



No. 06-090489- -00003-0000

Fecha: 2008-03-13 14:30:20 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 99

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Numero del expediente: 06-090489

Solicitante: SANOELAVENTIS

Apoderado: EMILIO FERRERO

Titulo de la nueva creación o denominación del signo: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO 1,5-DIFENILPIRAZOL CARBOXILICO".

Gaceta: 583

③ **OPOSICIÓN PRESENTADA POR:**

SOLICITANTE	Nombre: GYNOPHARM S.A	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: CALLE 80 No. 78B -201	C.C. ☐	NIT ☒
	Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución: BARRANQUILLA	Cual <u> </u>	
	Teléfono: (571)3719900 Fax: (571)3730818	Número <u>802.006.279-4</u>	
	E-mail: <u> </u>		
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: CARRERA 13 No. 119-95 104	C.C. ☒	NIT ☐
	Teléfono: (571) 2131213 Fax: (571) 6121979	C.E. ☐	Otro ☐
	E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	Cual <u> </u>	
		Número <u>51'975.664</u> TP <u>83823</u>	

④ **FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:**

Causal: Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor:

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

13
70

PODER ESPECIAL

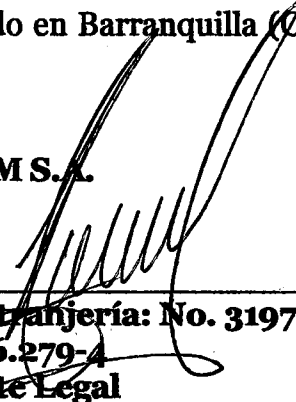
Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **06,090,489**, titulada "**PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO 1,5-DIFENILPIRAZOL CARBOXILICO**", cuyo titular es **SANOFI-AVENTIS**, publicada en la gaceta No. 583 del 18 de Diciembre de 2007.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

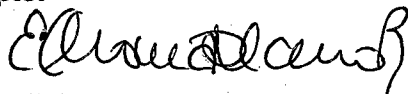
Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 12 días del mes de Marzo de 2008.

GYNOPHARM S.A.


Cédula de Extranjería: No. 319788.

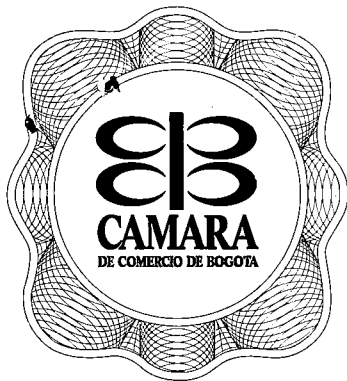
NIT: 802.006.279-4
Representante Legal

Acepto:



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá
T.P.A. 83823 del C.S. de la J.



01



* 6 8 1 9 2 3 3 0 *



14
72

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312

Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099

PAGINA No. 1

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRÁ JUNTA DIRECTIVA DE LA CÁMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACIÓN DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 3303911.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,551 del 17 de Dic/bre de 1997, otorgada en la Notaria 3a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 18 de Dic/bre de 1997 bajo el No. 72,965 del libro respectivo, fue constituida la sociedad-----
anonima denominada GYNOPHARM S.A. -----

C E R T I F I C A

C E R T I F I C A

.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representación de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.---

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
532	1999/03/25	Notaria 3a. de Barranquilla	80,373	1999/04/13

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

GYNOPHARM S.A.-----

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 802.006.279-4.

MATRICULA MERCANTIL: 245,470.

C E R T I F I C A

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312

Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099

PAGINA No. 2

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 16 de Dic/bre de 2047.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: a) La fabricacion de capsulas y otro productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario. b) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. c) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos, medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. e) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualesquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c) y d) antes transcritos. f) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativa, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de GYNOPHARM S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. g) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresas o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto; comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar,

*** CONTINUA ***



01



* 6 8 1 9 2 3 3 1 *



73

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312

Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099

PAGINA No. 3

vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el país y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor protección de sus intereses corporativos o lo de sus socios.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acci?n
Autorizado		
\$*****4,000,000,000	*****4,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****2,672,646,000	*****2,672,646	*****1,000
Pagado		
\$*****2,672,646,000	*****2,672,646	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: Seran funciones de la junta directiva, entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion y para enajenar o gravar bienes inmuebles y demas activos fijos de la sociedad, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion. Las demas que le sean propias y no esten atribuidas a otro organo social y las que le correspondan en virtud de la ley. la sociedad tendra un Gerente General, quien ejercera la administracion y representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones, entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto. Para enajenar, a cualquier titulo, bienes inmuebles de la sociedad o constituir gravámenes sobre los mismos, debera obtener la aprobacion de la junta directiva, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion; o las demas funciones que le correspondan como representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la junta directiva. El Gerente General tendra un suplente, designado por la junta directiva, quien lo reemplazara con identicas facultades en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal.-----

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312

Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099

PAGINA No. 4

C E R T I F I C A

Que seg?n Acta No. 15 del 18 de Febrero de 2008 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Bogota, de la sociedad:

GYNOPHARM S.A.-----
cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 25 de Febrero de 2008 bajo el No. 137,919 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Llobet Poal Manuel	CC.*****14,670,196
2. Zanatta Reheman Leonardo Andres	CC.*****2,760,271
3. Munoz Marroquin Diego	CC.*****7,688,292
4. Montealegre Gonzalez Andres Leonardo	CC.*****79,950,262

Suplentes

1. Agudelo Pelaez Luis Hernando	CC.*****14,238,997
2. Aroca Almanza Arleth Ayelina	CC.*****36,718,415
3. Penaranda Urbina Adriana Paola	CC.*****53,120,683
4. tovar Vasquez Ruth	CC.*****52,175,756

C E R T I F I C A

Que seg?n Acta No. 18 del 30 de Octubre de 2003 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 06 de Nov/bre de 2003 bajo el No. 107,783 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificaci?n
Gerente General. Palacios Aragon Luis Alberto	CE.*****319,788

C E R T I F I C A

Que seg?n Acta No. 49 del 03 de Marzo de 2008 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 11 de Marzo de 2008 bajo el No. 138,342 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificaci?n
Suplente del Gerente. Mollajoli Centurion Andres Fernando	CE.*****351,283

C E R T I F I C A

Que seg?n Acta No. 2 del 13 de Enero de 1998 correspondiente a la

*** CONTINUA ***



01



26
74

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312

Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099

PAGINA No. 5

Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 20 de Enero de 1998 bajo el No. 73,393 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificaci?n
Revisor Fiscal Ppal. Barros Cera William Alberto	CC.*****8,715,941
Suplente del Revisor Fiscal. Duarte Diaz David	CC.*****73,115,965

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 23 de Noviembre del 2.000 bajo el No. 1.872 del libro repectivo, consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK C.C. No. 7.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 12 de junio del 2.002, bajo el 2.164 del libro respectivo, consta que el señor JORGE CASTELLANOS MARTINEZ, identificado con C.C.No.19.460.089, actuando como representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, identificada con la cedula de ciudadanía No.32.732.070 de Barranquilla, mediante documento privado de octubre 10/2000, inscrito en la Camara de Comercio de Barranquilla bajo el No.1.872 del libro respectivo, para que en representacion de GYNOFARM S.A, suscriba las declaraciones cambiarias a los que esta obligada GYNOFARM S.A. en el giro ordinario de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

.463.982, actuando como Presidente y represen-tante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARS.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

*** CONTINUA ***

DESCRIPCION

La presente invención se refiere a nuevos derivados del pirazol, a un procedimiento para su preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 Numerosos derivados del pirazol se han descrito en la literatura; más particularmente EP-A-268554 y DE-A-3910248 reivindican pirazoles con propiedades herbicidas, EP-A-430186 y JP-A-03031840 reivindican compuestos útiles para la fotografía y EP-A-418845 reivindica pirazoles provistos de actividad antiinflamatoria, analgésica y antitrombótica.

10 En el documento EP-A-477 049 se describen derivados del pirazol capaces de unirse al receptor de la

neurotensina sustituidos en la posición 3 del pirazol por un grupo
$$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{R} \quad \quad \text{X}' \\ || \quad | \quad \quad | \\ - \text{C} - \text{N} - (\text{CH}_2)_n - \text{C} - \text{C} - \text{Z} \\ | \quad || \\ \text{X} \quad \text{O} \end{array}$$
 en el

cual particularmente

20 R representa hidrógeno o un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$); n equivale de 0 a 3, X y X' forman con el átomo de carbono al cual están unidos un adamantilo y Z representa un hidroxilo, un alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o un grupo -OPg (Pg = grupo protector de los ácidos carboxílicos).

Ahora se ha encontrado que los pirazoles objeto de la invención tienen una buena afinidad para el receptor de los cannabinoides y son por este motivo particularmente interesantes en los ámbitos terapéuticos donde el cannabis es conocido para intervenir.

30 El Δ^9 -tetrahidrocannabinol o Δ^9 -THC es el principal constituyente activo extraído del Cannabis sativa (Tuner, 1985; In Marijuana 1984, Ed. Herve, DY, IRL Press, Oxford). Los efectos de los cannabinoides se deben a una interacción con los receptores específicos de alta afinidad presentes a nivel central (Devane y col., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613) y periférico (Nye y col., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1985, 234, 784-791; Kaminski y col., 1992, Molecular Pharmacology, 42, 736-742).

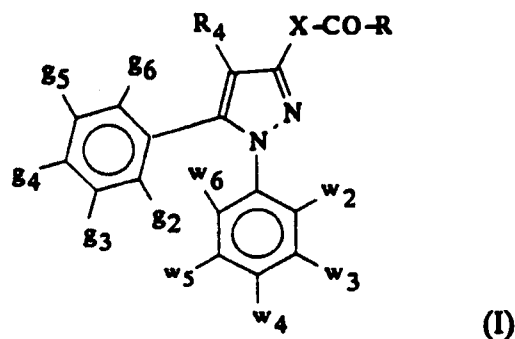
35 La caracterización de este receptor se ha hecho posible por la puesta a punto de ligandos sintéticos específicos tales como el CP 55,940, agonista análogo del Δ^9 -THC.

40 Las indicaciones terapéuticas de los cannabinoides se refieren a ámbitos variados tales como el sistema inmunitario, el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular o endocrino (Hollister, Pharmacological Reviews, 1986, 38, 1-20, Renv and Sinha, Progress in Drug Research, 1991, 36, 71-114 y Cannabinoid receptor expression in human leucocytes, European Journal of Biochemistry, 1993, 214, 173-180).

45 Más particularmente, los compuestos provistos de una afinidad para el receptor de los cannabinoides tienen una utilidad como inmunomoduladores, psicotropos, en los trastornos tímicos, el vómito, la miorelajación, las neuropatías diversas, los trastornos mnésicos, las disquinesias, la jaqueca, el asma, la epilepsia, el glaucoma, también en la quimioterapia anticancerosa, en la isquemia y la angina de pecho, en la hipotensión ortoestática y en la insuficiencia cardíaca.

Así, la presente invención se refiere según uno de sus aspectos a los compuestos de fórmula:

ES 2 101 258 T3



en la cual

- g_2, g_3, g_4, g_5, g_6 y w_2, w_3, w_4, w_5, w_6 son idénticos o diferentes, y representan independientemente hidrógeno, un átomo de cloro o de bromo, un alquilo (C_1-C_3), un alcoxi (C_1-C_3), un trifluormetilo, un grupo nitro y g_4 representa eventualmente un grupo fenilo;

- R_4 representa el hidrógeno o un alquilo (C_1-C_3);

- X representa bien sea un enlace directo o un grupo $-(CH_2)_xN(R_3)-$ en el cual R_3 representa hidrógeno o un alquilo (C_1-C_3) y x representa cero o uno;

- R representa

. un grupo $-NR_1R_2$, en el cual R_1 y R_2 representan independientemente un alquilo (C_1-C_6); un radical carbocíclico no aromático de (C_3-C_{15}) eventualmente sustituido; un grupo amino (C_1-C_4) alquilo en el cual el amino es eventualmente sustituido por un alquilo (C_1-C_3); un cicloalquilo (C_1-C_3) alquilo en el cual el cicloalquilo es de (C_3-C_{12}); un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces por un halógeno, por un alquilo (C_1-C_5), o por un alcoxi (C_1-C_5); un fenil (C_1-C_3) alquilo; un difenil (C_1-C_3) alquilo; un naftilo; un antracenilo; un radical heterocíclico saturado de 5 a 8 eslabones no sustituido o sustituido por un alquilo (C_1-C_3), un hidroxilo o un bencilo; un 1-adamantilmetil; un heterociclo aromático no sustituido o sustituido una o varias veces por un halógeno, un alquilo (C_1-C_5) o un alcoxi (C_1-C_5); un alquilo (C_1-C_3) sustituido por un heterociclo aromático no sustituido o sustituido una o varias veces por un halógeno, un alquilo (C_1-C_5) o un alcoxi (C_1-C_5); o bien R_1 es hidrógeno y R_2 es tal como se ha definido anteriormente; o bien también R_1 y R_2 constituyen con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un radical heterocíclico saturado de 5 a 8 eslabones, siendo el mencionado radical heterocíclico distinto de morfolinilo cuando $w_2, w_3, w_4, w_5, w_6, g_2, g_3, g_4, g_5$ y g_6 son todos hidrógeno;

. un grupo R_2 tal como se ha definido anteriormente cuando X representa $-(CH_2)_xN(R_3)-$;

. un grupo R_5 cuando X representa un enlace directo, estando R_5 representado por un alquilo (C_1-C_3); un cicloalquilo (C_3-C_{12}) no sustituido o sustituido por un alquilo (C_1-C_5); un fenil (C_1-C_3) alquilo no sustituido o sustituido por un halógeno o por un alquilo (C_1-C_5); un cicloalquil (C_1-C_3) alquilo en el cual el cicloalquilo se encuentra en C_3-C_{12} y es no sustituido o sustituido por un alquilo (C_1-C_5); un 2-norbornilmetil;

o una de sus sales eventuales.

Los radicales carbocíclicos no aromáticos de C_3-C_{15} comprenden los radicales mono o policíclicos, condensados o puenteados, saturados o insaturados, eventualmente terpénicos. Estos radicales son eventualmente mono- o poli-sustituídos, siendo el o los indicados sustituyentes diferentes de un grupo carbonilo sustituido. Ventajosamente los radicales monocíclicos son sustituidos por al menos un grupo seleccionado entre los grupos alquilo (C_1-C_5), alcoxi (C_1-C_5), los halógenos o los radicales hidroxilo, entendiéndose que en el caso de los terpenos o de los radicales terpénicos, por ejemplo bornilo, mentilo, o mentenilo, los grupos alquilos del terpeno no se consideran como sustituyentes.

ES 2 101 258 T3

Los radicales monocíclicos incluyen los cicloalquilo por ejemplo ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclododecilo no sustituidos o sustituidos por al menos un grupo alquilo (C_1-C_5), un grupo alcoxi (C_1-C_5), un halógeno o un grupo hidroxilo.

- 5 Los radicales di- o tricíclicos condensados, puenteados, o espiránicos, incluyen por ejemplo los radicales norbornilo, bornilo, isobornilo, noradamantilo, adamantilo, espiro[5,5]undecanilo, siendo los indicados radicales no sustituidos o sustituidos por un alquilo (C_1-C_5).

10 Por radical heterocíclico saturado de 5 a 8 eslabones, se entiende un radical heterocíclico no aromático mono, di o tricíclico condensado o puenteado, siendo el heteroátomo S, O o N o un radical heterocíclico no aromático monocíclico que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o de azufre, siendo los indicados radicales por ejemplo tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tropilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, quinuclidinilo; los radicales 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-hexahidroazepinilo, 4-morfolinilo y siendo el 4-tiomorfolinilo ventajoso.

15 Los heterocícllos aromáticos pueden ser mono- o di-cíclicos como por ejemplo el pirrolilo, el piridilo, el indolilo, quinolinilo, tiazolilo, isoindazolilo, siendo estos heterocícllos aromáticos no sustituidos o sustituidos por ejemplo por halógenos, alquilo (C_1-C_5), alcoxi (C_1-C_5). Los heterocícllos aromáticos preferidos son el piridilo, el pirrol, el indol, siendo los radicales 2-indolilo y 3-indolilo particularmente preferidos.

20 En la fórmula (I) anteriormente indicada, de preferencia al menos uno de los sustituyentes w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 y g_6 es distinto de hidrógeno.

En la fórmula (I) indicada anteriormente, cuando R representa un grupo NR_1R_2 , de preferencia:

- 25 - R_1 es hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6 y R_2 es tal como se ha definido anteriormente para (I); o
 - R_1 y R_2 representan cada uno un grupo alquilo de C_1-C_6 , o un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 ; o
 30 - R_1 es hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6 y R_2 es un grupo cicloalquil (C_1-C_3) alquilo en el cual el cicloalquilo es de C_3-C_{12} , un radical carbocíclico no aromático de (C_3-C_{15}) no sustituido o sustituido como se ha indicado anteriormente, un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces por un halógeno, por un alquilo (C_1-C_3) o por un alcoxi (C_1-C_3); un fenil (C_1-C_3)alquilo o un alquilo (C_1-C_3) sustituido por un 2- o 3-indolilo.

35 De forma particularmente preferida, cuando, en la fórmula (I) R representa un grupo $-NR_1R_2$, R_1 es hidrógeno o un alquilo de (C_1-C_6) y R_2 es un radical carbocíclico no aromático de (C_3-C_{15}), un cicloalquil(C_1-C_3)alquilo donde el cicloalquilo es de C_3-C_6 , un 2- o 3-indolil(C_1-C_3)alquilo.

40 Los grupos alquilo preferidos son los grupos metilo, etilo, propilo e isopropilo.

En la fórmula (I) indicada anteriormente, R es ventajosamente un grupo $-NR_1R_2$, de preferencia seleccionado entre los radicales (1) a (74) indicados a continuación.

45 Cuando R_1 y R_2 , con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan un radical heterocíclico saturado, este es preferentemente de 5, 6 o 7 eslabones y puede contener otro heteroátomo, particularmente oxígeno o azufre, por ejemplo una pirrolidina, una piperidina, una hexahidroazepina, una morfolina o una tiomorfolina, con la limitación precisada anteriormente.

50 Los radicales representados por R tal como se ha definido para (I) son preferentemente radicales seleccionados entre:

- (1) propilamino
 55 (2) butilamino
 (3) isopropilamino
 (4) dipentilamino
 60 (5) 2-(N,N-dietilamino)etilamino

ES 2 101 258 T3

R_3 es hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_3 , R_4 es hidrógeno o metilo y R_5 es un cicloalquil (C_1-C_3) alquilo, siendo el cicloalquilo de C_3-C_6 o un fenil(C_1-C_3)alquilo no sustituido o sustituido sobre el ciclo aromático por un grupo metilo o un átomo de flúor o de cloro, y sus sales eventuales, son particularmente ventajosos.

5

En estos últimos productos particularmente ventajosos,

- cuando R_1 representa un alquilo de C_1-C_6 , los grupos metilo, etilo, propilo e isopropilo se prefieren;

10

- cuando R_3 es un alquilo de C_1-C_3 , el grupo metilo es preferido;

15

- los grupos R_2 preferidos son los radicales carbocíclicos no aromáticos de C_3-C_{15} no sustituidos o sustituidos por un alquilo de C_1-C_4 , particularmente metilo, etilo, propilo, isopropilo o t-butilo, o por dos o tres grupos metilo, por ejemplo los radicales metilo-, etilo- o t-butilciclohexilos o los radicales dimetilo o trimetilciclohexilos; los radicales cicloalquil(C_1-C_3)alquilos donde el cicloalquilo es de C_3-C_6 ; los radicales alquilo de C_1-C_3 sustituidos por un grupo 2-o 3-indolilo; los radicales 2- y 3-indolilo; y los radicales 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-hexahidroazepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo;

20

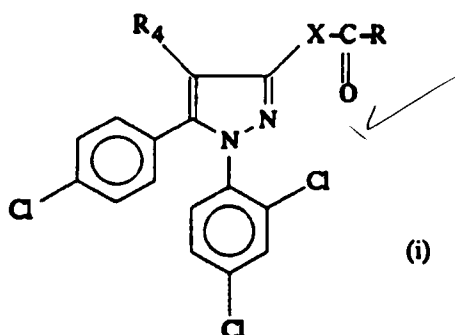
- los grupos R_5 preferidos son los radicales ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, bencilo, 4-metilbencilo y fenetilo.

Entre los productos de fórmula (I) indicada anteriormente, los representados por la fórmula (i):

25

30

35



40

en la cual R_4 , X y R son tales como se han definido anteriormente para (I), y sus sales, son muy ventajosos, particularmente cuando R_4 representa hidrógeno o un grupo metilo o cuando R_4 representa hidrógeno o un grupo metilo y X representa un enlace directo.

45

Los compuestos de fórmula (i) en la cual R_4 es hidrógeno o un grupo metilo, X es un enlace directo y R representa un grupo $-NR_1R_2$ en el cual R_1 es hidrógeno o un grupo metilo y R_2 es un radical carbocíclico no aromático de C_3-C_{15} o un radical heterocíclico saturado de 5 a 8 eslabones seleccionado entre 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-hexahidroazepinilo, 4-morfolinilo y 4-tiomorfolinilo y sus sales, se prefieren particularmente.

50

Igualmente se prefieren particularmente son los compuestos de fórmula (i) en la cual R_4 es hidrógeno o un grupo metilo, X es $-(CH_2)_x-N((R_3)-$ y R es $-NR_1R_2$, siendo x cero o uno, siendo R_1 hidrógeno, siendo R_3 hidrógeno o un grupo metilo y siendo R_2 un fenilo no sustituido o sustituido por uno o dos átomos de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_5) o un grupo alcoxi (C_1-C_5) o un radical carbocíclico no aromático de C_3-C_{15} , y sus sales.

55

Entre los compuestos de fórmula (I), los que responden a la fórmula (ii):

60

ES 2 101 258 T3

La transformación de (IIb) en (IIc) se realiza por un método clásico tal como por ejemplo, la transformación en cloruro de ácido seguida de aminación (NH_3 -THF-agua) y deshidratación de la amida obtenida, por ejemplo, por tratamiento por $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ en la piridina como se ha descrito en J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 1701.

Los nitrilos (IIc) así obtenidos se tratan seguidamente por reactivos organometálicos preferentemente organomagnésicos de fórmula R_5MgX_1 para proporcionar, después del tratamiento ácido, los derivados cetónicos (If).

Los compuestos de fórmula (I) así obtenidos se separan, en forma de base libre o eventualmente de sal, según las técnicas clásicas.

Cuando el compuesto de fórmula (I) se obtiene en forma de base libre, la salificación se realiza por tratamiento con el ácido elegido en un disolvente orgánico. Por tratamiento de la base libre, disuelta por ejemplo en un alcohol tal como el isopropanol, con una solución del ácido elegido en el mismo disolvente, se obtiene la sal correspondiente que se separa según las técnicas clásicas. Así, se prepara por ejemplo el clorhidrato, el bromhidrato, el sulfato, el hidrogenosulfato, el dihidrogenofosfato, el metanosulfonato, el oxalato, el maleato, el fumarato, el 2-naftalenosulfonato.

Al final de la reacción, los compuestos de fórmula (I) pueden eventualmente ser separados en forma de una de sus sales, por ejemplo el clorhidrato o el oxalato; en este caso, si es necesario, la base libre puede ser preparada por neutralización de dicha sal con una base mineral u orgánica, tal como el hidróxido de sodio o la trietilamina o con un carbonato o bicarbonato alcalino, tal como el carbonato o bicarbonato de sodio o de potasio.

Las aminas de fórmula HNR_1R_2 son bien sea disponibles comercialmente, o descritas en la literatura o bien preparadas por métodos conocidos según las Preparaciones descritas a continuación.

Entre estas aminas, las aminas preferidas son por ejemplo las citadas a continuación :

(1) biciclo[3.2.1]octan-2-ilamina preparada según H. Maskill y col., J. Chem. Soc. Perkin II, 1984, 119;



(2) biciclo[2.2.2]octan-2-ilamina preparada según R. Seka y col., Ber. 1942, 1379;



(3) endo y exo biciclo[3.2.1]octan-3-ilamina preparada según H. Maskill y col., J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 1984, 1369;



(4) endo y exo oxa-7-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamina preparadas según W.L. Nelson y col., J. Heterocyclic Chem., 1972, 9, 561;

40
100

ES 2 101 258 T3

según los métodos conocidos.

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos bioquímicos.

- 5 Los compuestos (I) y sus sales eventuales han mostrado una buena afinidad in vitro para los receptores a los cannabinoides en ensayos realizados según las condiciones experimentales descritas por Devane y col., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613.

- 10 Los compuestos según la invención tienen igualmente una afinidad para los receptores a los cannabinoides presentes en las preparaciones de órganos separados estimulados eléctricamente. Estos ensayos han sido realizados sobre el ileon de cobayo y sobre el vaso excretor de ratón según Roselt y col., Acta Physiological, Scandinavia, 1975, 94, 142-144 y según Nicolau y col., Arch. Int. Pharmacodyn., 1978, 236, 131-136.

- 15 Los compuestos según la invención se administran generalmente en unidades de dosificado.

Las indicadas unidades de dosificado son preferentemente formuladas en composiciones farmacéuticas en las cuales el principio activo se mezcla con un excipiente farmacéutico.

- 20 Así, según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que incluyen, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 25 Los compuestos de fórmula (I) indicada anteriormente y sus sales farmacéuticamente aceptables puede ser utilizados en dosis diarias de 0,01 a 100 mg por kilo de peso corporal del mamífero a tratar, de preferencia a dosis diarias de 0,1 a 50 mg/kg. En el ser humano, la dosis puede variar de preferencia de 0,5 a 4000 mg por día, más particularmente de 2,5 a 1000 mg según la edad del sujeto a tratar o el tipo de tratamiento: profiláctico o curativo.

- 30 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingüal, sub-cutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal, los principios activos pueden ser administrados en formas unitarias de administración, en mezcla con soportes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas, los polvos, los gránulos y las soluciones o
35 suspensiones orales, las formas de administración sublingüal y bucal, las formas de administración sub-cutánea, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraocular y las formas de administración rectal.

- 40 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, el principio activo se formula generalmente en unidades de dosificado que contienen de 0,5 a 1000 mg, de preferencia de 1 a 2000 mg de dicho principio activo por unidad de dosificado.

- 45 Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, se mezcla el principio activo principal con un vehículo farmacéutico tal como la gelatina, el almidón, la lactosa, el estearato de magnesio, el talco, la goma arábiga o análogos. Se pueden recubrir los comprimidos con sacarosa u otras materias apropiadas o también tratarlos de tal manera que tengan una actividad prolongada o retardada y que liberen de un modo continuo una cantidad predeterminada de principio activo.

- 50 Se obtiene una preparación en cápsulas mezclando el principio activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en cápsulas blandas o duras.

Una preparación en forma jarabe o de elixir puede contener el principio activo conjuntamente con un edulcorante, acalórico de preferencia, metilparaben y propilparaben como antiséptico, así como un agente que proporciona sabor y un colorante adecuado.

- 55 Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden contener el principio activo en mezcla con agentes de dispersión o agentes humectantes, o agentes de puesta en suspensión, como la polivinilpirrolidona, al igual que con edulcorantes o correctores del sabor.

- 60 Para una administración rectal, se recurre a los supositorios que se preparan con ligantes que funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.

Para una administración parenteral, intranasal o intraocular, se utilizan suspensiones acuosas, solucio-

ES 2 101 258 T3

nes salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que contienen agentes de dispersión y/o agentes humectantes farmacológicamente compatibles, por ejemplo el propilenglicol o el butilenglicol.

Para una administración por inhalación se utiliza un aerosol que contiene por ejemplo trioleato de sorbitano o ácido oléico así como triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano o cualquier otro gas propulsor biológicamente compatible.

El principio activo puede ser formulado igualmente en forma de microcápsulas, eventualmente con uno o varios soportes o aditivos.

El principio activo puede ser igualmente presentado en forma de complejo con una ciclodextrina, por ejemplo α , β o γ ciclodextrina, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o metil- β -ciclodextrina.

Los compuestos de fórmula (I) así formulados pueden ser utilizados para el tratamiento de la inmunomodulación, la jaqueca, el asma, la epilepsia, el glaucoma, la enfermedad de Parkinson, disquinesias, neuropatías, trastornos mnésicos y tímicos, vómitos, isquemia, angina de pecho, hipotensión ortoestática o insuficiencia cardíaca.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla no obstante.

Los puntos de fusión o de descomposición de los productos, F, se midieron en tubo capilar con un aparato de Tottoli.

El exceso enantiomérico de las aminas ópticamente activas, e.e., se determinó por RMN del ^{19}F después de la reacción con el cloruro de ácido de Mosher S (+) según J. Org. Chem., 1969, 34, 2543.

Los poderes rotatorios, $[\alpha]_D^{20}$, se midieron en $c = 1$ en etanol.

Preparaciones

A. Aminas NHR_1R_2

1. (1R,2S-endo)(+) biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamina.

El ácido (1R,2S-endo)(-)biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico se preparó según Tetrahedron Letters, 1985, 26, 3095.

Por una reacción de Curtius realizada según J. Org. Chem., 1961, 26, 3511, se transformó seguidamente en la amina correspondiente (1R,2S-endo)(+).

$[\alpha]_D^{20} = +13,4^\circ$ ($c = 1$, EtOH).

e.e. >95% $\delta(\text{CF}_3) = 6,67$ ppm con relación a $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$.

2. (1R,2R-exo)(-)biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamina.

El ácido (1R,2S-endo)(-) biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico preparado en el ejemplo precedente se transforma en su isómero (1R,2R-exo)(-) según J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 950 luego se transforma como se ha descrito en el ejemplo precedente en la amina correspondiente (1R,2R-exo)(-).

$[\alpha]_D^{20} = -17,7^\circ$ ($c = 1$, EtOH).

e.e. >94% (determinado como se ha indicado anteriormente, $\delta(\text{CF}_3) = 6,81$ ppm).

3. (1S,2R-endo)(-) biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamina.

El ácido (1S,2R-endo)(+) biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico se preparó según Tetrahedron Letters, 1989, 30, 5595 luego se transforma como se ha descrito anteriormente en la amina correspondiente (1S,2R-endo)(-).

e.e. > 95% (determinado como anteriormente, $\delta(\text{CF}_3) = 6,62$ ppm).

ES 2 101 258 T3

4. (1S,2S-*exo*) (+) *biciclo*[2.2.1]*heptan-2-ilamina*.

El ácido (1S,2R-*endo*) (+) preparado en el ejemplo precedente se transforma en su isómero (1S,2S-*exo*) (+) según J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 950 luego este se convierte en la amina correspondiente
5 (1S,2S-*exo*) (+) como se ha descrito anteriormente.

e.e. >94% (determinado como anteriormente, $\delta(\text{CF}_3) = 6,91 \text{ ppm}$).

5. *exo-3-clorobiciclo*[3.2.1]*oct-3-enil-2-amina*.

10 Una solución de 6,1 g de *exo-3-cloro-2-azidobiciclo*[3.2.1]*oct-3-eno* obtenido según J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 1984, 119 en 600 ml de etanol y 60 ml de CHCl_3 se adicionó con 0,4 g de PtO_2 y se hidrogenó en un aparato de Parr a 4 bares y temperatura ambiente hasta la desaparición de la función azida. Después de la filtración sobre celita, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se cristalizó en
15 una mezcla de etanol/ CHCl_3 . Se obtuvieron 0,49 g del clorhidrato de la amina esperada, F > 240°C.

6. *N-etil-*exo-biciclo**[2.2.1]*heptan-2-ilamina*.

6.1 *N-acetil-*exo-biciclo**[2.2.1]*heptan-2-ilamina*.

20 Una solución de 3,50 ml de cloruro de acetilo en 10 ml de CH_2Cl_2 se añadió gota a gota a una solución de 5,00 g de *exo-biciclo*[2.2.1]*heptan-2-ilamina* y 6,90 ml de trietilamina en 50 ml de CH_2Cl_2 enfriada a 0°C. Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 100 ml de agua helada, y la fase orgánica se separó y lavó mediante una solución de HCl al 5% luego con agua y luego
25 mediante una solución saturada de NaCl. Después de secado sobre MgSO_4 y evaporación de los disolventes se obtuvieron 5,80 g de la acetamida esperada, F = 128°C.

6.2. *N-etil-*exo-biciclo**[2.2.1]*heptan-2-ilamina*.

30 Una solución de 5,10 g del derivado precedente en 30 ml de THF se añadió gota a gota a una suspensión de 2,18 g de LiAlH_4 en 30 ml de THF enfriado a 0°C luego la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla se hidrolizó a 0°C mediante 2,2 ml de agua luego 2,2 ml de solución de NaOH al 15% luego 7,5 ml de agua. Después de 15 minutos de agitación el precipitado se filtró y lavó con THF, el filtrado se evaporó luego se recuperó en 50 ml de éter etílico. Esta solución etérea se extrajo mediante
35 HCl 5%; la fase acuosa obtenida se neutralizó mediante NaOH 30% luego se extrajo con éter etílico. Después del lavado mediante una solución saturada de NaCl, secado sobre MgSO_4 y evaporación se obtuvieron 3,82 g de líquido amarillo pálido. Mediante disolución en éter etílico y tratamiento mediante una solución de HCl gaseoso en éter etílico anhidro se obtuvo un precipitado blanco que se filtró, se lavó con éter etílico y se secó a vacío. Se obtuvieron así 4,16 g del clorhidrato de la amina esperada, F = 145°C
40 (descomposición).

7. *N-(*n*-propil)-*exo-biciclo**[2.2.1]*heptan-2-ilamina*.

7.1 *N-propionil-*exo-biciclo**[2.2.1]*heptan-2-ilamina*.

45 Esta amida se obtuvo del mismo modo que el análogo de N-acetilo descrito en el ejemplo 6 precedente, utilizando el cloruro de propionilo en lugar del cloruro de acetilo.

7.2. *N-(*n*-propil)-*exo-biciclo**[2.2.1]*heptan-2-ilamina*.

50 Esta amina se obtuvo al inicio de la amida precedente, del mismo modo que el análogo N-etil descrito en el ejemplo precedente. Por salificación mediante HCl/ Et_2O en una mezcla $\text{Et}_2\text{O}/i\text{Pr}_2\text{O}$ se obtuvo el clorhidrato de la amina esperada, F = 230°C (descomposición).

55 8. *Biciclo*[3.3.1]*nonan-9-ilamina*.

8.1. *Biciclo*[3.3.1]*nonan-9-onoxima*.

60 Una solución de 1,83 g de clorhidrato de hidroxilamina y de 2,95 g de acetato de sodio en 22 ml de agua se añadió a una solución de 2,43 g de *biciclo*[3.3.1]*nonan-9-ona* en 9 ml de metanol, y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se extrajo con éter etílico, las fases orgánicas se lavaron mediante una solución de NaCl saturada luego mediante una solución de

ES 2 101 258 T3

Na_2CO_3 al 5%, luego con agua, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron. Se obtuvieron 3,00 g de oxima, $F = 151^\circ\text{C}$.

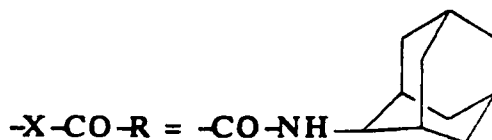
8.2 Biciclo[3.3.1]nonan-9-ilamina.

Una solución de 1,00 g de oxima en 250 ml de etanol y 4 ml de CHCl_3 se adicionó con 0,20 g de PtO_2 y se hidrogenó en una aparato de Parr a 6 bares y temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la filtración sobre celita, los disolventes se evaporaron y el residuo se recrystalizó en una mezcla de etanol/heptano. Se obtuvieron 0,55 g de clorhidrato de la amina esperada. $F > 240^\circ\text{C}$.

Ejemplo 1

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

(I): $w_2, w_4 = \text{Cl}$, $g_4 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$;



A) Sal de sodio del 4-clorobenzoilpiruvato de metilo.

12 g de sodio se disolvieron en 250 ml de metanol anhidro. Se añadió seguidamente una mezcla de 64,6 ml de 4-cloroacetofenona y 67,1 ml de oxalato de dietilo en 600 ml de metanol manteniendo la temperatura inferior a 10°C . La mezcla de reacción se agitó seguidamente a temperatura ambiente durante 3 horas luego se añadió 1 l de éter seco. Se agitó aún durante 20 minutos, se filtró, se lavó el precipitado con éter y se secó a vacío para obtener 74,6 de la sal de sodio esperada.

B) Ester metílico del ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico.

Una suspensión de 26,2 g de la sal de sodio obtenida anteriormente y 23,5 g de clorhidrato de 2,4-diclorofenilhidrazina en 250 ml de ácido acético se calentó a reflujo durante 4 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se vertió sobre 250 g de hielo, los cristales obtenidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron a vacío para proporcionar 26,3 g de ester, $F = 167^\circ\text{C}$.

C) Acido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

Una solución de 3,70 g de KOH en 35 ml de agua se añadió a una solución de 10,0 g de ester obtenido anteriormente en 35 ml de metanol. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en 100 ml de agua y luego se neutralizó mediante una solución de HCl al 5%. Los cristales obtenidos se filtraron, se lavaron con agua y luego con pentano y se secaron a vacío. Se obtuvieron 9,50 g de ácido, $F = 185^\circ\text{C}$.

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

Se añadieron 5,8 ml de cloruro de tionilo a una suspensión de 9,50 g del ácido obtenido anteriormente en 100 ml de tolueno y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se evaporó seguidamente luego el residuo se recuperó en 50 ml de tolueno y el disolvente se reevaporó (proceso repetido dos veces). Se obtuvieron 8,28 g de cloruro de ácido.

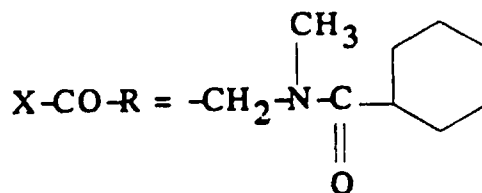
E) N-(2-adamantil)-1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirazolo-3-carboxamida

Una solución de 0,50 g del cloruro de ácido obtenido anteriormente en 10 ml de CH_2Cl_2 se añadió gota a gota a una solución de 0,30 g de clorhidrato de 2-adamantanoamina y 0,41 ml de trietilamina en 10 ml de CH_2Cl_2 refrigerada a 0°C . La mezcla se agitó seguidamente a temperatura ambiente durante 16 horas luego se vertió en 30 ml de agua helada. La mezcla se extraxó con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución de HCl al 5%, con agua, mediante una solución de Na_2CO_3 al 5% luego mediante una solución de NaCl saturada. Después del secado sobre MgSO_4 y evaporación del disolvente, el producto bruto se cristalizó en benceno en caliente para proporcionar 0,32 g de cristales

130

ES 2 101 258 T3

(I): $g_4 = Cl$; $w_4 = CH_3$; $R_4 = H$



A) *N*-metil-1-(*p*-tolil)-5-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida.

Se añadieron 0,50 g de cloruro del ácido 1-(4-metilfenil)-5-(4-clorofenil)-3-pirazolcarboxílico en solución en 5 ml de CH_2Cl_2 gota a gota a 100 ml de una solución de metilamina al 33% en etanol. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente se concentró a vacío, se recuperó el residuo con la ayuda de una mezcla de Na_2CO_3 5 % + $AcOEt$, se decantó, se lavó la fase orgánica con una solución saturada de $NaCl$, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporaron los disolventes. El residuo se recuperó en éter isopropílico, los cristales obtenidos se filtraron y se secaron a vacío. Se obtuvieron 0,44 g de la amida esperada, $F = 138^\circ C$.

B) *N*-metil-[1-(*p*-tolil)-5-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]metilamina.

Se añadieron 8,76 de la amida obtenida anteriormente disueltos en 25 ml de THF anhidro gota a gota a una temperatura comprendida entre 0 y $5^\circ C$ a 75 ml de una solución 1,0M de BH_3 en THF. Después del retorno a la temperatura ambiente, se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 horas luego se vertió enfriando en baño de hielo 18 ml de HCl 6N. Se agitó durante 1 hora y media a temperatura ambiente luego se destiló el THF y se concentró a vacío. La mezcla de reacción se alcalinizó entonces mediante $NaOH$ en pastilla hasta un $pH = 9-10$; se extractó con acetato de etilo, se secó sobre $MgSO_4$, se evaporaron los disolventes y se purificó el bruto obtenido mediante cromatografía sobre gel de sílice (300 g), eluyente: CH_2Cl_2/CH_3OH 97/3 (v/v). Se obtuvieron 6,0 g de amina, $F = 85^\circ C$.

C) *Compuesto 159*

A una solución de 0,46 g de la amina precedente en 10 ml de CH_2Cl_2 se añadieron sucesivamente 0,62 ml de trietilamina luego una solución de 0,23 g de cloruro de ácido ciclohexanóico en 5 ml de CH_2Cl_2 . Después de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se recuperó mediante 30 ml de agua y se extractó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente mediante Na_2CO_3 5%, con agua luego con una solución saturada de $NaCl$, se secó sobre $MgSO_4$ luego se evaporaron los disolventes. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (25 g), eluyente: tolueno/ $AcOEt$ 70/30 (v/v). Las fracciones de producto puro se concentraron a vacío y el residuo se recrystalizó en éter isopropílico. Se obtuvieron 0,38 g de amida, $F = 124^\circ C$.

Procediendo según el Ejemplo 159 indicado anteriormente, se prepararon las amidas descritas en las Tablas XIV y XV dadas a continuación.

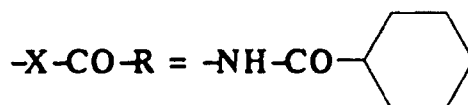
75
135

Ejemplo 181

N-[1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]ciclohexil carboxamida.

(I): $g_4 = \text{Cl}$; $w_2, w_4 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$;

10



A) *N*-(tertiobutoxicarbonil-[1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]amina.

15

A una solución de 2,0,5 ml de aziduro de difenilfosforilo en 40 ml de t-butanol anhidro, se añadieron 3,25 g del ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-pirazolcarboxílico obtenido según el ejemplo 1C) luego 1,32 ml de trietilamina y se calentó la mezcla de reacción a reflujo bajo nitrógeno durante 12 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se trató mediante una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo. Después del lavado con agua y luego mediante una solución de NaCl saturada, se secó sobre MgSO_4 y evaporación de los disolventes, el producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice 70-230 malla, eluyente: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1/99 (v/v). Se obtuvieron 1,09 g del producto esperado.

20

B) Clorhidrato de 1-(2,4-diclorofenil)-5-clorofenil)-1*H*-pirazol-3-il-amonio.

25

Se disolvieron 1,09 g del producto precedente en 20 ml de una solución saturada de HCl en EtOH diluida al 50% y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó seguidamente y el residuo se trituró en acetato de etilo a reflujo luego se filtró y se secó a vacío. Se obtuvieron 0,55 g del clorhidrato.

30

C) Compuesto 181.

Una solución de 0,11 ml de cloruro del ácido ciclohexanocarboxílico en 2 ml de CH_2Cl_2 se añadió gota a gota a una solución de 0,20 g de clorhidrato obtenido en el ejemplo precedente y 0,19 ml de trietilamina en 5 ml de CH_2Cl_2 . Después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente la mezcla se lavó sucesivamente con una solución de HCl al 5%, con agua, con una solución de Na_2CO_3 al 5% luego con una solución de NaCl saturada, se secó sobre MgSO_4 , luego se evaporaron los disolventes. El producto bruto se cristalizó en $i\text{Pr}_2\text{O}$. Se obtuvieron 0,12 g de la amida esperada, $F = 213^\circ\text{C}$.

35

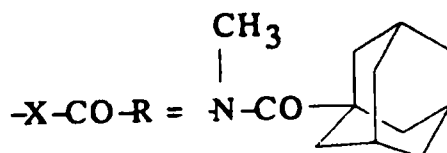
Ejemplo 182

N-metil-*N*-[1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-3-il] adamantil-1-carboxamida.

(I): $w_2 = w_4 = \text{Cl}$; $g_4 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$;

45

50



55

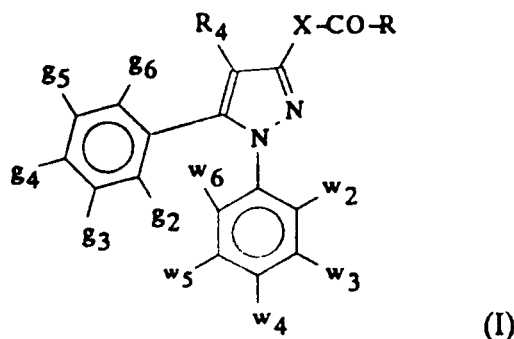
A) *N*-[1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]formamida.

En una mezcla de 4 ml de ácido fórmico y 0,5 ml de anhídrido acético enfriado en baño de hielo se añadieron en pequeñas porciones 0,50 g de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-3-ilamina obtenido en el ejemplo precedente. Después de 30 mn de agitación los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo se recuperó en éter isopropílico. El sólido blanco obtenido se filtró, se lavó con éter isopropílico y se secó a vacío. Se obtuvieron 0,49 g de la formamida esperada, $F = 181^\circ\text{C}$.

60

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:



en la cual

- g_2, g_3, g_4, g_5, g_6 y w_2, w_3, w_4, w_5, w_6 son idénticos o diferentes, y representan independientemente hidrógeno, un átomo de cloro o de bromo, un alquilo (C_1-C_3), un alcoxi (C_1-C_3), un trifluormetilo, un grupo nitro y g_4 representa eventualmente un grupo fenilo;

- R_4 representa el hidrógeno o un alquilo (C_1-C_3);

- X representa bien sea un enlace directo o un grupo $-(CH_2)_xN(R_3)-$ en el cual R_3 representa hidrógeno o un alquilo (C_1-C_3) y x representa cero o uno;

- R representa

. un grupo $-NR_1R_2$, en el cual R_1 y R_2 representan independientemente un alquilo (C_1-C_6); un radical carbocíclico no aromático de (C_3-C_{15}) eventualmente sustituido; siendo el o los indicado(s) sustituyente(s) diferente(s) de un carbonilo sustituido un grupo amino (C_1-C_4) alquilo en el cual el amino es eventualmente disustituido por un alquilo (C_1-C_3); un cicloalquilo (C_1-C_3) alquilo en el cual el cicloalquilo es de (C_3-C_{12}); un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces por un halógeno, por un alquilo (C_1-C_5), o por un alcoxi (C_1-C_5); un fenil (C_1-C_3) alquilo; un difenil (C_1-C_3) alquilo; un naftilo; un antracenilo; un radical heterocíclico saturado de 5 a 8 eslabones no sustituido o sustituido por un alquilo (C_1-C_3), un hidroxilo o un bencilo; un 1-adamantilmetilo; un heterociclo aromático no sustituido o sustituido una o varias veces por un halógeno, un alquilo (C_1-C_5) o un alcoxi (C_1-C_5); un alquilo (C_1-C_3) sustituido por un heterociclo aromático no sustituido o sustituido una o varias veces por un halógeno, un alquilo (C_1-C_5) o un alcoxi (C_1-C_5); o bien R_1 es hidrógeno y R_2 es tal como se ha definido anteriormente; o bien también R_1 y R_2 constituyen con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un radical heterocíclico saturado de 5 a 8 eslabones, siendo el mencionado radical heterocíclico distinto de morfolinilo cuando $w_2, w_3, w_4, w_5, w_6, g_2, g_3, g_4, g_5$ y g_6 son todos hidrógeno;

. un grupo R_2 tal como se ha definido anteriormente cuando X representa $-(CH_2)_xN(R_3)-$;

. un grupo R_5 cuando X representa un enlace directo, estando R_5 representado por un alquilo (C_1-C_3); un cicloalquilo (C_3-C_{12}) no sustituido o sustituido por un alquilo (C_1-C_5); un fenil (C_1-C_3) alquilo no sustituido o sustituido por un halógeno o por un alquilo (C_1-C_5); un cicloalquil (C_1-C_3) alquilo en el cual el cicloalquilo se encuentra en C_3-C_{12} y es no sustituido o sustituido por un alquilo (C_1-C_5); un 2-norbornilmetilo;

o una de sus sales.

EP 0 656 354 A1

La présente invention concerne un nouveau dérivé du pyrazole et ses sels, un procédé pour sa préparation et des compositions pharmaceutiques le contenant.

De nombreux dérivés du pyrazole ont été décrits dans la littérature ; plus particulièrement EP-A-268554 et DE-A-3910248 revendiquent des pyrazoles possédant des propriétés herbicides, EP-A-430186 et JP-A-3031840 revendiquent des composés utiles pour la photographie et EP-A-418845 revendique des pyrazoles pourvus d'activité antiinflammatoire, analgésique et antithrombotique.

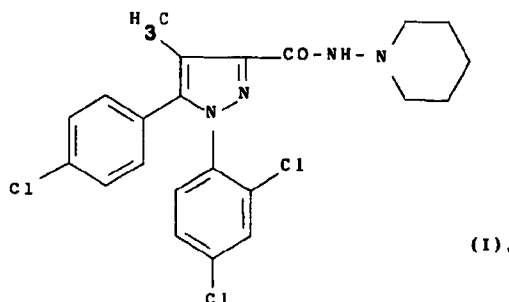
On a maintenant trouvé qu'un N-pipéridino-3-pyrazolecarboxamide possède une très bonne affinité pour le récepteur des cannabinoïdes et est utile dans les domaines thérapeutiques où le cannabis est connu pour intervenir.

le Δ^9 -THC est le principal constituant actif extrait de *Cannabis sativa* (Tuner, 1985; In Marijuana 84, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford).

Les effets des cannabinoïdes sont dûs à une interaction avec des récepteurs spécifiques de haute affinité présents au niveau central (Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613) et périphérique (Nye et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1985, 234, 784-791 ; Kaminski et al., 1992, Molecular Pharmacology, 42, 736-742 ; Munro et al., Nature, 1993, 365, 61-65).

La caractérisation de ce récepteur a été rendue possible par la mise au point de ligands synthétiques spécifiques tels que les agonistes WIN 55212-2 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993, 264, 1352-1363) ou le CP 55,940 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 247, 1046-1051).

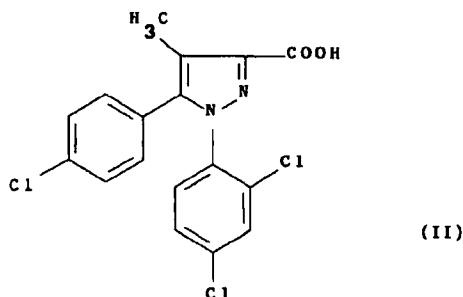
Selon un de ses aspects, la présente invention concerne le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide de formule :



ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvates.

Les sels pharmaceutiquement acceptables du composé de formule (I) comprennent les sels d'addition d'acides tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, l'oxalate, le maléate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le glyconate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate, le paratoluènesulfonate.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé pour la préparation du composé (I) ci-dessus, de ses sels et de leurs solvates, caractérisé en ce qu'on traite un dérivé fonctionnel de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique de formule :



avec la 1-aminopipéridine dans un solvant organique et en présence d'une base, et éventuellement on transforme le composé ainsi obtenu en l'un de ses sels ou l'un de leurs solvates.

Comme dérivé fonctionnel de l'acide (II) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkyle en C₁-C₄ dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de p-nitrophényle, ou l'acide libre opportunément activé, par exemple, avec le N,N-dicyclohexylcarbodiimide ou

avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-N-oxotris(diméthylamino)phosphonium (BOP).

Ainsi dans le procédé selon l'invention, on peut faire réagir le chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique, obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide de formule (II), avec la 1-aminopipéridine, dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0° C et la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Une variante au mode opératoire consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (II) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (II), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec la 1-aminopipéridine, dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

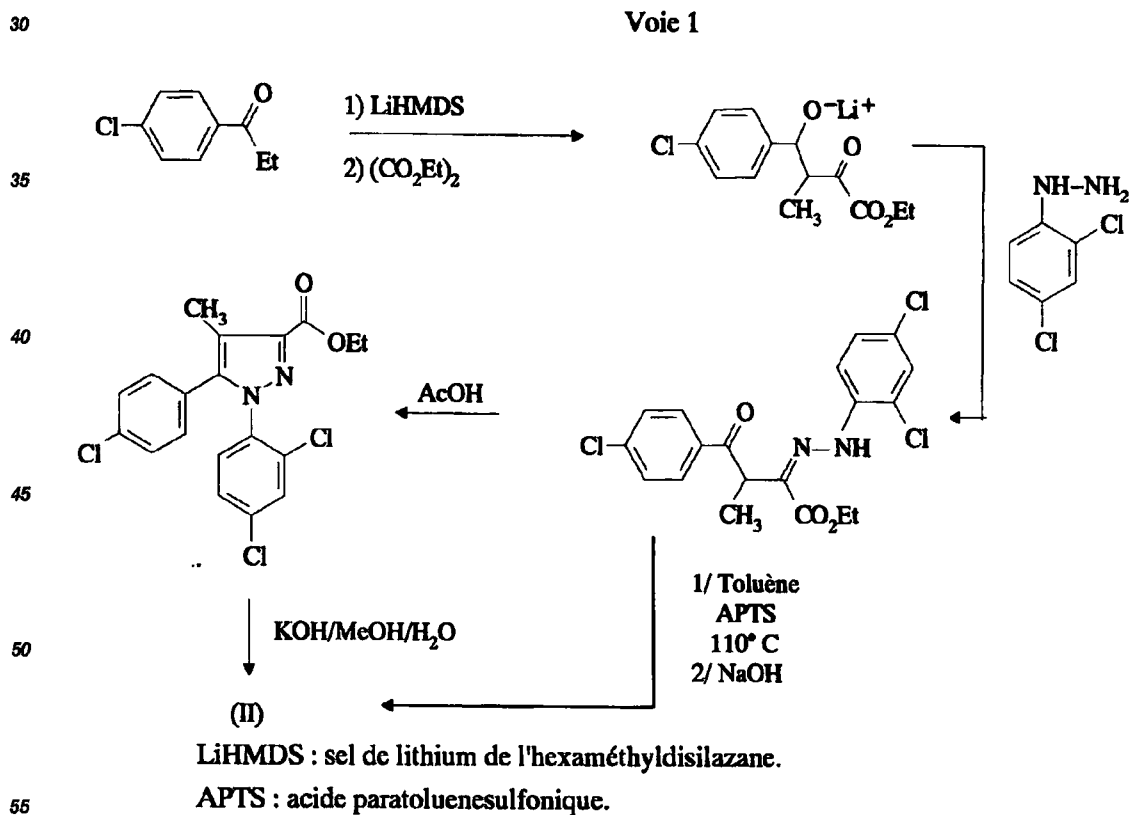
Le composé de formule (I) ainsi obtenu est isolé, sous forme de base libre ou de sel ou de solvate, selon les techniques conventionnelles.

Le composé de formule (I) peut être isolé sous forme d'un de ses sels, par exemple le chlorhydrate ou l'oxalate ; dans ce cas, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique, telle que l'hydroxyde de sodium ou d'ammonium, la triéthylamine ou un carbonate ou bicarbonate alcalin tel que le carbonate ou le bicarbonate de sodium ou de potassium, et transformée dans un autre sel comme le méthanesulfonate, le fumarate ou le 2-naphtalènesulfonate.

Lorsque le composé (I) est obtenu sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un éther tel que l'éther diéthylique ou dans l'acétone, avec une solution de l'acide dans le même solvant, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques.

L'acide de formule (II) utilisé comme composé de départ pour le procédé de la présente invention peut être préparé selon des méthodes classiques. Certaines de ces méthodes sont illustrées en détail ci-après dans les PREPARATIONS.

Les préparations 1 et 2 sont voisines. Elles sont effectuées selon le schéma réactionnel décrit ci-après (Voie 1).



92
152

605-613.

Plus particulièrement, le composé de la présente invention, tel quel ou sous forme d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs aux cannabinoïdes centraux, ayant un K_i de 2 nM environ. Il est entre 500 et 1000 fois plus actif sur le récepteur central que sur le récepteur périphérique, est actif par voie orale et passe la barrière hématoencéphalique.

La bonne pénétration du composé de la présente invention dans le système nerveux central, ainsi que sa nature antagoniste, sont confirmées par les résultats dans le modèle de l'antagonisme de l'hypothermie provoquée par un agoniste des récepteurs aux cannabinoïdes. Notamment le composé de la présente invention antagonise l'hypothermie induite par le WIN 55212-2 chez la souris avec une DE_{50} de 0,3 mg/kg i.p. et de 0,4 mg/kg per os ; dans ce test (Pertwee R.G. dans Marijuana 84, Ed. Harvey, D.Y., Oxford IRL Press, 1985, 263-277), le composé a montré une durée d'action de 8 à 10 heures après administration orale d'une dose de 3 mg/kg.

De plus, le composé (I) administré seul, par voie sous-cutanée améliore les capacités mnésiques du rat dans le test de la mémoire centrale (A. Pério et al., Psychopharmacology, 1989, 97, 262-268).

Grâce à ses remarquables propriétés, notamment à sa grande affinité, à la sélectivité pour le récepteur central et à sa capacité de pénétrer la barrière hématoencéphalique, le composé (I), tel quel ou éventuellement sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable ou de solvate, peut être utilisé comme principe actif de médicaments destinés à combattre les maladies du système nerveux central des mammifères.

La toxicité du composé (I) est compatible avec son utilisation en tant que médicament psychotrope, notamment pour le traitement des troubles thymiques, des troubles anxieux, des troubles de l'humeur, du vomissement, des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, des neuropathies, de la migraine, du stress, des maladies d'origine psychosomatique, de l'épilepsie, des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson.

Le composé (I) selon l'invention peut également être utilisé en tant que médicament pour le traitement des troubles de l'appétit notamment en tant qu'anorexigène, pour le traitement de la schizophrénie, des troubles délirants, des troubles psychotiques en général, ainsi que des troubles liés à l'utilisation de substances psychotiques. De plus, le composé (I) selon l'invention peut être utilisé en tant que médicament pour la chimiothérapie anticancéreuse.

L'utilisation du composé selon l'invention en tant que médicament pour le traitement des troubles de l'appétit, des troubles anxieux, des troubles de l'humeur, de la schizophrénie, des troubles psychotiques, des troubles mnésiques, des troubles cognitifs et des dyskinésies, ainsi que son utilisation dans la chimiothérapie anticancéreuse, constituent un aspect ultérieur de la présente invention.

Le composé selon l'invention est généralement administré en unité de dosage.

Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvates.

Le composé de formule (I) ci-dessus et ses sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 2,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif est généralement formulé en unités de dosage contenant de 0,5 à 1000 mg, avantageusement de 1 à 500 mg, de préférence de 2 à 200 mg dudit principe actif par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimé, on peut ajouter au principe actif micronisé ou non un agent mouillant tel que le laurylsulfate de sodium et on mélange le tout avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une

quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycérol et en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion, des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le polyéthylèneglycol.

Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant : un alcool tel que l'éthanol, un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol et un tensioactif hydrophile tel que le Tween® 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminé ou réservoirs dans lequel le principe actif est en solution alcoolique.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple α -, β - ou γ - cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine ou méthyl- β -cyclodextrine.

Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser les implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Les points de fusion ou de décomposition des produits, F, ont été mesurés en tube capillaire avec un appareil de Tottoli ; dans certains cas on a utilisé l'analyse calorimétrique différentielle (DSC) pour mesurer la température de fusion.

Dans la préparation et dans les exemples, les abréviations suivantes sont utilisées:

- THF : tétrahydrofurane
- Ether : éther diéthylique
- Ether iso : éther diisopropylique
- EtOH : éthanol
- AcOEt : acétate d'éthyle
- MeOH : méthanol
- DCM : dichlorométhane
- KOH : potasse
- AcOH : acide acétique
- HCl : acide chlorhydrique
- NaCl : chlorure de sodium
- TA : température ambiante
- DSC : analyse calorimétrique différentielle
- F : point de fusion

Pour l'interprétation des spectres RMN on utilise les abréviations suivantes:

- s : singulet
- d : doublet
- t : triplet
- q : quadruplet
- m : multiplet ou massif.

Préparation 1

A) Sel de lithium du 4-(4-chlorophényl)-3-méthyl-4-oxydo-2-oxobut-3-énoate d'éthyle.

On ajoute, sous atmosphère d'azote, 125 ml d'une solution 1M du sel de lithium de l'hexaméthylcyclotriazane dans le THF, à 500 ml d'éther. On refroidit à -78°C et ajoute, goutte à goutte, une solution de 21

EP 0 656 354 A1

g de 4-chloropropiophénone dans 100 ml d'éther. Après 45 minutes d'agitation, on ajoute rapidement 19,2 ml d'oxalate d'éthyle et laisse 16 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On filtre le précipité formé, lave à l'éther et le sèche sous vide. On obtient 12,6 g du produit attendu.

B) Ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique.

5 A une solution de 12,6 g du sel de lithium obtenu à l'étape précédente dans 70 ml d'EtOH on ajoute 9,8 g de 2,4-dichlorophénylhydrazine et laisse 16 heures sous agitation à TA. On filtre le précipité formé, lave à l'EtOH puis à l'éther et sèche sous vide. On obtient 12,6 g d'hydrazone que l'on dissout dans 100 ml d'AcOH. On chauffe à reflux pendant 24 heures puis verse la mélange réactionnel dans 500 ml d'eau glacée. On extrait à l'AcOEt, lave à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur sulfate de magnésium et évapore sous vide. On obtient le produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, m = 9,6 g, F = 124°C.

C) Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique.

15 A une solution de 9,6 g de l'ester obtenu à l'étape précédente dans 70 ml de MeOH on ajoute une solution de 3,3 g de KOH dans 70 ml d'eau et chauffe à reflux pendant 3 heures. On verse le mélange réactionnel sur 200 ml d'eau glacée, acidifie à pH = 1 par ajout d'une solution à 10 % d'HCl, filtre le précipité formé, lave à l'eau et sèche sous vide. On obtient 8,8 g de l'acide attendu, F = 211°C.

La préparation 1 est améliorée en utilisant les conditions opératoires décrites dans la préparation 2 ci-après.

20 Préparation 2

A) Sel de lithium du 4-(4-chlorophényl)-3-méthyl-4-oxydo-2-oxobut-3-énoate d'éthyle.

25 Sous atmosphère d'azote, dans un réacteur, on met en solution 2008 g du sel de lithium de l'hexaméthylcyclotriazane dans 10,1 litres de méthylcyclohexane. On ajoute lentement à 20°C ± 5°C, une solution de 1686 g de 4-chloropropiophénone dans 4 litres de méthylcyclohexane. Après 4 heures 30 minutes d'agitation, on ajoute à 20°C ± 5°C en 35 minutes 1607 g d'oxalate d'éthyle. On laisse 17 heures sous agitation à la même température. On filtre le solide formé, lave au méthylcyclohexane et sèche sous vide (masse de produit obtenu: 1931 g).

B) Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique.

30 1) Sous atmosphère d'azote, dans un réacteur, on met en solution 1921 g du sel de lithium obtenu à l'étape précédente dans 11 litres d'éthanol. A 20°C ± 5°C, on ajoute immédiatement 1493 g de chlorhydrate de 2,4-dichlorophénylhydrazine. On agite pendant 1 heure puis ajoute 2,88 litres d'eau désionisée et on maintient l'agitation 17 heures à 20°C ± 5°C. On filtre le précipité formé, lave à l'éthanol à 80 % (vol/vol) et sèche sous vide (masse d'hydrazone obtenue = 2280 g), F = 140°C.

35 2) Sous atmosphère d'azote, dans un réacteur on met, en solution 2267 g d'hydrazone dans 11,3 litres de toluène. On ajoute 201,6 g d'acide paratoluènesulfonique et chauffe au reflux du toluène pendant 3 heures. On refroidit à 20°C ± 5°C et élimine l'acide paratoluènesulfonique par extraction à l'eau désionisée. A la solution toluénique, on ajoute 120,75 g de chlorure de benzyltriéthylammonium et 636 g de NaOH en solution dans 1180 ml d'eau désionisée. Sous bonne agitation, on chauffe 4 heures à 68°C ± 3°C, puis on neutralise l'hydroxyde de sodium et acidifie le mélange réactionnel avec 1500 ml d'HCl (d = 1,19). On refroidit à 20°C ± 5°C, filtre le précipité formé, lave au toluène, à l'eau désionisée et sèche sous vide (masse de produit obtenu: 1585 g), F = 210°C.

45 Préparation 3

A) 1-(4-chlorophényl)-1-triméthylsilyloxypropène.

50 Sous atmosphère d'azote à 20°C ± 3°C, on ajoute lentement 13,47 g de chlorotriméthylsilane à 12,55 g de triéthylamine. On poursuit l'addition des réactifs en ajoutant 16,86 g de 4-chloropropiophénone (mélange endothermique) puis une solution de 18,58 g d'iodure de sodium dans 125 ml d'acétonitrile tout en maintenant la température à 18°C ± 2°C. On chauffe ensuite pendant 3 heures à 40°C ± 5°C. On élimine l'acétonitrile sous pression réduite et ajoute au résidu solide 150 ml de toluène. On distille sous pression réduite 50 ml de solvant afin d'entraîner l'acétonitrile résiduel. On extrait les minéraux avec 100 ml d'eau glacée, lave la phase organique avec 100 ml d'eau glacée et sèche sur sulfate de magnésium. On élimine le toluène sous pression réduite et on termine l'élimination des solvants à 60°C sous une pression de 1mbar pendant 15 heures (masse de l'huile obtenue : 22,70 g).

RMN à 200 MHz (CDCl₃)

0,13 ppm : s : 9H

1,7 ppm : d : 3H

95
155

EP 0 656 354 A1

5,28 ppm : q : 1H

7,21-7,39 ppm : m : 4H

B) 3-(4-chlorobenzoyl)-3-méthylpyruvate d'éthyle.

Sous atmosphère d'azote on met en suspension 10 g de chlorure de zinc anhydre dans 50 ml de toluène. On élimine l'eau résiduelle par entraînement azéotropique à pression atmosphérique en 1 heure. On refroidit à 20°C ± 3°C, ajoute 20 ml de toluène et 11,5 ml d'éther éthylique. A 0°C ± 2°C, on additionne lentement 17,0 g de chloroglyoxylate d'éthyle dilué dans 20 ml de dichlorométhane. A la même température on ajoute en 1 heure 30 minutes 14,5 g du produit obtenu à l'étape précédente. On laisse remonter la température à TA puis on chauffe à 45° C pendant 4 heures. On lave la phase organique par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, par l'eau et sèche sur sulfate de magnésium. On élimine les solvants sous pression réduite (masse d'huile obtenue : 17,6 g).

RMN à 200 MHz (CDCl₃)

1,25 ppm : t : 3H

1,35ppm : d : 3H

4,20 ppm : q : 2H

4,93 ppm : q : 1H

7,45-7,90 ppm : m : 4H

C) Ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique .

A 17,6 g du composé obtenu à l'étape précédente, on ajoute 13,3 g de chlorhydrate de 2,4-dichlorophénylhydrazine et laisse 18 heures sous agitation à 20°C ± 3°C. Sans isoler l'hydrazone, on ajoute 0,56 g d'acide paratoluènesulfonique et distille l'azéotrope ternaire (eau, éthanol, toluène). On maintient au reflux du toluène une heure. On refroidit le mélange réactionnel à 20°C ± 3°C, filtre l'insoluble puis lave la solution toluénique avec 2 fois 100 ml d'eau. On élimine les solvants sous pression réduite (l'huile brute est utilisée telle quelle dans l'étape suivante).

D) Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique.

A une solution de l'huile obtenue à l'étape précédente dans 100 ml de MeOH, on ajoute 8,1 g de KOH en pastilles. Après 1 heure à 25°C ± 3°C, on élimine les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu avec 200 ml d'eau et 40 ml de toluène. On chauffe à 60°C ± 3°C, décante et extrait à cette température la phase aqueuse avec 3 fois 40 ml de toluène. On ajoute à la phase aqueuse de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH = 1,5. On filtre les cristaux blancs formés, lave à l'eau et à l'éther iso et sèche sous vide (masse de produit obtenu : 9,9 g), F = 210°C.

EXEMPLE 1

N-Pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.

A) Chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique.

A une suspension de 8,8 g de l'acide obtenu à l'étape C de la préparation 1 dans 90 ml de toluène on ajoute 5 ml de chlorure de thionyle et chauffe à reflux pendant 3 heures. On évapore sous vide à siccité le mélange réactionnel, reprend le résidu dans 90 ml de toluène et reévapore sous vide. On obtient 8,0 g de chlorure d'acide attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

B) N-Pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.

On refroidit à 0°C une solution de 2,8 ml de 1-aminopipéridine, 3,6 ml de triéthylamine dans 100 ml de DCM et ajoute, goutte à goutte, une solution de 8,0 g de chlorure d'acide obtenu à l'étape précédente dans 80 ml de DCM. On laisse 3 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA puis verse sur 200 ml d'eau glacée. On extrait au DCM, lave à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur sulfate de magnésium et évapore sous vide. On chromatographie sur silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (10/90 ; v/v). On obtient le produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, m = 5,9 g, F = 148°C.

On peut également préparer le composé de l'exemple 1 en utilisant des conditions opératoires plus accessibles de façon industrielle.

Sous atmosphère d'azote, à une suspension de 1568,6 g de l'acide obtenu à l'étape B de la préparation 2 dans 14,1 litres de méthylcyclohexane, on ajoute après chauffage à 83°C ± 3°C, une solution de 554,5 g de chlorure de thionyle dans 1,57 litres de méthylcyclohexane. On agite 3 heures à 83°C ± 3°C puis on élève la température du mélange réactionnel en 2 heures jusqu'au reflux du méthylcyclohexane tout en éliminant l'excès de chlorure de thionyle par distillation. On refroidit à 10°C ± 3°C et ajoute lentement une solution de 452,9 g de 1-aminopipéridine et de 457,5 g de triéthylamine dans 3,14 litres de THF. On agite 17 heures en laissant remonter la température à 20°C ± 5°C puis on lave successivement la phase organique à 20°C ± 5°C par l'eau désionisée et l'acide acétique à 4 % dans l'eau, on termine les lavages de la phase organique à 70°C ± 3°C

98
136

par une solution de NaOH à 1,5 %, puis par l'eau désionisée et on entraîne le THF et l'eau par distillation azéotrope à pression atmosphérique. On laisse refroidir à $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Le produit attendu cristallise. On filtre le précipité formé, lave au méthylcyclohexane et sèche sous vide (masse de produit obtenu: 1627 g).

DSC: pic endothermique centré à $155,5^{\circ}\text{C}$.

5

EXEMPLE 2

N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide (solvate avec éthanol).

10 On met en suspension 10 g du composé obtenu à l'exemple 1 dans 60 ml d'éthanol absolu et on chauffe au reflux jusqu'à dissolution complète. On laisse refroidir à $20^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ et maintient l'agitation 2 heures. On filtre les cristaux blancs formés, lave à l'éthanol et sèche sous vide (masse de produit obtenu : 9,60 g).

DSC : pic endothermique centré à $102,7^{\circ}\text{C}$

15

% calculés	C = 56,5	H = 5,29	N = 10,98
% trouvés	C = 56,43	H = 5,41	N = 11,05

20

EXEMPLE 3

Chlorhydrate de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.

25 A une solution de 5,9 g du composé obtenu à l'EXEMPLE 1 dans 50 ml d'éther, on ajoute, goutte à goutte, une solution saturée d'HCl gazeux dans l'éther jusqu'à pH = 1. On filtre le précipité formé, lave à l'éther et le sèche sous vide. On obtient 6,0 g du chlorhydrate attendu, F = 224°C (décomposition).

EXEMPLE 4

30 Chlorhydrate de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide (solvate avec éthanol).

On met en suspension 40 g du composé obtenu à l'exemple 3 dans 400 ml d'éthanol absolu. On chauffe à l'ébullition jusqu'à dissolution complète et on laisse 20 heures en agitation en refroidissant progressivement à $20^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. On filtre les cristaux blancs formés, lave à l'éthanol, sèche sous vide (masse de produit obtenu : 29,6 g).

35

DSC : massif endothermique très étalé (175 à 230°C). Thermogravimétrie: perte de masse (8,2 % environ) à partir de 100°C .

40

% calculés	C = 53,04	H = 5,16	N = 10,31
% trouvés	C = 52,68	H = 5,23	N = 10,34

EXEMPLE 5

45 Méthanesulfonate de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide (hémisolvate avec acétone).

A une solution de 18,55 g de composé obtenu à l'exemple 1 dans 185 ml d'acétone, on ajoute à $20^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, 3,84 g d'acide méthanesulfonique et on agite 20 heures à la même température. On filtre les cristaux blancs formés, lave à l'acétone et sèche sous vide (masse de produit obtenu : 21,65 g).

50

DSC: fusion, recristallisation vers 175°C puis fusion à $191,5^{\circ}\text{C}$

Thermogravimétrie: perte de masse (5,2 % environ) à partir de 90°C .

55

% calculés	C = 49,90	H = 4,75	N = 9,5
% trouvés	C = 49,70	H = 4,76	N = 9,44