivos, opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente N-óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de psicosis.

50 También particularmente preferido es el uso de al menos uno de los respectivos compuestos de pirazolina, opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos de la ingesta de alimentos, preferentemente bulimia, anorexia, caquexia, obesidad y/o diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), más preferentemente obesidad.

55 También particularmente preferido es el uso de al menos uno de los respectivos compuestos de pirazolina, opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente óxido de este, o una correspondiente sal de

este, o un correspondiente solvato de este, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de, cáncer preferentemente para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más tipos de cáncer seleccionados del grupo que consiste en cáncer de cerebro, cáncer de hueso, cáncer de labios, cáncer de boca, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer de hígado, 5 cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de colon, cáncer intestinal y cáncer de próstata más preferentemente para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más tipos de cáncer seleccionados del grupo que consiste en colon, cáncer intestinal y cáncer de próstata.

También particularmente preferido es el uso de al menos uno de los respectivos compuestos de pirazolina, opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un 10 racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente N-óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de alcohol abuso y/o adición al alcohol, abuso de nicotina y/o adicción de nicotina, abuso de drogas y/o adicción a drogas y/o abuso de 15 medicamentos y/o adicción de medicamentos, preferentemente abuso de drogas y/o adicción a drogas y/o abuso de nicotina y/o adicción de nicotina.

Los medicamentos/fármacos, que con frecuencia son sujeto de mal uso incluyen opioides, barbituratos, cannabis, cocaína, anfetaminas, fenciclidina, alucinógenos y benzodiacepinas.

También se prefiere el uso de de al menos uno de los respectivos compuestos de pirazolina, opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la 20 preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste en trastornos óseos, preferentemente osteoporosis (por ejemplo osteoporosis asociado con una predisposición genética, deficiencia de hormonas sexuales o envejecimiento), enfermedad ósea asociada al cáncer o enfermedad del Paget del hueso; esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelares, trastornos espinocerebelares, trastornos cognitivos, trauma craneano, trauma cefálico, accidente cerebrovascular, ataques de pánico, neuropatía periférica, inflamación, glaucoma, migraña, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Raynaud, trastornos de temblor, trastornos compulsivos, demencia senil, trastornos tímicos, disquinesia tardía, trastornos bipolares, 25 trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, distonía, shock endotoxémico, shock hemorrágico, hipotensión, insomnio, trastornos inmunológicos, placas escleróticas, vómitos, diarrea, asma, trastornos de la memoria, prurito, dolor, o para la potenciación del efecto analgésico de los analgésicos narcóticos y no narcóticos, o para influir en el tránsito intestinal. 30 35

El medicamento de acuerdo con la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación en seres humanos y/o animales, preferentemente seres humanos que incluyen lactantes, niños y adultos y se puede producir por procedimientos estándares conocidos por los expertos en la técnica. La composición del medicamento puede variar de acuerdo con la vía de administración.

40 El medicamento de la presente invención por ejemplo se puede administrar en combinación con portadores líquidos inyectables convencionales, tal como agua o alcoholes adecuados. Los excipientes farmacéuticos convencionales para inyección, tal como agentes estabilizantes, agentes solubilizantes, y buffer, se pueden incluir en tales composiciones inyectables. Estos medicamentos por ejemplo se pueden inyectar por vía intramuscular, intraperitoneal, o intravenosa.

45 Los medicamentos de acuerdo con la presente invención también se pueden formular en composiciones administrables por vía oral que contienen uno o más portadores o excipientes fisiológicamente compatibles, en forma sólida o líquida. Estas composiciones pueden contener ingredientes convencionales tales como agentes de unión, rellenos, lubricantes, y agentes humectantes aceptables. Las composiciones pueden adoptar cualquier forma conveniente, tal como comprimidos, pellet, cápsulas, pastillas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, 50 emulsiones, o formas en polvo secas adecuadas para la reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de usar, para la liberación inmediata o retardada.

Las formas orales líquidas para la administración también pueden contener ciertos aditivos tales como edulcorantes, saborizantes, conservantes, y agentes emulsionantes. Las composiciones líquidas no acuosas para administración oral también se pueden formular, que contienen aceites comestibles. Tales composiciones líquidas se pueden 55 encapsular convenientemente por ejemplo, en cápsulas de gelatina en una cantidad de dosis unitaria.

Las composiciones de la presente invención también se pueden administrar en forma tópica o por medio de un supositorio.

La dosis diaria para seres humanos y animales pueden variar de acuerdo con factores que tienen su base en la

especie respectiva u otros factores, tales como edad, sexo, peso o grado de enfermedad y demás. La dosis diaria para seres humanos puede estar preferentemente en el rango de 1 a 2000 preferentemente 1 a 1500, más preferentemente 1 a 1000 miligramos de sustancia activa administrada durante una o varias ingestas por día.

### Procedimientos farmacológicos

#### 5 1. Determinación in-vitro de afinidad a los receptores CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub>

La determinación in vitro de la afinidad de los compuestos de invención de pirazolina sustituida a los receptores de CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> se lleva a cabo como se describió en la publicación de Ruth A. Ross, Heather C. Brockie et al., "Agonist-inverse agonist characterization at CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> cannabinoid receptors of L-759633, L759656 y AM630", British Journal of Pharmacology, 126, 665-672, (1999), a través del cual los receptores de CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> humanos transfectados de Receptor Biology, Inc. El radioligando usado para ambos receptores es [<sup>3</sup>H]-CP55940. Las partes respectivas de la descripción se incorporan en la presente por referencia y forma parte de la presente divulgación.

### II. Sistema de bioensayo in-vivo para la determinación de actividad cannabinoide

#### Modelo tetrádico de ratón

Se sabe que las sustancias con afinidad por los receptores producen un amplio rango de efectos farmacológicos. También se sabe que la administración intravenosa de una sustancia con afinidad por los receptores cannabinoide en los ratones produce analgesia, hipotermia, sedación y catalepsia. En forma individual, ninguno de los efectos se puede considerar como prueba de que una sustancia analizada tiene afinidad por los receptores cannabinoide, ya que todos estos efectos son comunes para varias clases de agentes de acción central. Sin embargo, las sustancias que muestran todos estos efectos, es decir se consideran que las sustancias que son activas en este llamado modelo tetrádico tienen afinidad por los receptores cannabinoide. También se ha mostrado que los antagonistas del receptor cannabinoide son muy efectivos para bloquear los efectos de un agonista cannabinoide en el modelo tetrádico de ratón.

El modelo tetrádico 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, 61-202, 2002 and David R. Compton et al., "In-vivo Characterization of a Specific Cannabinoid Receptor Antagonist (SR141716A): Inhibition of Tetrahydrocannabinol-induced Responses and Apparent Agonist Activity", J. Pharmacol. Exp. Ther. 277, 2, 586-594, 1996. Las partes correspondientes de la descripción se incorporan en la presente por referencia.

#### Material y procedimientos

Los ratones macho NMRI con un peso de 20-30 g (Harlan, Barcelona, Spain) se usan en todos los siguientes experimentos.

Antes del ensayo en los procedimientos de comportamiento que se dan a continuación, los ratones se aclimatan en este escenario experimental.

Los valores control de pretratamiento se determinan por latencia en placa caliente para analgesia (en segundos), temperatura rectal, sedación y catalepsia.

A fin de determinar la actividad agonista de la sustancia por analizar, los ratones se inyectan por vía intravenosa con la sustancia por analizar o el vehículo solo. Quince minutos después de la inyección, se mide la analgesia por latencia en placa caliente.

La temperatura rectal, sedación y catalepsia se miden 20 minutos después de la inyección.

A fin de determinar la actividad antagonista se usa un procedimiento idéntico que para la determinación de los efectos agonistas, pero con la diferencia de que la sustancia por evaluar por su actividad antagonista se inyecta 5 minutos antes de la inyección intravenosa de 1,25 mg/kg de Win-55,212, un agonista del receptor cannabinoide conocido.

#### Analgesia en placa caliente

La analgesia en placa caliente se determina de acuerdo con el procedimiento 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 en la presente por referencia y forma parte de la presente descripción.

Los ratones se colocan sobre una placa caliente (Harvard Analgesimeter) a 55 ± 0,5°C hasta que muestran una sensación dolorosa lamiendo sus patas o saltando y se registra el tiempo en que se producen estas sensaciones. Esta lectura se considera el valor basal (B). El límite de tiempo máximo que se deja permanecer el ratón sobre la placa caliente en ausencia de alguna respuesta dolorosa es 40 segundos a fin de evitar daño en la piel. Este período se llama tiempo límite (PC).

Quince minutos después de la administración de la sustancia para analizar, los ratones se colocan nuevamente en la placa caliente y se repite el procedimiento descrito anteriormente. Este período se llama lectura de pos-tratamiento (PT).

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

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

5

MPE = Efecto posible máximo.

#### Determinación de sedación y ataxia

La sedación y ataxia se determinan de acuerdo con 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 en la presente por referencia y forma parte de la presente descripción.

10

El sistema de puntuación elegido es

0: sin ataxia;

1: dudoso;

2: calma y quietud obvia;

15

3: ataxia pronunciada;

antes y después del tratamiento.

El porcentaje de sedación se determina de acuerdo con la fórmula:

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

#### Hipotermia:

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

20

Las temperaturas rectales basales se determinan con un termómetro (Yello Springs instrumentos Co., Panlabs) y una sonda termistor insertada 25 mm antes de la administración de la sustancia para analizar. La temperatura rectal se mide de nuevo 20 minutos después de la administración de la sustancia para analizar. Se calcula la diferencia de temperatura para cada animal, por lo cual se considera que las diferencias  $\geq -2^\circ\text{C}$  representan actividad.

25

#### Catalepsia:

La catalepsia se determina de acuerdo con el procedimiento 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 en la presente por referencia y forma parte de la presente divulgación.

30

El efecto cataléptico de la sustancia para analizar se evalúa de acuerdo con la duración de la catalepsia, por lo cual los animales se colocan con la cabeza hacia abajo con sus patas sobre la parte superior del bloque de madera.

El sistema de puntuación elegido es:

35

Catalepsia para:

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 de acuerdo con la siguiente fórmula:

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

40

### III. Prueba in vivo para actividad antiobesidad

La prueba in vivo para la actividad antiobesidad de los compuestos de invención de pirazolina se lleva a cabo como se describe en la publicación de G. Colombo et al., "Appetite Suppression and Weight Loss after the Cannabinoid Antagonist SR141716"; Life Sciences, 63 (8), 113-117, (1998). La parte respectiva de la descripción se incorpora en la presente por referencia y forma parte de la presente descripción.

### IV. Prueba in vivo para actividad antidepresiva

La prueba in vivo para la actividad antidepresiva de los compuestos de invención de pirazolina en la prueba de desesperación por agua se lleva a cabo como se describe en la publicación de E.T. Tzavara et al., "The CB<sub>1</sub> receptor antagonist SR141716A selectively increases monoaminergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex: implications for therapeutic actions; Br. J. Pharmacol. 2003, 138(4):544:53. La parte respectiva de la descripción se incorpora en la presente por referencia y forma parte de la presente descripción.

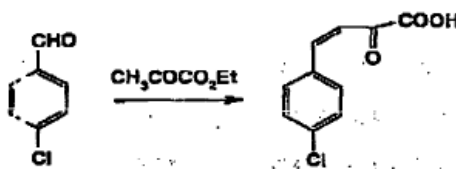
La presente invención se ilustra a continuación con la ayuda de los ejemplos. Estas ilustraciones se dan solo a modo de ejemplo y no limitan el espíritu general de la presente invención.

#### Ejemplos:

#### Ejemplo 1:

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

##### a) ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenicoico



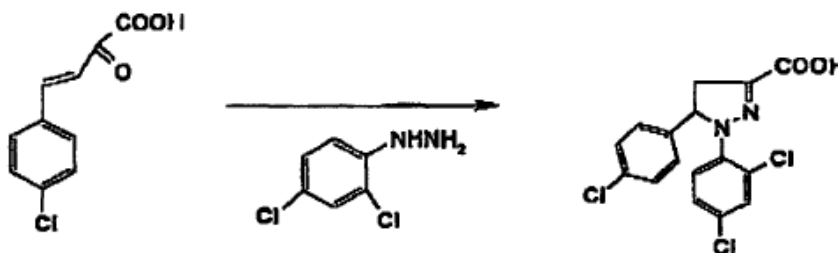
En un matraz de tres bocas: se disolvieron p-clorobenzaldehído (13,3 g, 95 mmoles) y piruvato de etilo (10 g, 86 mmoles) en 150 ml de etanol absoluto. La solución se enfrió en hielo a 0°C y una solución acuosa de NaOH (3,8 g en 45 ml de agua) se añadió gota a gota manteniendo la temperatura inferior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

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

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

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 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, 1 H).

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



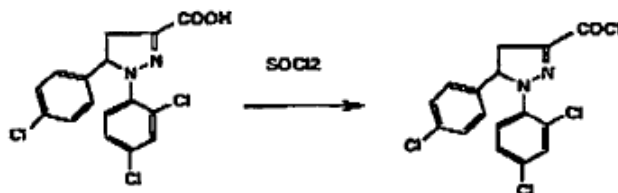
Se mezclaron ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenicoico obtenido de acuerdo con la etapa a) (12,6 g, 60 mmoles), clorhidrato de 2,4-diclorofenilhidrazina (12,8 g, 60 mmoles) y ácido acético glacial (200 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y colocó en agua en hielo, a través de lo cual se obtuvo una masa pegajosa, que se extrajo con cloruro de metileno. Las fracciones de cloruro de metileno combinadas se lavaron con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó

a sequedad para dar un sólido amarillo pálido (12,7 g, 57% de rendimiento teórico).

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

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 3,3 (dd, 1H), 3,7 (dd, 1H), 5,9 (dd, 1H), 7,09-7,25 (m, 7H).

**(c) Cloruro de ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico**

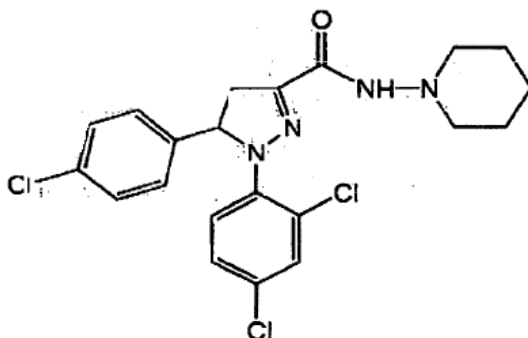


5

Bajo atmósfera de nitrógeno el ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico (2,5 g, 6,8 mmol) obtenido de acuerdo con la etapa (b) se disolvió en 4 ml de cloruro de tionilo y se calentó a reflujo durante 2,5 horas. El exceso de cloruro de tionilo se retira de la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo bruto resultante (2,6 g) se usa sin ninguna purificación adicional.

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

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



15

Bajo atmósfera de nitrógeno se disolvieron N-aminopiperidina (0,6 ml, 5,6 mmol) y trietilamina (4 ml) en cloruro de metileno (25 ml). La mezcla resultante se enfrió en hielo  $0^\circ\text{C}$  y se añadió gota a gota una solución de cloruro de ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico obtenido en la etapa (c) en cloruro de metileno (15 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente  $25^\circ\text{C}$ ) durante la noche.

20

Más tarde la mezcla de reacción se lavó con agua, seguido por una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, después nuevamente con agua, se secó en sulfato de sodio, se filtró y evaporó a sequedad en un rotavapor. El sólido crudo resultante se cristalizó en etanol. El sólido cristalizado se eliminó por medio de filtración y las aguas madre se concentraron para producir una segunda fracción del producto cristalizado. Las dos fracciones se combinaron 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  $183-86^\circ\text{C}$ .

25

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

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1,4 (m, 2H), 1,7 (m, 4H), 2,8 (m, 4H), 3,3 (dd,  $J=6,1$  y  $18,3\text{Hz}$ , 1H), 3,7 (dd,  $J=12,5$  y  $18,3\text{Hz}$ , 1H), 5,7 (dd,  $J=6,1$  y  $12,5\text{Hz}$ , 1H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,4 (s, 1H).

30 Los compuestos de acuerdo con los siguientes ejemplos 2-6 se han preparado en forma análoga al proceso descrito en el Ejemplo 1.

**Ejemplo 2:****5-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ácido carboxílico-[1,2,4]triazol-4-ilamida**

Punto de fusión: 134-138°C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3448, 1686, 1477, 1243, 1091, 821.

- 5  $^1\text{H}$  RMN( $\text{CDCl}_3$ , S): 8,1 (dd,  $J=6,2$  y  $17,9\text{Hz}$ , 1H), 3,7 (dd,  $J=12,3$  y  $17,9\text{Hz}$ , 1H), 5,9 (dd,  $J=6,2$  y  $12,3$  Hz, 1H), 7,2-7,5 (m, 7H), 8,7 (s, 2H), 12,0 (bs, 1H).

**Ejemplo 3:****Clorhidrato de 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ácido carboxílico-(4-metil-piperazin-1-il)-amida**

- 10 Punto de fusión: 150-55°C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3433, 1685, 1477, 1296, 1246, 1088, 1014, 825.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 2,7 (d,  $J=4,2\text{Hz}$ , 3H), 3,0-3,4 (m, 9H), 3,6 (dd,  $J=11,9$  y  $17,9$  Hz, 1 H), 5,8 (dd,  $J=5,5$  y  $11,9$  Hz, 1 H), 7,1 (d,  $J=8,4\text{Hz}$ , 2H), 7,25 (2d,  $J=8,4$  y  $8,7$  Hz, 3H), 7,4 (d,  $J=2,2\text{Hz}$ , 1 H), 7,5 (d,  $J=8,7\text{Hz}$ , 1H), 9,8 (s, 1 H), 11,2 (bs).

- 15 **Ejemplo 4:**

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

Este compuesto se obtuvo en la forma de un aceite.

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2974, 1621, 1471, 1274, 1092, 820

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): ,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).

- 20 **Ejemplo 6:**

**N-[5-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carbonil]-4-metil-fenilsulfonamida**

Este compuesto se obtuvo en la forma de un sólido amorfo.

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

- 25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , S): 2,4 (s, 3H), 3,2 (dd,  $J=6,6$  y  $18,3\text{Hz}$ , 1 H), 3,6 (dd,  $J=12,8$  y  $18,3\text{Hz}$ , 1H), 5,8 (dc,  $J=6,6$  y  $12,8\text{Hz}$ , 1H), 7 (d,  $J=8,2\text{Hz}$ , 2H), 7,2 (s, 1H), 7,3-7,4 (m, 6H), 8 (d,  $J=8,1\text{Hz}$ , 2H), 9 (s, 1 H).

**Ejemplo 7:****N-óxido de N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxamida**

- 30 Bajo gas nitrógeno como una atmósfera inerte se disolvió N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxamida (0,15 g, 332  $\mu\text{moles}$ ) en 7 ml de diclorometano. La solución resultante se enfrió en hielo a 0°C y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (0,204 g, 0,83  $\mu\text{moles}$ ) en varias porciones. Después de agitar durante 15 minutos una cromatografía de capa fina control mostró ningún material de partida estaba continuando. Una solución saturada de bicarbonato de sodio luego se añadió lentamente, las fases orgánicas se separaron, se lavaron con agua, se secaron en sulfato de sodio y filtraron. La solución filtrada se evaporó a sequedad y el producto bruto se purificó por medio de la cromatografía en columna que produce 78 mg (50% del rendimiento teórico) de N-  
35 óxido de N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxamida en la forma de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 115-120 °C.

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

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , S): 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, 1 H.)

- 40 **Datos farmacológicos:**

1. Determinación in vitro de afinidad para los receptores de  $\text{CB}_1/\text{CB}_2$

La afinidad de los compuestos de invención de pirazolina sustituida a los receptores de  $\text{CB}_1/\text{CB}_2$  se determinó como se describió anteriormente. Algunos de los valores obtenidos se dan en la siguiente tabla I:



Tabla I:

Compuesto de acuerdo con el Ejemplo	Radioligando del receptor CB <sub>1</sub> : [ <sup>3</sup> H]-CP55940		Radioligando del receptor CB <sub>2</sub> : [ <sup>3</sup> H]-CP55940	
	% Inhibición 10 <sup>-6</sup> M	K <sub>i</sub> (nM)	% Inhibición 10 <sup>-6</sup> M	K <sub>i</sub> (nM)
1	93%	< 25	33 %	> 1000

Como se puede observar a partir de los valores dados en la tabla 1 los compuestos de invención de pirazolina son particularmente adecuados para regular el receptor CB<sub>1</sub>.

## 5 II. Sistema del bioensayo in vivo para la determinación de la actividad cannabinoide

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

Tabla II:

Compuesto de acuerdo con el Ejemplo	dosis administrada: 5 mg/kg i.v. Efecto agonista				dosis administrada 5 mg/kg i.v. antes de Win 55212-2 en una dosis de 1,25 mg/kg i.v. Efecto antagonista			
	A	B	C	D	A	B	C	D
1	0	0	0	0	74	100	100	100

i.v. intravenoso  
 A: Prueba de placa caliente  
 B: Hipotermia  
 C: Catalepsia  
 D: Sedación

- 10 Como se puede observar a partir de los valores dados en la tabla II los compuestos de invención de pirazolina muestran un efecto antagonista.

### .III. Prueba in vivo para actividad antiobesidad

La prueba in vivo para la actividad antiobesidad se realizó como se describió anteriormente, por la cual cuatro grupos diferentes de 10 ratas se trataron de la siguiente manera:

#### 15 Grupo I:

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

#### Grupo II:

- 20 El segundo grupo de ratas se trató con el compuesto de invención N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxamida de acuerdo con Ejemplo 1. Dicho compuesto se administró por vía intraperitoneal a las ratas durante un período 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 ingrediente activo conocido por reducir el apetito. Dicho compuesto se administró por vía intraperitoneal en las ratas durante un período de 14 días en una dosis diaria de (5 mg/kg de peso corporal).

- 25 Como se puede observar en la **Figura 1** el peso corporal se reduce debido a la administración del compuesto de la invención de acuerdo con el ejemplo 1 y este efecto también se observa después que termina el tratamiento.

La **Figura 2** muestra la reducción de la ingesta de alimentos debido a la administración del compuesto de invención de acuerdo con el ejemplo 1.

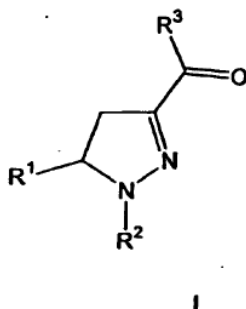
**IV. Prueba in vivo para la actividad antidepresiva**

La prueba in vivo para la actividad antidepresiva de los compuestos de invención de pirazolina en la prueba se realizó como se describió anteriormente. En particular, el compuesto de acuerdo con el ejemplo 1 presentó efectos positivos con respecto al tiempo de inmovilidad y tiempo de esfuerzo.

5

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de pirazolina sustituida de fórmula general I,



en la que

5 R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido;

R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido;

10 R<sup>3</sup> representa un saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo que contiene el grupo cicloalifático, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido; o R<sup>3</sup> representa un opcionalmente al menos grupo arilo o heteroarilo monosustituido, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido; o R<sup>3</sup> representa un resto -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

15 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> idéntico o diferente, representan un átomo de hidrógeno; un radical alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un radical saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo que contiene el grupo cicloalifático, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico monosustituido; o un opcionalmente al menos grupo arilo o heteroarilo monosustituido, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido y/o unir por medio de un grupo alquileo lineal o ramificado; un resto -SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>-; o un resto -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, con la condición de que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> no representen en forma idéntica hidrógeno;

20 R<sup>6</sup> representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; a saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo que contiene un grupo cicloalifático, que puede ser condensado con un sistema anular mono o policíclico; o un opcionalmente al menos grupo arilo o heteroarilo monosustituido, que puede ser condensado con un sistema anular mono o policíclico y/o unir por medio de un grupo alquileo lineal o ramificado;

25 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un radical alifático no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo que contiene un grupo cicloalifático, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico monosustituido; o un opcionalmente al menos grupo arilo o heteroarilo monosustituido, que puede ser condensado con un  
30 opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido y/o unido por medio de un grupo alquileo lineal o ramificado;

35 opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente N-óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este,

como un medicamento para la administración en una dosis diaria en una cantidad de 1 a 2000 miligramos de sustancia activa durante una o varias ingestas por día, en el que el medicamento contiene uno o más portadores o excipientes fisiológicamente aceptables.

40 2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, OH, NO<sub>2</sub>, -(C=O)-R', SH, SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NH<sub>2</sub>, NHR', NR'R'', -(C=O)-NH<sub>2</sub>, -(C=O)-NHR' y -(C=O)-NR'R'' por lo que R' y R'' para cada sustituyente independientemente representan alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, o R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  
45 seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF<sub>3</sub>, o R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo, que está

mono-sustituido con un átomo de cloro en la posición 4.

3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada porque**  $R^2$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un átomo de halógeno,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $OH$ ,  $NO_2$ ,  $-(C=O)-R'$ ,  $SH$ ,  $SR'$ ,  $SOR'$ ,  $SO_2R'$ ,  $NH_2$ ,  $NHR'$ ,  $NR'R''$ ,  $-(C=O)-NH$  2,  $-(C=O)-NHR'$  y  $-(C=O)-NR'R''$ , por lo cual  $R'$  y opcionalmente  $R''$  para cada sustituyente independientemente representan alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, o  $R^2$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  y  $CF_3$ , o  $R^2$  representa un grupo fenilo, que está di-sustituido con dos átomos de cloro en su posición 2- y 4.

4. Composición farmacéutica de acuerdo con una o más reivindicaciones 1-3, **caracterizada porque**  $R^3$  representa un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, opcionalmente al menos como miembro del anillo que contiene un heteroátomo, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido, o  $R^3$  representa un opcionalmente al menos un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros mono-sustituido, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos un sistema anular mono o policíclico mono-sustituido, o  $R^3$  representa un resto  $-NR^4R^5$ , o  $R^3$  representa un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$  saturado, opcionalmente al menos uno monosustituido, opcionalmente como miembro del anillo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, que puede ser condensado con opcionalmente al menos un sistema anular mono o policíclico mono-sustituido, o  $R^3$  representa un resto  $-NR^4R^5$ , o  $R^3$  representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo piperazinilo, por lo cual cada uno de estos grupos puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo  $C_{1-6}$ , o  $R^3$  representa un resto  $-NR^4R^5$ .

5. Composición farmacéutica de acuerdo con una o más reivindicaciones 1-4, **caracterizada porque**  $R^4$  y  $R^5$ , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un radical alifático  $C_{1-6}$  no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, opcionalmente al menos que contiene un heteroátomo como miembro del anillo, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos un sistema anular mono o policíclico mono-sustituido; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido y/o unido por medio de un grupo metileno ( $-CH_2-$ ) o etileno ( $-CH_2-CH_2$ ); un resto  $-SO_2-R^6$ ; o un resto  $-NR^7R^8$ , o uno de estos residuos  $R^4$  y  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno el otro de estos residuos  $R^4$  y  $R^5$  representa un opcionalmente al menos un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$ , saturado o insaturado mono-sustituido, opcionalmente al menos que contiene un heteroátomo como miembro del anillo que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido; o un opcionalmente al menos grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros mono-sustituido, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido; un resto  $-SO_2-R^6$ ; o un resto  $-NR^7R^8$ , o  $R^4$  y  $R^5$ , idénticos o diferentes, cada uno representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o uno de estos residuos  $R^4$  y  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno y el otro de estos residuos  $R^4$  y  $R^5$  representa un opcionalmente al menos grupo pirrolidinilo mono-sustituido; un opcionalmente al menos grupo piperidinilo mono-sustituido; un opcionalmente al menos grupo piperazinilo mono-sustituido; un opcionalmente al menos grupo triazolilo mono-sustituido; un resto  $SO_2-R^6$ ; o un resto  $-NR^7R^8$ , o  $R^4$  y  $R^5$ , 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 ter-butilo.

6. Composición farmacéutica de acuerdo con una o más reivindicaciones 1-5, **caracterizada porque**  $R^6$  representa un grupo alifático  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, opcionalmente al menos que contiene un heteroátomo como miembro del anillo, que puede ser condensado con a sistema anular mono o policíclico; o un opcionalmente grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros al menos mono-sustituido, que puede ser condensado con un sistema anular mono o policíclico y/o unido por medio de un grupo metileno ( $-CH_2-$ ) o etileno ( $-CH_2-CH_2$ ), o  $R^6$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ; un grupo cicloalifático saturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede ser condensado con un sistema anular mono o policíclico; o un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo  $C_{1-6}$ .

7. Composición farmacéutica de acuerdo con una o más reivindicaciones 1-6, **caracterizada porque**  $R^7$  y  $R^8$ , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un radical alifático  $C_{1-6}$  no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un saturado o insaturado, opcionalmente al menos un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$  mono-sustituido, opcionalmente al menos que contiene un heteroátomo como miembro del anillo, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido; o un opcionalmente al menos grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros mono-sustituido, que puede ser condensado con un opcionalmente al menos sistema anular mono o policíclico mono-sustituido y/o unido por medio de un grupo metileno ( $-CH_2-$ ) o etileno ( $-CH_2-CH_2$ ), preferentemente  $R^7$  y  $R^8$ , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; o un radical alquilo  $C_{1-6}$ .

8. Composición farmacéutica de acuerdo con una o más reivindicaciones 1 a 7  
en la que

R<sup>1</sup> representa un anillo fenilo, que está mono-sustituido con un átomo de halógeno, en su posición 4,

R<sup>2</sup> representa un anillo fenilo, que es di-sustituido con dos átomos de halógeno, en su posición 2 y 4,

R<sup>3</sup> representa un grupo pirrolidinilo; un grupo piperidinilo; un grupo piperazinilo; un grupo homo-piperazinilo; un grupo morfolinilo; o un resto -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

5 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado,

R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado; un resto SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>; un grupo pirrolidinilo; un grupo piperidinilo; un grupo piperazinilo; un grupo homo-piperazinilo; un grupo morfolinilo; o un grupo triazolilo, por lo que cada uno de los anillos heterocíclicos puede estar sustituido con uno o más, grupos alquilo C<sub>1-6</sub> idénticos o diferentes, y

10 R<sup>6</sup> representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, que pueden ser idénticos o diferentes,

opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente N-óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este.

15 9. Composición farmacéutica de acuerdo con una o más reivindicaciones 1 a 8 seleccionados del grupo que consiste en:

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

[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.

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

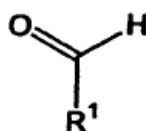
dietilamida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

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

N-[5-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carbonil]-4-metilfenilsulfonamida,

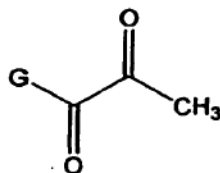
opcionalmente en la forma de un correspondiente N-óxido, una correspondiente sal o un correspondiente solvato.

25 10. Procedimiento para la fabricación de compuestos de pirazolina sustituida de fórmula general I de acuerdo con uno o más reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** al menos un compuesto benzaldehído de fórmula general II



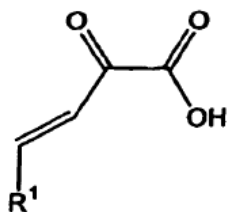
(II)

en el que R<sup>1</sup> tiene el significado de acuerdo con una o más reivindicaciones 1-9, se hace reaccionar con un compuesto piruvato de fórmula general (III)



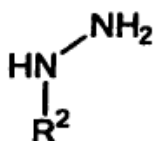
(III),

30 en la que G representa un grupo OR siendo R un radical alquilo C<sub>1-6</sub> ramificado o no ramificado o G representa un grupo O-K siendo K un catión, para dar un compuesto de fórmula general (IV)



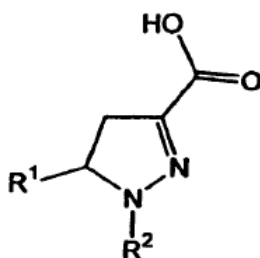
(IV)

en la que  $R^1$  tiene el significado dado anteriormente, que está opcionalmente aislado y/o opcionalmente purificado, y que se hace reaccionar con una fenil hidrazina opcionalmente sustituida de fórmula general (V)



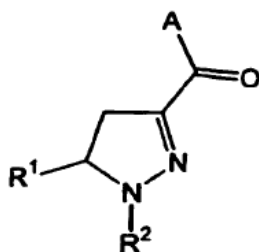
(V)

- 5 o una correspondiente sal de este, en la que  $R^2$  tiene el significado de acuerdo con una o más reivindicaciones 1-9, bajo atmósfera inerte, para dar un compuesto de fórmula general (VI)



(VI)

- 10 en la que  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado dado anteriormente, que está opcionalmente aislado y/o opcionalmente purificado, y opcionalmente transferido bajo atmósfera inerte a un compuesto de fórmula general (VII) por medio de la reacción con un agente de activación



(VII)

- 15 En la que los sustituyentes  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado dado anteriormente y A representa un grupo saliente, dicho compuesto está opcionalmente aislado y/o opcionalmente purificado, y al menos un compuesto de fórmula general (VI) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general  $R^3H$ , en la que  $R^3$  representa un resto  $-NR^4R^5$ , teniendo  $R^4$  y  $R^5$  el significado de acuerdo con una o más reivindicaciones 1-9, bajo atmósfera inerte para dar un compuesto de pirazolina sustituida de fórmula general I, en el que  $R^3$  representa un resto  $-NR^4R^5$ ,

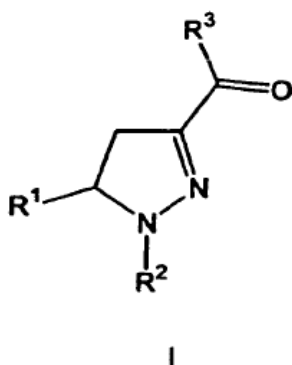
o al menos un compuesto de fórmula general (VII) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general  $R^3H$ , en la que  $R^3$  tiene el significado de acuerdo con una o más reivindicaciones 1-9 bajo atmósfera inerte para dar un

compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una o más reivindicaciones 1-9, que está opcionalmente aislado y/u opcionalmente purificado.

5 11. Medicamento que comprende al menos un compuesto de pirazolina sustituida de fórmula general I definido en una o más reivindicaciones 1 a 9 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que el medicamento está adaptado para administración parenteral, para administración oral, para administración tópica o para administración por medio de un supositorio.

10 12. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el medicamento que se puede administrar por vía oral está en la forma de comprimidos, gránulos, cápsulas, pastillas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, o formas en polvo secas apropiadas para la reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de usar.

13. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, **caracterizado porque** comprende al menos un compuesto de fórmula general I



en el que

15 R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF<sub>3</sub>,

R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF<sub>3</sub>,

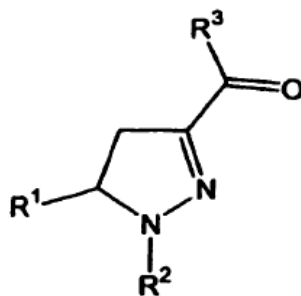
20 R<sup>3</sup> representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo piperazinilo, por lo que cada uno de estos grupos pueden estar sustituidos con uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, o R<sup>3</sup> representa un resto -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

25 uno de los residuos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno y el otro de los residuos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representa un grupo pirrolidinilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un opcionalmente al menos grupo piperidinilo mono-sustituido; un opcionalmente al menos grupo piperazinilo mono-sustituido; un resto -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; o un resto -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, 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 ter-butilo,

R<sup>6</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>; un grupo cicloalifático saturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede ser condensado con un sistema anular mono o policíclico; o un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, y

30 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente N-óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este.

14. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, **caracterizado porque** comprende al menos un compuesto de fórmula general I



en la que

5  $R^1$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, alcoxi  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, F, Cl, Br, I,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , CN, OH,  $NO_2$ ,  $-(C=O)-R'$ , SH,  $SR'$ ,  $SOR'$ ,  $SO_2R'$ ,  $NH_2$ ,  $NHR'$ ,  $NR'R''$ ,  $-(C=O)-NH_2$ ,  $-(C=O)-NHR'$  y  $-(C=O)-NR'R''$ , a través del cual  $R'$  y  $R''$  en cada aparición independientemente representan un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado,

10  $R^2$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, alcoxi  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, F, Cl, Br, I,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , CN, OH,  $NO_2$ ,  $-(C=O)-R'$ , SH,  $SR'$ ,  $SOR'$ ,  $SO_2R'$ ,  $NH_2$ ,  $NHR'$ ,  $NR'R''$ ,  $-(C=O)-NH_2$ ,  $-(C=O)-NHR'$  y  $-(C=O)-NR'R''$ , por lo que  $R'$  y  $R''$  en cada aparición independientemente representan un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado,

15  $R^3$  representa un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$  saturado o insaturado, por el cual dicho grupo cicloalifático  $C_{3-8}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, alcoxi  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, OH, F, Cl, Br, I, CN,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$  y oxo ( $=O$ ) y por el cual dicho grupo cicloalifático  $C_{3-8}$  puede contener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S como miembros anulares, o  $R^3$  representa un resto  $-NR^4R^5$ ,

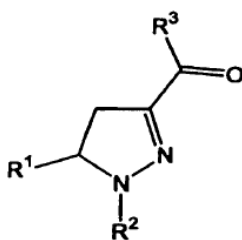
$R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado,

20  $R^5$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado; un resto  $SO_2R^6$ ; un grupo cicloalifático  $C_{3-8}$  saturado o insaturado, por lo que dicho grupo cicloalifático  $C_{3-8}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, OH, F, Cl, Br, I, CN,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$  y oxo ( $=O$ ) y por lo que dicho grupo cicloalifático  $C_{3-8}$  puede contener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S como miembros anulares, y

25  $R^6$  representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, F, Cl, Br, I,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , CN, OH,  $NO_2$ ,  $-(C=O)-R'$ , SH,  $SR'$ ,  $SOR'$ ,  $SO_2R'$ ,  $NH_2$ ,  $NHR'$ ,  $NR'R''$ ,  $-(C=O)-NH_2$ ,  $-(C=O)-NHR'$  y  $-(C=O)-NR'R''$ , por lo que  $R'$  y  $R''$  en cada aparición independientemente representan a

30 opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente N-óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este.

35 15. Medicamento de acuerdo con una o más reivindicaciones 11, 12 o 14, **caracterizado porque** comprende al menos un compuesto de fórmula general I



I



en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF<sub>3</sub>,

5 R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF<sub>3</sub>,

R<sup>3</sup> representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo piperazinilo, por lo que cada uno de estos grupos puede estar sustituido con uno o más de los grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, o R<sup>3</sup> representa un resto -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

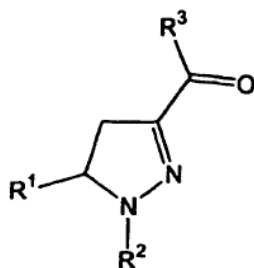
R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado,

10 R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado; un resto -SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>; un grupo pirrolidinilo; un grupo piperidinilo; un grupo piperazinilo; un grupo homo-piperazinilo; un grupo morfolinilo; un grupo triazolilo; por el cual cada uno de los anillos heterocíclicos puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> idénticos o diferentes, y

R<sup>6</sup> representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, que pueden ser idénticos o diferentes,

15 opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente N-óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este.

16. Medicamento de acuerdo con una o más reivindicaciones 11 - 15, **caracterizado porque** comprende al menos un compuesto de fórmula general I



20

en la que

R<sup>1</sup> representa un anillo fenilo, que está mono-sustituido con un átomo de halógeno, en su posición 4,

R<sup>2</sup> representa un anillo fenilo, que está di-sustituido con dos átomos de halógeno, en su posición 2 y 4,

25 R<sup>3</sup> representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo homo-piperazinilo, un grupo morfolinilo, o un resto -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado,

R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado; un resto -SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>; un grupo pirrolidinilo; un grupo piperidinilo; un grupo piperazinilo; un grupo homo-piperazinilo; un grupo morfolinilo; o un grupo triazolilo por lo que cada uno de los anillos heterocíclicos puede estar sustituido con uno o más, grupos alquilo C<sub>1-6</sub> idénticos o diferentes, y

30 R<sup>6</sup> representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, que puede ser idénticos o diferentes, opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un correspondiente N-óxido de este, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este.

35 17. Medicamento de acuerdo con una o más reivindicaciones 11 - 16, **caracterizado porque** comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

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

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

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

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

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

5 N-[5-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carbonil]-4-metilfenilsulfonamida,

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

18. Medicamento de acuerdo con una o más reivindicaciones 11-17 para la modulación de 18. receptores cannabinoides, preferentemente receptores cannabinoides 1 (CB<sub>1</sub>), para el profilaxis y/o 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 reproductivos, en el que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en trastornos de la ingesta de alimentos, bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina); abuso y/o adición al alcohol, abuso de nicotina y/o adicción de nicotina, abuso de drogas y/o adicción a drogas y/o abuso de medicamentos y/o adicción de medicamentos;

15 cáncer o para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más tipos de cáncer seleccionados del grupo que consiste en cáncer de cerebro, cáncer de hueso, cáncer de labios, cáncer de boca, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de colon, cáncer intestinal y cáncer de próstata o para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más tipos de cáncer seleccionados del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer intestinal y cáncer de próstata;

20 trastornos óseos, o osteoporosis (por ejemplo osteoporosis asociado con una predisposición genética, deficiencia de hormonas sexuales, o envejecimiento), enfermedad ósea asociada al cáncer o enfermedad del Paget de hueso; esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelares, trastornos espinocerebelares, trastornos cognitivos, trauma craneano, trauma cefálico, accidente cerebrovascular ataques de pánico, neuropatía periférica, glaucoma, migraña, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Raynaud, trastornos de temblor, trastornos compulsivos, demencia senil, trastornos tímicos, disquinesia tardía, trastornos bipolares, trastornos del movimiento inducido por medicamentos, distonía, shock endotoxémico, shock 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 el tránsito intestinal.

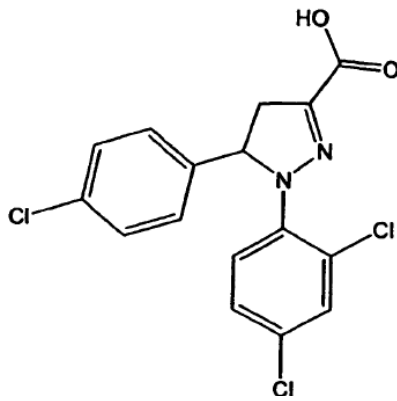
19. Uso de al menos un compuesto de pirazolina sustituida definido en una de las reivindicaciones 1-9 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la modulación de los receptores cannabinoides, preferentemente receptores cannabinoides 1 (CB 1), para la profilaxis y/o 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 reproductivos, en el que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en trastornos de la ingesta de alimentos, bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina); psicosis; abuso del alcohol y/o adición al alcohol, abuso de nicotina y/o adicción de nicotina, abuso de drogas y/o adicción a drogas y/o abuso de medicamentos y/o adicción de medicamentos;

40 cáncer, o para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más tipo de cáncer seleccionados del grupo que consiste en cáncer de cerebro, cáncer de hueso, cáncer de labios, cáncer de boca, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de colon, cáncer intestinal y cáncer de próstata;

45 trastornos óseos, u osteoporosis (por ejemplo, osteoporosis asociados con una predisposición genética, deficiencia de hormonas sexuales, o envejecimiento), enfermedad ósea asociada al cáncer o enfermedad del Paget del hueso; esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelares, trastornos espinocerebelares, trastornos cognitivos, trauma craneano, trauma cefálico, accidente cerebrovascular, ataques de pánico, neuropatía periférica, glaucoma, migraña, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Raynaud, trastornos de temblor, trastornos compulsivos, demencia senil, trastornos tímicos, disquinesia tardía, trastornos bipolares, trastornos del movimiento inducido por medicamentos, distonía, shock endotoxémico, shock hemorrágico, hipotensión, insomnio, trastornos inmunológicos, placas escleróticas, vómitos, diarrea, asma, trastornos de la memoria, prurito, dolor, o para la potenciación del efecto analgésico de analgésicos narcóticos y no narcóticos, o para influir en el tránsito intestinal

55

20. El compuesto



5 opcionalmente en la forma de uno de los estereoisómeros, enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en la forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una correspondiente sal de este, o un correspondiente solvato de este.

Figura 1

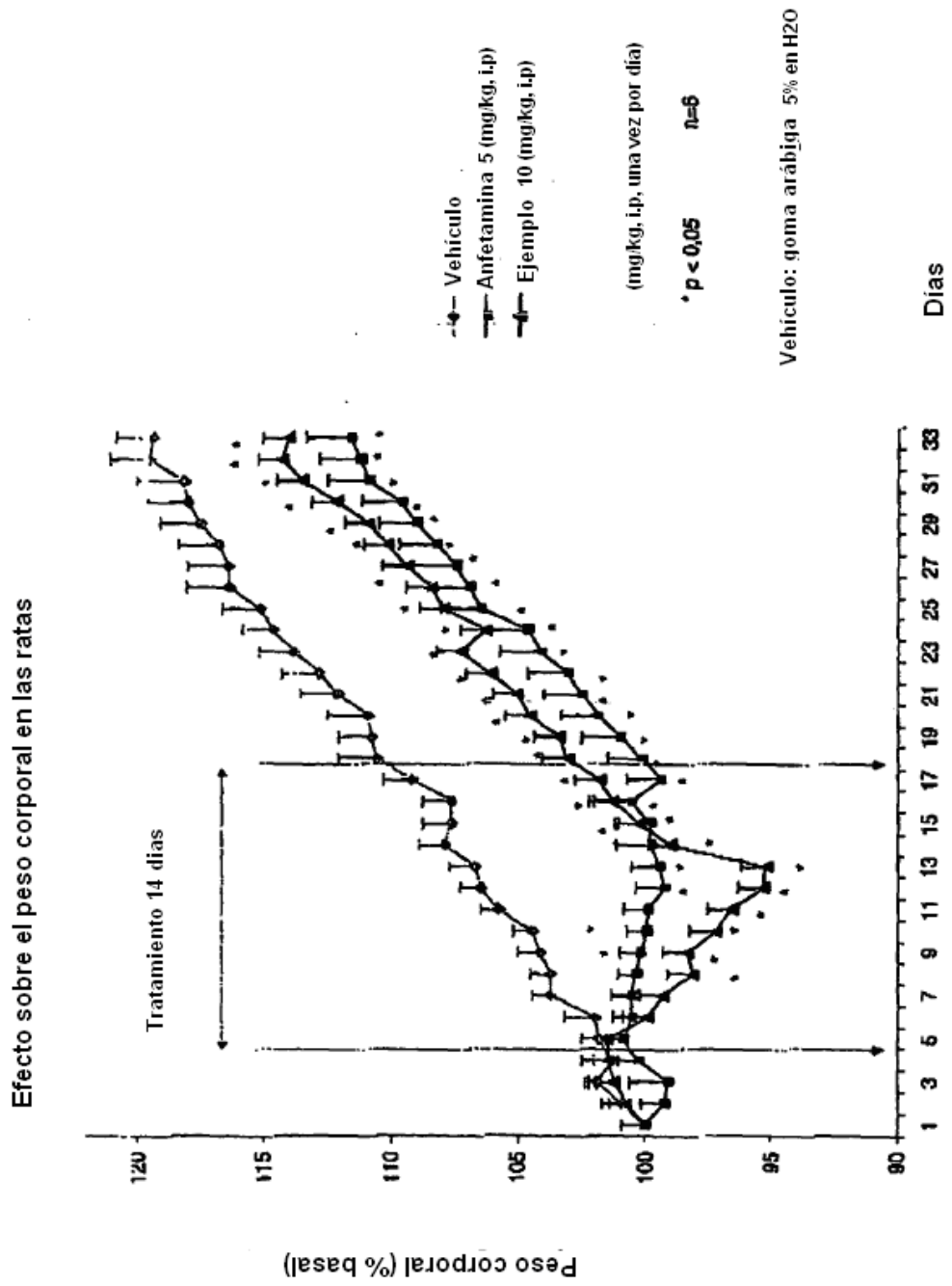


Figura 2

Ingesta de alimentos en ratas

