(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 427 442**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2008** **E 11182678 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013** **EP 2402330**

(54) Título: **Derivados de pirazolona como inhibidores de PDE4**

(30) Prioridad:

16.05.2007 EP 07108314

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2013

(73) Titular/es:

TAKEDA GMBH (100.0%)
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE

(72) Inventor/es:

SCHMIDT, BEATE;
SCHEUFLER, CHRISTIAN;
VOLZ, JÜRGEN;
FETH, MARTIN P.;
HUMMEL, ROLF-PETER;
HATZELMANN, ARMIN;
ZITT, CHRISTOF;
WOHLSEN, ANDREA;
MARX, DEGENHARD;
KLEY, HANS-PETER;
OCKERT, DEBORAH;
HEUSER, ANKE;
CHRISTIAANS, JOHANNES A. M.;
STERK, GEERT JAN y
MENGE, WIRO M.P.B.

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 427 442 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

Derivados de pirazolona como inhibidores de PDE4

Campo de aplicación de la invención

La invención se refiere a una asociación fijada, asociación no fijada o estuche de partes que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, así como el uso de los mismos en el tratamiento de diabetes sacarina tipo II.

Antecedentes técnicos conocidos

En la solicitud de patente internacional WO 98/31674 se describen derivados de ftalazinona como inhibidores de PDE4. En las solicitudes de patente internacional WO 02/064584, WO 02/085906, WO 2004/017974, WO 2004/018449, WO 2004/018451, WO 2004/018457, WO 2005/075456 y WO 2005/075457 se describen derivados de ftalazinona o piridazinona con un sustituyente de piperidinilo como inhibidores de PDE4. En la solicitud de patente europea EP 0126651 se desvelan 2,4-dihidro-5-[fenil (sustituido)]-4,4-disustituido-3H-pirazol-3-onas y 2,4-dihidro-5-[fenil (sustituido)]-4,4-disustituido-3H-pirazol-3-tionas para uso como agentes cardiotónicos y antihipertensivos. En la patente de EE.UU. 2903460 se describen derivados de pirazolona con un sustituyente de piperidinilo como analgésicos y antipiréticos.

Descripción de la invención

La invención se refiere a una asociación fijada, asociación no fijada o estuche de partes que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, así como el uso de los mismos en el tratamiento de diabetes sacarina tipo II.

En un primer aspecto, la invención se refiere a una asociación fijada, asociación no fijada o estuche de partes que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

En una realización del primer aspecto, la invención se refiere a una asociación fijada que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

En una realización más del primer aspecto, la invención se refiere a una asociación no fijada o estuche de partes que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

En una realización más del primer aspecto, la invención se refiere a una asociación fijada, asociación no fijada o estuche de partes que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, en los que la sal farmacéuticamente aceptable de metformina es la sal hidrocloruro de metformina.

En una realización más del primer aspecto, la invención se refiere a una asociación fijada que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, en los que la sal farmacéuticamente aceptable de metformina es la sal hidrocloruro de metformina.

En una realización más del primer aspecto, la invención se refiere a una asociación no fijada o estuche de partes que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil) pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, en los que la sal farmacéuticamente aceptable de metformina es la sal hidrocloruro de metformina.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a una asociación fijada, asociación no fijada o estuche de partes que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de diabetes sacarina tipo II.

En una realización del segundo aspecto, la invención se refiere a una asociación fijada que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de diabetes sacarina tipo II.

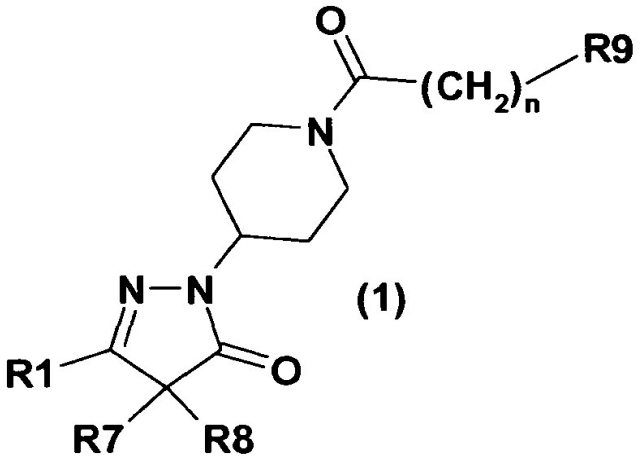
En una realización más del segundo aspecto, la invención se refiere a una asociación no fijada o estuche de partes que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil) pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de diabetes sacarina tipo II.

En una realización más del segundo aspecto, la invención se refiere a una asociación fijada, asociación no fijada o estuche de partes que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de diabetes sacarina tipo II, en los que la sal farmacéuticamente aceptable de metformina es la sal hidrocloruro de metformina.

En una realización más del segundo aspecto, la invención se refiere a una asociación fijada que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de diabetes sacarina tipo II, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de metformina es la sal hidrocloruro de metformina.

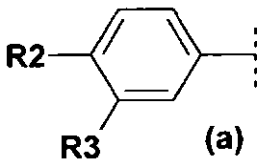
En una realización más del segundo aspecto, la invención se refiere a una asociación no fijada o estuche de partes que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil) pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de diabetes sacarina tipo II, en los que la sal farmacéuticamente aceptable de metformina es la sal hidrocloruro de metformina.

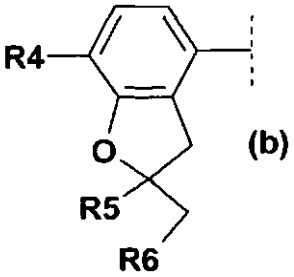
Compuestos de fórmula 1



en la que:

R1 representa un fenil-derivado de fórmula (a) o (b):





en la que:

R2 es seleccionado del grupo que consiste en 1-2C-alcoxi y 1-2C-alcoxi que está completamente o predominantemente sustituido por flúor;

R3 es seleccionado del grupo que consiste en 1-2C-alcoxi, 3-5C-cicloalcoxi, 3-5C-cicloalquil-metoxi y 1-2C-alcoxi que está completamente o predominantemente sustituido por flúor;

R4 es seleccionado del grupo que consiste en 1-2C-alcoxi y 1-2C-alcoxi que está completamente o predominantemente sustituido por flúor;

R5 es 1-2C-alquilo y

R6 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y 1-2C-alquilo o R5 y R6 juntos y con inclusión de los dos átomos de carbono, a que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros espiro-ligado;

R7 es 1-3C-alquilo y

R8 es 1-3C-alquilo o R7 y R8 junto con el átomo de carbono, a que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado de 3, 4, 5 ó 6 miembros espiro-ligados,

R9 es -N(R11)R12,

en la que:

R11 y R12 juntos y con inclusión del átomo de nitrógeno a que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en un anillo pirrolidin-2,5-dion-1-ílico, isoindol-1,3-dion-2-ílico, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-ílico, pirrolidin-2-on-1-ílico, piperidin-2,6-dion-1-ílico, morfolin-3,5-dion-4-ílico, tio-morfolin-3,5-dion-4-ílico, tiomorfolin-1-óxido-3,5-dion-4-ílico y uno tiomorfolin-1,1-dióxido-3,5-diona-4-ílico y

n es 1 ó 2;

o un estereoisómero de estos compuestos, así como 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona como uno de estos compuestos de fórmula 1 se pueden preparar como sigue:

Como se muestra en el esquema de reacción 1 los compuestos de fórmula 1, en la que R1, R7, R8 y R9 tienen los significados ya mencionados y n es 1 se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 2 con un compuesto de fórmula R9-H, en la que R9 tiene los significados ya mencionados en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo N,N-dimetilformamida, 1-metil-pirrolidin-2-ona, etanol, 2-propanol, 1-propanol, butanol, acetonitrilo o tetrahidrofurano, preferiblemente en presencia de una base, tal como, por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio o diisopropiletilamina y preferiblemente a temperatura elevada hasta el punto de ebullición del disolvente que se esté usando.

Los compuestos de fórmula 2, en la que R1, R7 y R8 tienen los significados ya mencionados se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 4 con cloruro de cloroacetilo o anhídrido cloroacético en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo diclorometano, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano o acetonitrilo, preferiblemente en presencia de una base, tal como, por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina, preferiblemente a una temperatura entre 0°C y temperatura normal.

Los compuestos de fórmula 1, en la que R1, R7, R8 y R9 tienen los significados ya mencionados y n es 2 se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 3 con un compuesto de fórmula R9-H, en la que R9 tiene los significados ya mencionados en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo N,N-dimetilformamida, 1-metil-pirrolidin-2-ona, metanol, etanol, tetrahidrofurano, diclorometano o tolueno, preferiblemente en presencia de una base, tal como, por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio, diisopropiletilamina o trietilamina y preferiblemente a temperatura elevada hasta el punto de ebullición del disolvente que se esté usando.

Los compuestos de fórmula 3, en la que R1, R7 y R8 tienen los significados ya mencionados se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 4 con cloruro de prop-2-enoílo en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo diclorometano, cloroformo, acetonitrilo o tetrahidrofurano, preferiblemente en presencia de una base, tal como, por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina. La reacción se realiza preferiblemente a temperatura normal.

Los compuestos de fórmula 4, en la que R1, R7 y R8 tienen los significados ya mencionados se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 5 con un piperdin-derivado activado en la posición 4 y protegido en la posición 1, tal como, por ejemplo 4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo o 4-(metanosulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo N,N-dimetilformamida, 1-metil-pirrolidin-2-ona o dioxano, en presencia de una base fuerte, tal como, por ejemplo etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio y preferiblemente a temperatura elevada, tal como, por ejemplo 80 a 150°C.

Alternativamente, los compuestos de fórmula 4, en la que R1, R7 y R8 tienen los significados ya mencionados se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 6 con dihidrocloruro de piperidin-4-ilhidrazina en un sistema disolvente metanol/agua, preferiblemente a temperaturas elevadas, especialmente al punto de ebullición del sistema disolvente que se esté usando.

Los compuestos de fórmula 5, en la que R1, R7 y R8 tienen los significados ya mencionados se pueden obtener haciendo reaccionar un éster de ácido α,α-disustituido-β-oxobencenopropiónico adecuadamente sustituido de fórmula 6 con hidrato de hidrazina en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo un alcohol como etanol o metanol, preferiblemente a temperatura elevada, especialmente al punto de ebullición del disolvente que se esté

usando. El éster del éster de ácido α,α-disustituido-β-oxobencenopropiónico puede ser un éster 1-4C-alquílico; en particular se prefiere - como se muestra en el esquema de reacción 1 - el éster metílico.

Los compuestos de fórmula 6, en la que R1, R7 y R8 tienen los significados ya mencionados se pueden preparar haciendo reaccionar un derivado de ácido benzoico activado de fórmula 8, en la que R1 tiene los significados ya mencionados con un éster de fórmula 7, en la que R7 y R8 tienen los significados ya mencionados, en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo tetrahidrofurano, dietil éter, tolueno, N,N-dimetilformamida o 1-metil-pirrolidin-2-ona, en presencia de una base fuerte, tal como por ejemplo litio diisopropilamina, butil-litio o hidruro de sodio, a bajas temperaturas, preferiblemente por debajo de -40°C.

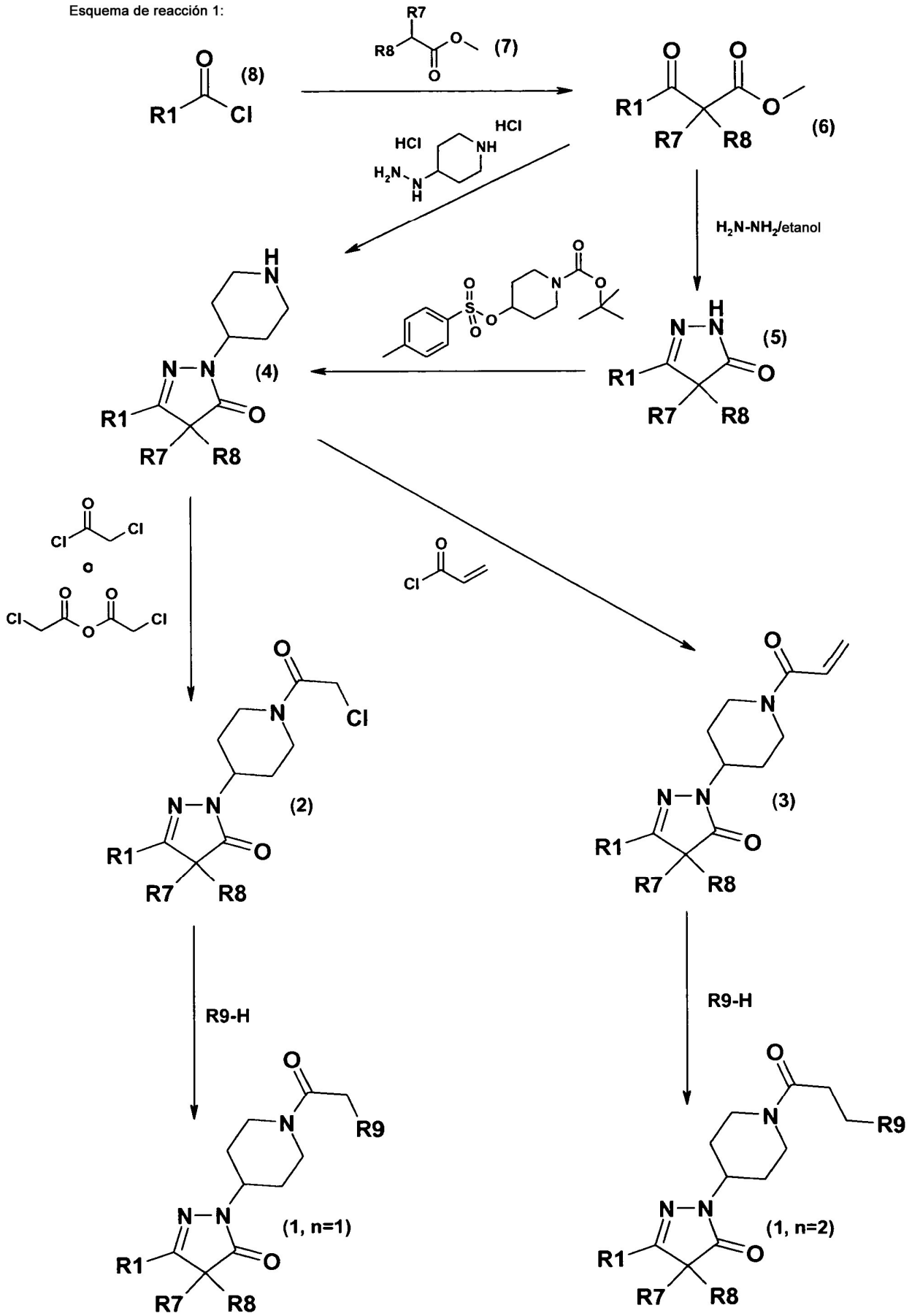
Son ésteres adecuados de fórmula 7 por ejemplo 2-metilproponato de metilo, 2-metilbutanoato de metilo, 2-etilbutanoato de metilo, 2-metilpentanoato de metilo y ciclopentancarboxilato de metilo.

Los ésteres de fórmula 7 están comercialmente disponibles o se pueden preparar según procedimientos conocidos en la técnica.

Los derivados de ácido benzoico activados de fórmula 8 se pueden obtener, por ejemplo, según los procedimientos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 92/12961, WO 94/02465, WO 95/01338 y WO 96/03399.

Una vía de síntesis alternativa a los compuestos de fórmula 5 se describe en la solicitud de patente europea EP 0126651.

Esquema de reacción 1:



Un experto en la materia sabe que, si hay un número de centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos temporalmente mediante grupos protectores para permitir que se desarrolle una reacción específicamente en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores demostrados se encuentra, por ejemplo, en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1.999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Medical Publishers, 2.000.

Los compuestos de fórmula 1 son aislados y purificados de una manera conocida de por sí, por ej., separando por destilación el disolvente a vacío y recristalizando el residuo obtenido de un disolvente adecuado o sometiéndolo a uno de los métodos de purificación habituales, tal como cromatografía de columna en un material de soporte adecuado.

Se pueden obtener diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos de fórmula 1 por ej., por síntesis asimétrica, usando compuestos de partida quirales en la síntesis y dividiendo mezclas enantiómeras y diatereómeras obtenidas en la síntesis. Preferiblemente, los compuestos diastereómeros puros y enantiómeros puros de la invención se obtienen usando compuestos de partida quirales en la síntesis.

Las mezclas enatioméricas y diastereoméricas se pueden dividir en los enantiómeros puros y diastereómeros puros por métodos conocidos para un experto en la materia. Preferiblemente, las mezclas diastereoméricas se separan por cristalización, en particular cristalización fraccionada o cromatografía. Las mezclas enantioméricas se pueden separar por ej., formando diastereómeros con un agente coadyuvante quiral, resolviendo los diastereómeros obtenidos y retirando el agente coadyuvante quiral. Como se pueden usar agentes coadyuvantes quirales, por ejemplo, ácidos quirales para separar bases enantioméricas y se pueden usar bases quirales para separar ácidos enantiómeros vía formación de sales diastereoméricas. Además, se pueden formar derivados diastereoméricos tales como ésteres diastereoméricos de las mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, respectivamente, usando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes coadyuvantes quirales. Adicionalmente, se pueden usar complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para separar mezclas enantioméricas. Alternativamente, las mezclas enantioméricas se pueden dividir usando columnas de separación quiral en cromatografía. Otro método adecuado para el aislamiento de enantiómeros es la separación enzimática.

Todas las patentes, solicitudes de patente, publicaciones, métodos de ensayo y otros materiales citados en los mismos se incorporan por referencia en sus totalidades.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona.

Preparación de 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona

Se usan las siguientes abreviaturas: min: minutos, h: hora(s), DCM: diclorometano, THF: tetrahidrofurano, AE: acetato de etilo, DMF: N,N-dimetilformamida, P. f.: punto de fusión, TA: temperatura ambiente (20 a 25°C).

1. 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona

Se suspenden 7,4 g de 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto A1) y 3,6 g de succinimida en 50 ml de 2-propanol y se calienta a 50°C. Se añaden 5,1 g de carbonato de potasio en porciones durante 1 h. Después de añadir carbonato de potasio se agita la mezcla de reacción durante 30 min a 50°C, después 3-4 h a 75°C hasta que se completa la reacción. Después de agitar durante 3-4 h a 75°C, se apaga el calentamiento y se permite que la mezcla se enfríe lentamente a TA. Se añaden 100 ml de agua, se agita la mezcla durante 0,5 h a TA y se filtra el producto cristalizado. Se seca el producto a 50°C en un secador de vacío. P. f. 218-220°C.

Compuestos de partida

A1. 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona.

Se disolvieron 157,1 g de hidrocloruro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) en 1.000 ml de DCM y 130 ml de trietilamina y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadió una disolución de 75 g de anhídrido cloroacético en 200 ml de DCM, se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla a TA hasta que se consumió el material de partida (60 min). Se lavó la mezcla de reacción con 400 ml de agua, 200 ml de Na_2CO_3 1 M (dos veces), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío. Se purificó el compuesto del título por filtración sobre sílice en AE y se cristalizó de dietil éter. P. f. 146-148°C.

Alternativa:

Se suspendieron 430 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1; síntesis alternativa 2) y 215 g de carbonato de potasio en 6,5 l de DCM. Se calienta la mezcla a reflujo y se

añaden 162 g de cloruro de cloroacetilo gota a gota durante 1 h. Se agita la mezcla a temperatura de reflujo durante 5 h, después se añaden 30 g de carbonato de potasio y 36 g más de cloruro de cloroacetilo. Después de un tiempo de reacción adicional de 1 h a reflujo se completa la reacción. Se añaden 116 g de ácido acético a la mezcla durante 10 min, después se enfría la mezcla a 20°C y durante el enfriamiento se añaden 3 l de agua. Se separa la capa orgánica de la capa acuosa; se lava la capa orgánica dos veces con 1,5 l de agua. Se extraen las capas acuosas combinadas dos veces con 0,5 l de DCM. Se combinan las capas orgánicas y se separan 6 l por destilación a vacío. Después se añaden 2,5 l de terc-butil metil éter y se concentra la disolución a vacío hasta que empieza la cristalización (aproximadamente se separan 0,8 litros por destilación). Se deja enfriar la suspensión y se agita durante la noche. Se filtra la suspensión, se seca el sólido a vacío por 50°C. P. f. 146,5-148,5°C.

B1. Hidrocloruro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona.

Alternativa 1: Preparación del compuesto del título partiendo de compuesto C1:

Se suspenden 20 g de NaH (60% en aceite de parafina) en 500 ml de DMF seco en una atmósfera de nitrógeno seco. Se añaden 124 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto C1) en porciones y se agita durante unos 30 min adicionales a TA. La disolución llega a ser ligeramente amarilla. Se añaden 168 g de 4-(Tolueno-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto E1) en 150 ml de DMF en una porción y se pone la mezcla en un baño de aceite precalentado (140°C) y se calienta durante 1,0 h. Se enfría la mezcla a 50°C (parte del toluenosulfonato de sodio cristaliza) se añaden 1.000 ml de agua y se extrae la mezcla con 200 ml de acetato de etilo (cinco veces). Se lavan las capas orgánicas combinadas con 100 ml de agua (cinco veces), 50 ml de salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío. Se disuelve el aceite obtenido en 300 ml de etanol y se añaden 300 ml de H_2SO_4 1 M y se calienta a reflujo durante 60 min. Se retira el etanol a vacío, se añaden 200 ml de agua y se lava con 100 ml de DCM (cinco veces). Se alcaliniza la capa acuosa con 40 g de NaOH en 250 ml de agua y se extrae con 200 ml de diclorometano (tres veces), se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a vacío. Se suspende el aceite en 300 ml de etanol con 30 ml de ácido clorhídrico concentrado y se calienta hasta que se disuelve. El enfriamiento en hielo causa precipitación. P. f. 217-220°C.

Alternativa 2: Preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona partiendo de compuesto D1:

Se disuelven 1.000 g de 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (compuesto D1) en 10,5 l de metanol. Se añaden rápidamente 2.500 g de dihidrocloruro de piperidin-4-il-hidrazina, disueltos en 4 l de agua. Se calienta la mezcla a reflujo y se mantiene a temperatura de reflujo durante 4 días. Se enfría la mezcla de reacción a 20°C, se añaden 10 l de agua y después se retira metanol por destilación a vacío. Se deja reposar la disolución acuosa durante la noche a TA. Se enfría la disolución y se añade hidróxido de sodio acuoso (c=10 mol/l) (aproximadamente 2 l) durante 4 a 5 h manteniendo la temperatura por debajo de 20°C y el pH debería ser mayor que 13. El producto cristaliza durante la adición de hidróxido de sodio. Se agita la mezcla 1 h a 10°C, se filtra sobre una prensa de filtro y se lava con 0,5 l de agua. Se seca el producto a 50°C en un secador de aire circulante. P. f. 119-122°C.

C1. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona.

Se disolvieron 192 g de 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (compuesto D1) en 600 ml de etanol, se añaden 145 ml de hidrato de hidrazina y se calienta la mezcla a reflujo durante 17 h. Se concentra la mezcla a vacío, se resuspende en 400 ml de etanol y se concentra de nuevo. Se hacen hervir a reflujo los sólidos durante 60 min en 400 ml de etanol, se enfría a TA y se filtra. El producto se lava con 50 ml de etanol seguido por 100 ml de dietil éter y se seca a vacío a 50°C. P. f. 193-194°C.

D1. 3-(3,4-Dimetoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo.

Se disuelven 124 ml de diisopropilamina en 500 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno seco y se enfría a 0°C y se añaden 550 ml de n-BuLi (1,6 M en hexano) gota a gota. A continuación, se enfría la mezcla a menos 40°C, usando un baño de acetona/N2 y se añaden 100 ml de 2-metilproponato de metilo. Se agita la mezcla resultante durante unos 15 min adicionales a menos 40°C, después de lo cual se añaden gota a gota 160,5 g de cloruro de 3,4-dimetoxibenzoílo disueltos en 750 ml de THF en 60 min durante lo cual se mantiene la temperatura por debajo de -40°C. Se retira el baño de enfriamiento y se continúa agitando durante 60 min a TA. Se añaden 150 ml de ácido clorhídrico 4 M y se separa la capa de THF y se lava con 100 ml de agua, 200 ml de carbonato de sodio 1 M y 100 ml de salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a vacío.

RMN ($CDCl_3$): δ = 1,56 (s, 6H); 3,65 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 3,91 (s, 3H); 6,82 (d, J=8,4 Hz,1H); 7,41 (dd, 1 H, J=1,4; 8,4 Hz) 7,99 (d,1 H, J=1,4 Hz).

E1. 4-(Tolueno-4-sulfoniloxi)-piperidid-1-carboxilato de terc-butilo.

Se disuelven 201 g de 4-Hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 160 ml de trietilamina y 6,0 g de 4-dimetilaminopiridina en 750 ml de DCM. Se añaden 191 g de cloruro de 4-toluenosulfonilo y se hace hervir a reflujo la mezcla durante 7 h. Se enfría la mezcla en hielo y se acidifica con 100 ml de H_2SO_4 1 M; se lava la capa orgánica

con 300 ml de agua (dos veces), 250 ml de disolución de Na_2CO_3 1 M (dos veces), se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a vacío. P. f. 98-101°C.

Utilidad comercial

Los compuestos de fórmula 1, así como 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona como uno de los compuestos de fórmula 1 tienen propiedades farmacéuticas valiosas, que los hace comercialmente utilizables. En particular, como inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4 (PDE4), son adecuados por otra parte como terapéutica bronquial (para el tratamiento de obstrucciones de las vías respiratorias debido a su acción dilatadora pero también debido a su acción de aumento de la velocidad respiratoria o de la actividad respiratoria) y para la eliminación de la disfunción eréctil debido a su acción de dilatación vascular, pero por otra parte especialmente para el tratamiento de trastornos, en particular de una naturaleza inflamatoria, por ej., de las vías respiratorias, de la piel, del intestino, de los ojos, del SNC y de las articulaciones, que están mediados por mediadores tales como histamina, PAF (factor activador de plaquetas, por sus siglas en inglés), derivados de ácido araquidónico tales como leucotrienos y prostaglandinas, citocinas, interleucinas, quimiocinas, alfa-, beta- y gamma-interferón, factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) o radicales sin oxígeno y proteasas. En este contexto, los compuestos de fórmula 1, así como 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}- 2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona como uno de los compuestos de fórmula 1 se distinguen por propiedades valiosas y deseables, tales como, por ejemplo, alta eficacia, alta selectividad, baja toxicidad, superior biodisponibilidad en general (por ej., buena absorción enteral), superior margen terapéutico, superior farmacocinética (por ej., semivida), ausencia de efectos secundarios significativos y efectos beneficiosos adicionales relativos a su idoneidad terapéutica y farmacéutica.

Los compuestos de fórmula 1, así como 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H- pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona como uno de los compuestos de fórmula 1, son adecuados para uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, especialmente enfermedades aliviadas por inhibición de fosfodiesterasa tipo 4.

En particular, los compuestos de fórmula 1, así como 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona como uno de los compuestos de fórmula 1, son adecuados para uso en el tratamiento o la profilaxis de las siguientes enfermedades:

enfermedades de las vías respiratorias agudas y crónicas, tales como, pero no limitadas a, bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar; enfermedades que se basan en falsas reacciones inmunológicas alérgicas y/o crónicas en la región de las vías respiratorias superiores (faringe, nariz) y las regiones adyacentes (senos paranasales, ojos), tales como, pero no limitadas a, rinitis /sinusitis alérgica, rinitis /sinusitis crónica, conjuntivitis alérgica y también pólipos nasales; enfermedades dermatológicas especialmente de tipo proliferativo, inflamatorio y alérgico, tales como, pero no limitadas a psoriasis (vulgar), eccema de contacto tóxico y alérgico, dermatitis atópica (eccema), eccema seborreica, liquen simple, eritema solar, prurito en el área anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermias folicular y extendida, acné endógeno y exógeno, acné rosacea y otros trastornos de la piel proliferativos, inflamatorios y alérgicos; enfermedades que se basan en una liberación excesiva de TNF y leucotrienos, tales como, por ejemplo, enfermedades del tipo artritis como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, artrosis y otras afecciones artríticas; enfermedades fibróticas, tales como, pero no limitadas a, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática y fibrosis renal; hepatitis aguda y fulminante inducida por alcohol o fármacos, vírica, esteatosis hepática (esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica); enfermedades del sistema inmunitario, tales como, pero no limitadas a, SIDA, esclerosis múltiple, reacción del injerto contra el hospedador, rechazos de aloinjerto; caquexia, caquexia por cáncer, caquexia por SIDA; tipos de choque, tales como, pero no limitados a, choque septicémico, choque por endotoxinas, septicemia por gram-negativos, síndrome de choque tóxico y ARDS (síndrome disneico agudo del adulto, por sus siglas en inglés); enfermedades en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; enfermedades del corazón que pueden ser tratadas por inhibidores de PDE, tales como insuficiencia cardíaca; enfermedades que pueden ser tratadas debido a la acción relajante de los tejidos de los inhibidores de PDE, tales como, por ejemplo, disfunción eréctil, cólicos nefríticos y de los uréteres en relación a piedras en el riñón o acción oncolítica (para tratar suministro prematuro); glomerulonefritis; diabetes insípida, diabetes sacarina (tipo I y en particular tipo II); cáncer (en particular leucemia linfoide y mieloide); osteoporosis; afecciones asociadas a la inhibición del metabolismo cerebral, tales como, pero no limitadas a, senilidad cerebral, demencia senil (enfermedad de Alzheimer), deficiencia de memoria asociada a la enfermedad de Parkinson o demencia con infarto múltiple y también enfermedades del sistema nervioso central, tales como, pero no limitadas a, depresiones, estados de ansiedad, lesión de la médula espinal, esquizofrenia o demencia ateroesclerótica.

En particular, los compuestos de fórmula 1, así como 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona como uno de los compuestos de fórmula 1, son adecuados para uso en el tratamiento o la profilaxis de las siguientes enfermedades: enfermedades de las vías respiratorias agudas y crónicas, tales como bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, EPOC, hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar; rinitis alérgica; artritis reumatoide; enfermedades dermatológicas, tales como psoriasis y dermatitis atópica (eccema); inflamaciones en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis

ulcerosa y diabetes sacarina (tipo I y en particular tipo II).

Puede tener lugar co-administración de 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona con metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina en forma de una asociación fijada, una asociación no fijada o un estuche de partes.

Una "asociación fijada" se define como una asociación en la que están presentes 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina destinada a co-administración en una unidad de dosificación o en una sola entidad. Un ejemplo de una asociación fijada es una composición farmacéutica en la que están presentes 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina, en mezcla para administración simultánea. Otro ejemplo de una asociación fijada es una composición farmacéutica en la que 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina están presentes en una unidad de dosificación sin estar en mezcla.

Una "asociación no fijada" o "estuche de partes" se define como una asociación en la que 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina están presentes en más de una unidad de dosificación. En una asociación no fijada o un estuche de partes se proporcionan la 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina como formulaciones separadas. Podían ser envasadas y presentadas juntas como componentes separados de un paquete de combinación para uso simultáneo, secuencial o separado en tratamiento asociado. En caso de administración secuencial o separada de 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina, se puede administrar 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona antes o después de administración de metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina.

El tipo de formulación de 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina de una asociación no fijada o un estuche de partes puede ser idéntico, similar, es decir ambas, 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina se formulan en comprimidos o cápsulas separados, o pueden ser diferentes, es decir adecuadas para diferentes formas de administración, tales como por ej., 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona se formula como comprimido o cápsula y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina se formula como polvo, disolución o suspensión. Las asociaciones de 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina son útiles para el tratamiento de diabetes sacarina (tipo I y en particular tipo II).

Según la invención la asociación fijada, la asociación no fijada o el estuche de partes, ya mencionados, comprenden 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida de la invención la sal farmacéuticamente aceptable de metformina es la sal hidrocloruro de metformina.

En caso de co-administración de 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona con metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina, en forma de una asociación fijada, una asociación no fijada o estuche de partes la cantidad total de 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina en las respectivas composiciones/formulaciones farmacéuticas está preferiblemente en el intervalo de desde 0,1 a 99,9% en peso, más preferiblemente 5 a 95% en peso, en particular 20 a 80% en peso, con la precaución de que la cantidad total de 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina no exceda de 100% en peso. Preferiblemente, 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina están presentes en las composiciones/formulaciones farmacéuticas en una relación en peso de desde 1.000:1 a 1:1.000.

Como coadyuvantes farmacéuticamente aceptables, se puede usar cualquier coadyuvante que se sepa que es adecuado para preparar composiciones /formulaciones farmacéuticas. Ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, disolventes, excipientes, dispersantes, emulsionantes, solubilizantes, formadores de gel, bases de pomada, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, portadores, cargas, aglutinantes, espesantes, agentes complejantes, agentes disgregantes, tampones, activadores de la permeabilidad, polímeros, lubricantes, agentes de

recubrimiento, propelentes, agentes de ajuste de la tonicidad, tensioactivos, colorantes, aromatizantes, edulcorantes y colorantes. En particular, se usan coadyuvantes de un tipo apropiado para la formulación deseada y el modo deseado de administración. Las composiciones /formulaciones farmacéuticas se pueden formular, por ejemplo, en comprimidos, comprimidos recubiertos (grageas), píldoras, sellos, cápsulas (comprimidos ovalados), gránulos, polvos, supositorios, disoluciones (por ej., pero no limitado a, disoluciones estériles), emulsiones, suspensiones, pomadas, cremas, lociones, pastas, aceites, geles, aerosoles y parches (por ej., pero no limitado a, sistemas terapéuticos transdérmicos). Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas se pueden preparar como por ej., sistemas de suministro de liposomas, sistemas en que 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona se acoplan a anticuerpos monoclonales y sistemas en que 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona se acopla a polímeros (por ej., pero no limitado a, polímeros solubles o biodegradables).

Las composiciones /formulaciones farmacéuticas se pueden fabricar de una manera conocida para un experto en la materia, por ej., por procedimientos de disolución, mezcla, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, inclusión o liofilización.

La formulación seleccionada depende entre otros de la vía de administración de la composición farmacéutica. Las composiciones /formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por la vía oral, sublingual, bucal, intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intracutánea, tópica, transdérmica, intranasal, intraocular, intraperitoneal, intraesternal, intracoronaria, transuretral, rectal o vaginal, por inhalación o por insuflación. Se prefiere la administración oral de 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina.

En el caso de asociaciones no fijadas o estuche de partes que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina, 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina se pueden administrar por la misma vía, por ej., sin limitación, por vía oral, o por diferentes vías, por ej., sin limitación, 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona se puede administrar por vía oral y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina se puede administrar por inhalación o instilación.

Comprimidos, comprimidos recubiertos (grageas), píldoras, sellos, cápsulas (comprimidos ovalados), gránulos, disoluciones, emulsiones y suspensiones son por ej., adecuados para administración oral. En particular, dichas formulaciones se pueden adaptar a fin de que representen, por ejemplo, una forma entérica, una forma de liberación inmediata, una forma de liberación retardada, una forma de liberación de dosis repetida, una forma de liberación prolongada o una forma de liberación controlada. Dichas formas se pueden obtener, por ejemplo, por recubrimiento de comprimidos, dividiendo los comprimidos en varios compartimentos separados por capas que se disgregan en diferentes condiciones (por ej., condiciones de pH) o por acoplamiento de 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona a un polímero biodegradable.

La administración por inhalación o instilación se realiza preferiblemente usando un aerosol. El aerosol es una dispersión líquida-gaseosa, una dispersión sólida-gaseosa o una dispersión líquida/sólida-gaseosa mixta.

El aerosol se puede generar por medio de dispositivos de producción de aerosol tales como inhaladores de polvo seco (los DPI, por sus siglas en inglés), inhaladores de dosis medidas presurizados (los PMDI, por sus siglas en inglés) y nebulizadores. Dependiendo de la clase del compuesto que se tiene que administrar, el dispositivo que produce aerosol puede contener el compuesto en forma de un polvo, una disolución o una dispersión. El polvo puede contener, por ejemplo, uno o más de los siguientes coadyuvantes: portadores, estabilizantes y cargas. La disolución puede contener además del disolvente, por ejemplo, uno o más de los siguientes coadyuvantes: propelentes, solubilizantes (co-disolventes), tensioactivos, estabilizantes, tampones, agentes de ajuste de la tonicidad, conservantes y aromatizantes. La dispersión puede contener además del dispersante, por ejemplo, uno o más de los siguientes coadyuvantes: propelentes, tensioactivos, estabilizantes, tampones, conservantes y aromatizantes. Ejemplos de portadores incluyen, pero no se limitan a, sacáridos, por ej., lactosa y glucosa. Ejemplos de propelentes incluyen, pero no se limitan a, fluorohidrocarbonos, por ej., 1,1,1,2-tetrafluoroetano y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano.

El tamaño de partícula de las partículas de aerosol (partículas sólidas, líquidas o sólidas/líquidas) es preferiblemente menor que 100 µm, más preferiblemente está en el intervalo de desde 0,5 a 10 µm, en particular en el intervalo de desde 2 a 6 µm (valor D50, medido por difracción láser).

Dispositivos productores de aerosol específicos que se pueden usar para administración inhalada incluyen, pero no se limitan a, inhaladores Cyclohaler®, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler®, Autohaler®, Novolizer®, Easyhaler®, Aerolizer®, Jethaler®, Diskus®, Ultrahaler® y Mystic®. Los dispositivos productores de aerosol se pueden combinar con espaciadores o extensores, por ej., Aerochamber®, Nebulator®, Volumatic® y Rondo®, para mejorar la eficacia de inhalación.

En caso de administración tópica, son formulaciones farmacéuticas adecuadas, por ejemplo, pomadas, cremas, lociones, pastas, geles, polvos, disoluciones, emulsiones, suspensiones, aceites, aerosoles y parches (por ej., pero no limitado a, sistemas terapéuticos transdérmicos).

Para modos de administración parenterales tales como, por ejemplo, administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intracutánea, intraperitoneal e intraesternal, se usan preferiblemente disoluciones (por ej., pero no limitado a, disoluciones estériles, disoluciones isotónicas). Se administran preferiblemente por técnicas de inyección o infusión intravenosa.

En caso de administración intranasal, por ejemplo, son formulaciones preferidas aerosoles y disoluciones que se tienen que aplicar en forma de gotas.

Para administración intraocular, son formulaciones ejemplificadas las disoluciones que se tienen que aplicar en forma de gotas, geles y pomadas.

Generalmente, las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar de manera que la dosis de 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona está en el intervalo de costumbre para inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4. En particular, se prefiere una dosis en el intervalo de desde 0,01 a 250 mg, preferiblemente en el intervalo de 0,05 a 100 mg, más preferiblemente en el intervalo de 0,05 a 10 mg de 1 -(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona al día para un paciente adulto promedio con un peso corporal de 70 kg. Por lo que se refiere a esto, se tiene que observar que la dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico usado, las especies tratadas, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del individuo tratado, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, importancia de la enfermedad que se tiene que tratar y asociación de fármacos.

En caso de co-administración de 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina, en forma de una asociación fijada, una asociación no fijada o estuche de partes la dosis de 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona, así como la dosis de metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina, estará en un intervalo de costumbre para el mono-tratamiento, siendo más probablemente posible debido a la acción individual, que se influyen o refuerzan positivamente mutuamente, para reducir las dosis respectivas en caso de co-administración de 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar en una sola dosis al día o en múltiples subdosis, por ejemplo, 2 a 4 dosis al día. Una sola dosis unitaria de la composición farmacéutica puede contener por ej., de 0,01 mg a 250 mg, preferiblemente 0,05 mg a 100 mg, más preferiblemente 0,05 a 10 mg de 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona.

En caso de co-administración de 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona y metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina en forma de una asociación fijada, una asociación no fijada o un estuche de partes, una sola dosis unitaria de la respectiva composición /formulación farmacéutica puede contener por ej., de 0,01 mg a 250 mg, preferiblemente 0,05 mg a 100 mg, más preferiblemente 0,05 a 10 mg de 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona y/o por ej., de 0,01 mg a 4.000 mg, preferiblemente 0,1 mg a 2.000 mg, más preferiblemente 0,5 mg a 1.000 mg, lo más preferiblemente 1 mg a 500 mg de metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina.

Investigaciones biológicas

El segundo mensajero AMP cíclico (cAMP) se sabe que inhibe células inflamatorias e inmunocompetentes. La isoenzima de la PDE4 se expresa extensamente en células implicadas en la iniciación y propagación de enfermedades inflamatorias (H Tenor y C Schudt, en "Phosphodiesterase Inhibitors", 21-40, "The Handbook of Immunopharmacology", Academic Press, 1.996) y su inhibición conduce a un incremento de la concentración de cAMP intracelular y así a la inhibición de la activación celular (JE Souness et al., Immunopharmacology 47: 127-162, 2.000).

Se ha descrito el potencial antiinflamatorio de los inhibidores de la PDE4 in vivo en diversos modelos animales (MM Teixeira, TiPS 18: 164-170, 1.997). Para la investigación de inhibición de la PDE4 en el nivel celular (in vitro), se puede medir una gran variedad de respuestas proinflamatorias. Ejemplos son la producción de superóxido de granulocitos neutrófilos (C Schudt et al., Arch Pharmacol 344: 682-690, 1.991) o eosinófilos (A Hatzelmann et al., Brit J Pharmacol 114: 821-831, 1.995), que se pueden medir como quimioluminiscencia exaltada por luminol o la síntesis de factor-α de necrosis tumoral en monocitos, macrófagos o células dendríticas (Gantner et al., Brit J Pharmacol 121: 221-231, 1.997 y Pulmonary Pharmacol Therap 12: 377-386, 1.999). Además, el potencial inmunomodulador de los inhibidores de la PDE4 es evidente de la inhibición de respuestas de células T como síntesis o proliferación de citocinas (DM Essayan, Biochem Pharmacol 57: 965-973, 1.999). Las sustancias que inhiben la segregación de los

mediadores proinflamatorios ya mencionados son los que inhiben la PDE4. La inhibición de la PDE4 por los compuestos según la invención es así un indicador central para la supresión de procedimientos inflamatorios.

Método para medir la inhibición de actividad de la PDE4

La PDE4B1 (GB nº L20966) fue un obsequio del Prof. M. Conti (Stanford University, USA). Se multiplicó del plásmido original (pCMV5) vía PCR con los cebadores Rb18 (5'- CAGACATCCTAAGAGGGGA - 3') y Rb10 (5'- AGAG-GGGGATTATGTATCCAC -3') y se clonó en el vector pCR-Bac (Invitro-gen, Groningen, NL).

El baculovirus recombinante fue preparado por medio de recombinación homóloga en células de insecto SF9. Se transinfectaron los plásmidos de expresión con ADN Baculo-Gold (Pharmingen, Hamburg) usando un protocolo estándar (Pharmingen, Hamburg). Se seleccionaron sobrenadantes de virus recombinante sin virus wt usando métodos de ensayo en placa. Después de eso, se prepararon sobrenadantes de virus de alto título por mutiplicación 3 veces. Se expresó PDE4B1 en células SF21 infectando 2 x 10^6 células/ml con una MOI (multiplicidad de infección) entre 1 y 10 en el medio sin suero Insect Express Sf9-S2 (PAA, Pasching, Austria). Se cultivaron las células a 28°C durante 48 - 72 horas, después de lo cual se aglomeraron durante 5-10 min a 1.000xg y 4°C.

Se resuspendieron las células de insecto SF21, a una concentración de aprox. 10^7 células/ml, en tampón de homogeneización enfriado en hielo (4°C) (Tris 20 mM, pH 8,2, que contenía las siguientes adiciones: NaCl 140 mM, KCl 3,8 mM, EGTA 1 mM, $MgCl_2$ 1 mM, β-mercaptoetanol 10 mM, benzamidina 2 mM, Pefablock 0,4 mM, leupeptina 10 μM, pepstatina 10 μM A, inhibidor de tripsina 5 μM) y se rompieron por ultrasonidos. Se centrifugó después el homogenado durante 10 min a 1.000xg y se almacenó el sobrenadante a -80°C hasta uso posterior (véase a continuación). Se determinó el contenido en proteína por el método Bradford (BioRad, Munich) usando BSA como el patrón.

Se inhibió la actividad de PDE4B1 mediante los compuestos según la invención en un ensayo de SPA modificado (ensayo de proximidad de centelleo), suministrado por Amersham Biosciences (véanse instrucciones de procedimiento) "phosphodiesterase [3H]cAMP SPA enzyme assay, code TRKQ 7090"), realizado en placas de microtítulo de 96 pozos (MTP). El volumen de ensayo es 100 µl y contiene tampón Tris 20 mM (pH 7,4), 0,1 mg /ml de BSA, Mg^{2+} 5 mM, cAMP 0,5 µM (incluyendo aproximadamente 50.000 cpm de [3H] cAMP), 1 µl de la respectiva dilución de sustancia en DMSO y PDE recombinante suficiente (1.000xg sobrenadante, véase anteriormente) para asegurar que el 10-20% del cAMP se convierte en dichas condiciones experimentales. La concentración final de DMSO en los ensayos (1% v/v) no afecta sustancialmente a la actividad del PDE investigado. Después de una preincubación de 5 min a 37°C, la reacción se inicia por adición del sustrato (cAMP) y se incuban los ensayos durante unos 15 min más; después de eso, se detiene por adición de perlas de SPA (50 µl). Según las instrucciones del fabricante las perlas de SPA se habían resuspendido previamente en agua, pero después se diluyeron 1:3 (v/v) en agua; la disolución diluida también contenía IBMX 3 mM para asegurar una detención de la actividad de PDE completa. Después de que las perlas se hubieron sedimentado (> 30 min), se analizaron las MTP en dispositivos de detección de luminiscencia comercialmente disponibles. Los correspondientes valores IC_{50} de los compuestos para la inhibición de actividad de PDE4B1 se determinaron de las curvas concentración-efecto por medio de regresión no lineal.

El valor inhibitorio determinado para 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona se muestra en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Inhibición de actividad de PDE4 [medido como -logIC_{50} (mol/l)]	
Compuesto	Inhibición de PDE4
1	8,09

REIVINDICACIONES

1. Asociación fijada, asociación no fijada o estuche de partes que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

2. Asociación fijada que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il] piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

3. Asociación no fijada o estuche de partes que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

4. Asociación fijada, asociación no fijada o estuche de partes según la reivindicación 1, en los que la sal farmacéuticamente aceptable de metformina es la sal de hidrocloruro de metformina.

5. Asociación fijada según la reivindicación 2, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de metformina es la sal de hidrocloruro de metformina.

6. Asociación no fijada o estuche de partes según la reivindicación 3, en los que la sal farmacéuticamente aceptable de metformina es la sal de hidrocloruro de metformina.

7. Asociación fijada, asociación no fijada o estuche de partes que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de diabetes sacarina tipo II.

8. Asociación fijada que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de diabetes sacarina tipo II.

9. Asociación no fijada o estuche de partes que comprende 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona, metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de metformina y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de diabetes sacarina tipo II.

10. Asociación fijada, asociación no fijada o estuche de partes según la reivindicación 7, en los que la sal farmacéuticamente aceptable de metformina es la sal de hidrocloruro de metformina.

11. Asociación fijada según la reivindicación 8, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de metformina es la sal de hidrocloruro de metformina.

12. Asociación no fijada o estuche de partes según la reivindicación 9, en los que la sal farmacéuticamente aceptable de metformina es la sal de hidrocloruro de metformina.