



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 319 074**

⑫ Número de solicitud: 200750087

⑬ Int. Cl.:
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **15.07.2006**

⑯ Prioridad: **15.07.2005 EP 05384009**
05.08.2005 US 60/705,483

⑰ Fecha de publicación de la solicitud: **01.05.2009**

Fecha de la concesión: **19.11.2009**

⑲ Fecha de anuncio de la concesión: **03.12.2009**

⑳ Fecha de publicación del folleto de la patente:
03.12.2009

㉑ Titular/es: **LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**
Avda. Mare de Déu de Montserrat, nº 221
08041 Barcelona, ES

㉒ Inventor/es: **Buschmann, Helmut, H.**

㉓ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

㉔ Título: **Combinación de principios activos.**

㉕ Resumen:

Combinación de principios activo.

La presente invención se refiere a una combinación de principios activos que comprende al menos un compuesto de pirazolina sustituido y al menos un compuesto contra las adicciones, un medicamento que comprende dicha combinación de principios activos, una formulación farmacéutica que comprende dicha combinación de principios activos y el uso de dicha combinación de principios activos para la fabricación de un medicamento.

ES 2 319 074 B1

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

DESCRIPCIÓN

Combinación de principios activos.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una combinación de principios activos que comprende al menos un compuesto de pirazolina sustituido y al menos un agente contra las adicciones, un medicamento que comprende dicha combinación de principios activos, una formulación farmacéutica que comprende dicha combinación de principios activos y el uso de dicha combinación de principios activos para la fabricación de un medicamento.

Antecedentes de la invención

La adicción, particularmente la adicción a la nicotina, al alcohol o a las drogas, está muy difundida y representa uno de los problemas de salud más apremiantes entre las poblaciones del mundo desarrollado. Por tanto, todavía hay una gran demanda de medicamentos que sean adecuados para evitar o mejorar la adicción.

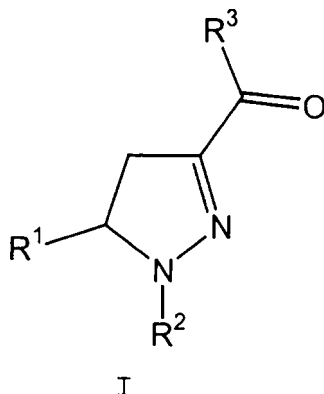
Descripción de la invención

Por tanto, un objeto de la presente invención era proporcionar un medicamento que es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de la adicción.

De manera sorprendente, se ha encontrado ahora que la eficacia farmacológica de un agente contra las adicciones está apoyada por su administración en combinación con uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I y/o I' facilitadas a continuación.

Por tanto, en uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a una combinación de principios activos que comprende

(A) al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I



en la que

R¹ representa un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido,

R² representa un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido,

R³ representa un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o R³ representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o R³ representa un resto -NR⁴R⁵,

R⁴ y R⁵, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado, un resto -SO₂-R⁶, o un resto -NR⁷R⁸, con la condición de que R⁴ y R⁵ no representen idénticamente hidrógeno;

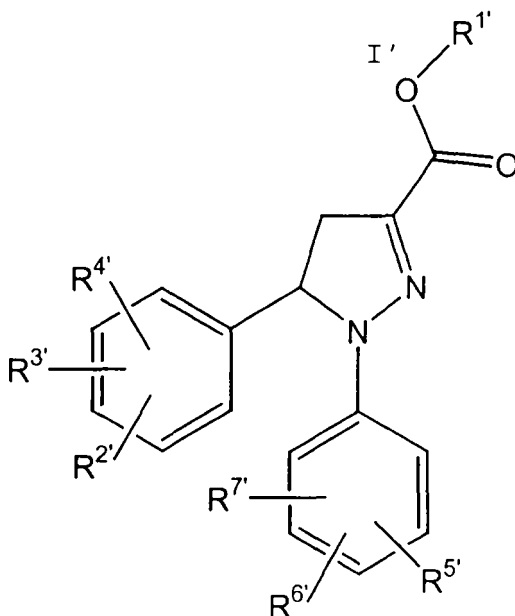
R^6 representa un grupo alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado,

R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado,

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

y/o

al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I',



en la que

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

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

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ independientemente entre sí representan un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R^{10'}$, SH , $SR^{10'}$, $SOR^{10'}$, NH_2 , $NHR^{10'}$, $NR^{10'}R^{11'}$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR^{10'}$ y $-(C=O)-NR^{10'}R^{11'}$, en los que $R^{10'}$ y opcionalmente $R^{11'}$ para cada sustituyente representa independientemente alquilo C_{1-6} lineal o ramificado;

$R^{7'}$ representa hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R^{10'}$, SH , $SR^{10'}$, $SOR^{10'}$, NH_2 , $NHR^{10'}$, $NR^{10'}R^{11'}$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR^{10'}$ y $-(C=O)-NR^{10'}R^{11'}$, en los que $R^{10'}$ y opcionalmente $R^{11'}$ para cada sustituyente representa independientemente alquilo C_{1-6} lineal o ramificado;

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

y

(B) al menos un agente contra las adicciones.

Preferiblemente, la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I facilitada anteriormente, en los que R¹ representa un grupo fenilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₃F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, -(C=O)-R', SH, SR', SOR', SO₂R', NH₂, NHR', NR' R'', -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR' y -(C=O)-NR' R'', en los que R' y R'' para cada sustituyente representan independientemente alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, preferiblemente R¹ representa un grupo fenilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃, más preferiblemente R¹ representa un grupo fenilo, que está sustituido con un átomo de cloro en la posición 4.

Además, preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I facilitada anteriormente, en los que R² representa un grupo fenilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₃F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, -(C=O)-R', SH, SR', SOR', SO₂R', NH₂, NHR', NR' R'', -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR' y -(C=O)-NR' R'' en los que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, preferiblemente R² representa un grupo fenilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃, más preferiblemente R² un grupo fenilo, que está disustituido con dos átomos de cloro en las posiciones 2 y 4.

Además, preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I facilitada anteriormente, en los que R³ representa un grupo cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o R³ representa un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o R³ representa un resto -NR⁴R⁵, preferiblemente R³ representa un grupo cicloalifático C₃₋₈ saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno como miembros de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o R³ representa un resto -NR⁴R⁵, más preferiblemente R³ representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo piperazinilo, en los que cada uno de estos grupos puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, o R³ representa un resto -NR⁴R⁵.

Además, preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I facilitada anteriormente, en los que R⁴ y R⁵, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido y/o unirse a través de un grupo metileno (-CH₂-) o etileno (-CH₂-CH₂-), un resto -SO₂-R⁶, o un resto -NR⁷R⁸, preferiblemente uno de estos residuos R⁴ y R⁵ representa un átomo de hidrógeno y el otro de estos residuos R⁴ y R⁵ representa un grupo cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, un resto -SO₂-R⁶, o un resto -NR⁷R⁸, o R⁴ y R⁵, idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo C₁₋₆, más preferiblemente uno de los residuos R⁴ y R⁵ representa un átomo de hidrógeno y el otro de estos residuos R⁴ y R⁵ representa un grupo pirrolidinilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo piperidinilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo piperazinilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo triazolilo opcionalmente al menos monosustituido, un resto -SO₂-R⁶, o un resto -NR⁷R⁸, o R⁴ y R⁵, idénticos o diferentes, representan un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo o un grupo terc-butilo.

Además, preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I facilitada anteriormente, en los que R⁶ representa un grupo alifático C₁₋₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, o un

grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico y/o unido a través de un grupo metileno (-CH₂-) o etileno (-CH₂-CH₂-), preferiblemente R⁶ representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalifático saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, o un grupo fenilo, que está

5 opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆.

Además, preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I facilitada anteriormente, en los que R⁷ y R⁸, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆, no ramificado o ramificado, saturado o

10 insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un

15 sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido y/o unido a través de un grupo metileno (-CH₂-) o etileno (-CH₂-CH₂-), preferiblemente R⁷ y R⁸, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆.

Más preferiblemente, la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más

20 compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I facilitada anteriormente, en la que

R¹ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

25 R² representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

R³ representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo piperazinilo, en los que cada uno de estos grupos puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, o R³ representa un resto -NR⁴R⁵,

30 R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

R⁵ representa un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; un resto -SO₂-R⁶; un grupo pirrolidinilo; un grupo piperidinilo; un grupo piperazinilo; un grupo homo-piperazinilo; un grupo morfolinilo; un grupo triazolilo; en los que cada uno de los anillos heterocíclicos puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, idénticos o diferentes, y

35 R⁶ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, que pueden ser idénticos o diferentes.

40 También, más preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I facilitada anteriormente, en la que

45 R¹ representa un anillo de fenilo, que está monosustituido con un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, en su posición 4,

R² representa un anillo de fenilo, que está disustituido con dos átomos de halógeno, preferiblemente átomos de cloro, en sus posiciones 2 y 4,

50 R³ representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo homo-piperazinilo, un grupo morfolinilo, o un resto -NR⁴R⁵,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

55 R⁵ representa a grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un resto -SO₂-R⁶, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo homo-piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo triazolilo, en los que cada uno de los anillos heterocíclicos puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, idénticos o diferentes, y

60 R⁶ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, que pueden ser idénticos o diferentes.

Incluso más preferiblemente, la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I facilitada anteriormente, seleccionados del grupo que

65 consiste en

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

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

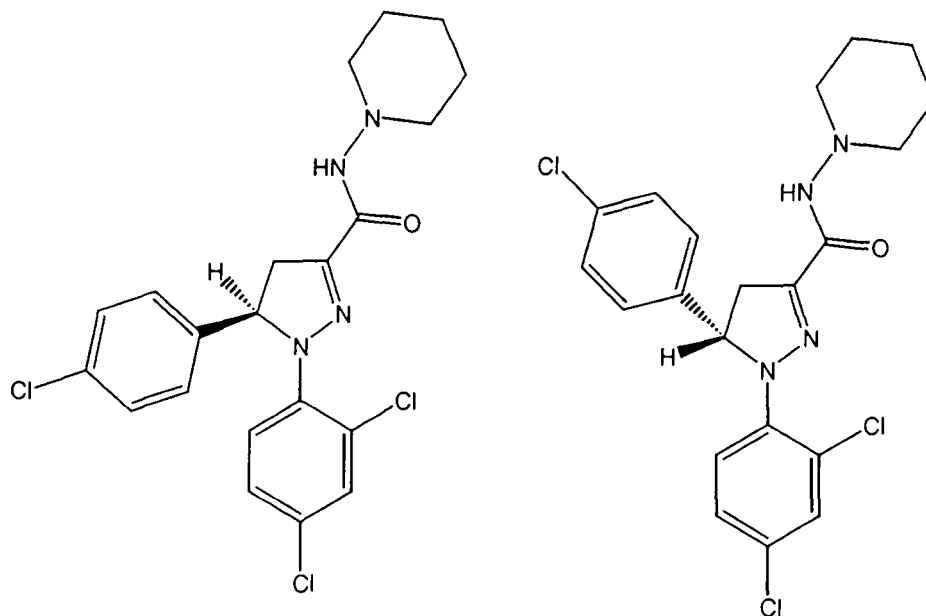
lico,
dietilamida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

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

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

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

Además, más preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención puede comprender como compuesto de pirazolina de fórmula general I' uno de los siguientes compuestos



en cada caso opcionalmente en forma de un N-óxido correspondiente, una sal correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos.

También, preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I' facilitada anteriormente, en la que al menos uno de R^{2'}, R^{3'}, o R^{4'} representa hidrógeno, mientras que al menos uno de R^{2'}, R^{3'} o R^{4'} es diferente de hidrógeno.

También, preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I' facilitada anteriormente, en la que R^{7'} representa hidrógeno.

También, preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I' facilitada anteriormente, en la que R^{2'}, R^{3'} y R^{4'} independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno o CF₃, preferiblemente R^{2'}, R^{3'} y R^{4'} independientemente entre sí representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃.

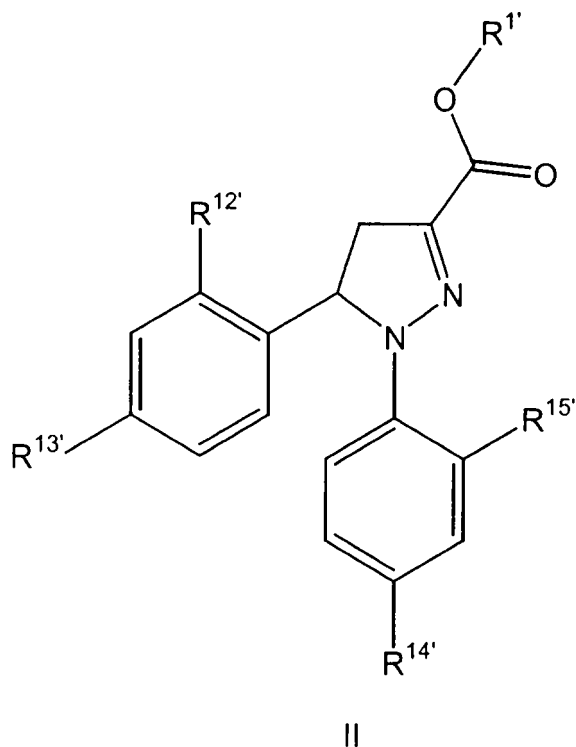
También, preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I' facilitada anteriormente, en la que R^{5'} y R^{6'} independientemente entre sí representan un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno o CF₃, preferiblemente R^{5'} y R^{6'} independientemente entre sí representan metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃.

También, preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I' facilitada anteriormente, en la que R^{2'} representa un átomo de cloro en la posición 4 del anillo de fenilo, mientras que R^{3'} y R^{4'} representan hidrógeno.

También, preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I' facilitada anteriormente, en la que R^{5'} y R^{6'} representan cada uno átomos de cloro en las posiciones 2 y 4 del anillo de fenilo, mientras que R^{7'} representa hidrógeno.

5 También, preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I' facilitada anteriormente, en la que R^{1'} representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno.

10 También, preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I' facilitada anteriormente, en la que los compuestos de fórmula general I' están representados por la siguiente estructura II:



II

en la que

R^{1'} representa hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,

45 R^{12'} o R^{13'} independientemente entre sí representan un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, SH, NH₂, hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

50 R^{14'} o R^{15'} independientemente entre sí representan un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, SH, NH₂, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

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

60 También, preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I' facilitada anteriormente, en la que, en la estructura general II, R^{12'} y R^{13'} independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno o CF₃, preferiblemente R^{12'} y R^{13'} independientemente entre sí representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃.

65 También, preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I' facilitada anteriormente, en la que, en la estructura general II, R^{14'} y R^{15'} independientemente entre sí representan un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno o CF₃, preferiblemente R^{14'} y R^{15'} independientemente entre sí representan metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃.

También, preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I' facilitada anteriormente, en la que, en la estructura general II, R^{13'} representa Cl y R^{12'} representa hidrógeno.

También, preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I' facilitada anteriormente, en la que, en la estructura general II, R^{14'} y R^{15'} cada uno representan Cl.

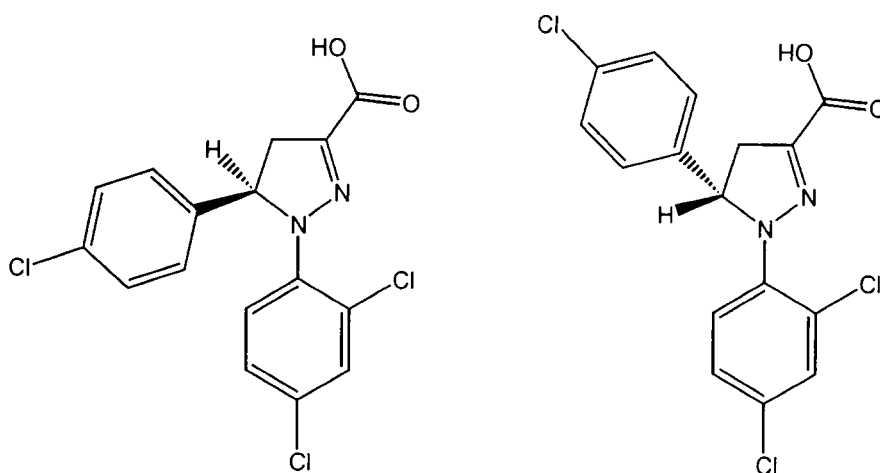
También, preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I' facilitada anteriormente, en la que, en la estructura general II, R^{1'} representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno.

También, preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención comprende el compuesto

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

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

También, más preferiblemente la combinación de principios activos según la presente invención puede comprender como compuesto de pirazolina de fórmula general I' uno de los siguientes compuestos



en cada caso opcionalmente en forma de un N-óxido correspondiente, una sal correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos.

El otro componente activo de la combinación de principios activos de la invención, el componente (B), es un agente contra las adicciones.

El término “agente contra las adicciones” tal como se usa en el presente documento indica cualquier compuesto que es útil para prevenir o al menos mejorar la adicción o los síntomas resultantes de la adicción.

Preferiblemente, el componente (B) es un agente contra la adicción al alcohol, un agente contra la drogadicción o un agente contra el tabaquismo. Sin embargo, los expertos en la técnica reconocen que puede producirse una superposición entre los diferentes grupos de agentes contra las adicciones, es decir, un agente contra el tabaquismo también puede ser útil en la prevención o la mejoría de la drogadicción. También, dos o más agentes de la misma clase de agentes contra las adicciones pueden utilizarse en la combinación de principios activos de la invención. Dos o más agentes contra las adicciones de una y la misma clase también pueden estar presentes en la combinación de principios activos de la invención.

El término “droga” tal como se usa en el presente documento incluye todas las drogas que tienen un potencial de abuso y/o adicción. Una lista completa de tales drogas se proporciona, por ejemplo, por el Departamento de Salud y Servicios Humanos/Centro Nacional de Información sobre Alcohol y Drogas (NCADI) de EE.UU.

Los agentes contra las adicciones (fármacos utilizados en trastornos adictivos), tales como agentes contra la adicción al alcohol (fármacos utilizados en la dependencia al alcohol), agentes contra la drogadicción (fármacos utilizados

en la drogodependencia) o agentes contra el tabaquismo (fármacos utilizados en la dependencia a la nicotina) son bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, del índice ATC editado por la Organización Mundial de la Salud.

El agente contra la adicción al alcohol puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en melperona, nitrefazol, disulfiram, diazepam, carbamazepina, clobazam, tiaprida, naltrexona, vigabatrina, acamprosato, ondansetrón, nalmefeno, aripiprazol, oxibato sódico, rimonabant, triptosina, ecopipam, compuesto 15 de protección corporal, ritanserina, neramexano, agmatina, naltriben, costunólida, lactona dehidrocistus y epipregnanolona, opcionalmente en forma de una sal correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos.

Más preferiblemente, el agente contra la adicción al alcohol puede seleccionarse del grupo que consiste en melperona, nitrefazol, disulfiram, diazepam, carbamazepina, clobazam, tiaprida, naltrexona, vigabatrina, acamprosato, ondansetrón, nalmefeno, aripiprazol, oxibato sódico y rimonabant, opcionalmente en forma de una sal correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos.

El agente contra la drogadicción puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en disulfiram, buprenorfina, selegilina, vigabatrina, cabergolina, nalmefeno, metadona, naltrexona, lofexidina, amineptina, flumazenilo, flumazepilo, L-deprenilo, vanoxerina, ecopipam, adrogolida, vacuna conjugada de cocaína-BSA y conjugada de cocaína, opcionalmente en forma de una sal correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos.

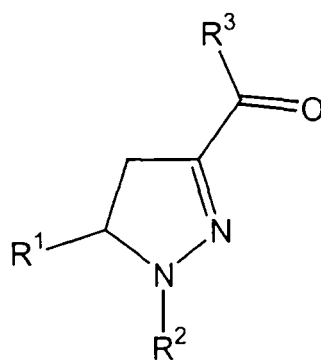
Más preferiblemente, el agente contra la drogadicción puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en disulfiram, buprenorfina, selegilina, vigabatrina, cabergolina, nalmefeno, metadona, naltrexona, lofexidina, amineptina, flumazenilo y flumazepilo, opcionalmente en forma de una sal correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos.

El agente contra el tabaquismo puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en mecamilamina, naltrexona, anabasina, anfebutamona; bupropión, topiramato, rimonabant, vacuna conjugada de nicotina, befloraxona, fisostigmina/escopolamina, cotinina Qb-nicotina, nicotina-Qbeta, lazabemida, (L)-lobelina y vareniclina, opcionalmente en forma de una sal correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos.

Más preferiblemente, el agente contra el tabaquismo puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en mecamilamina, naltrexona, anabasina, anfebutamona; bupropión, topiramato y rimonabant, opcionalmente en forma de una sal correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos.

Más preferida es una combinación de principios activos de la invención que comprende

(A) al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I



I

en la que

R¹ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

R² representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

R³ representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo piperazinilo, en el que cada uno de estos grupos puede estar sustituido con uno o más de grupos alquilo C₁-₆, o R³ representa un resto -NR⁴R⁵,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-₆ lineal o ramificado,

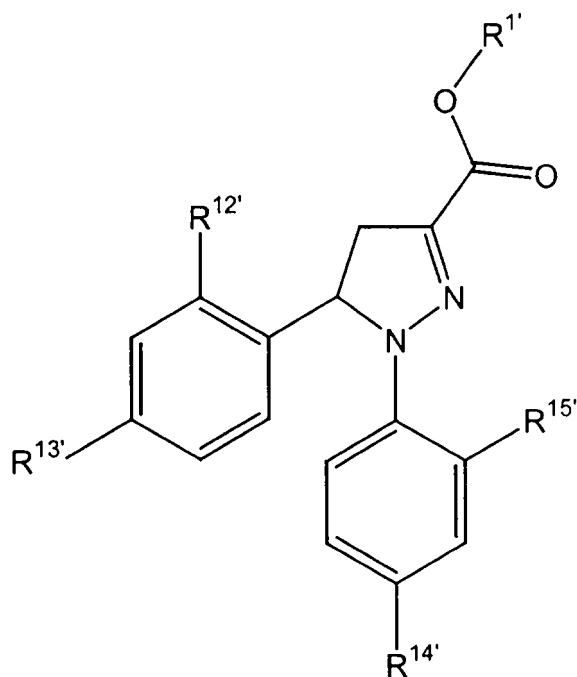
R⁵ representa un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; un resto -SO₂-R⁶; un grupo pirrolidinilo; un grupo piperidinilo; un grupo piperazinilo; un grupo homo-piperazinilo; un grupo morfolinilo; un grupo triazolilo; en los que cada uno de los anillos heterocíclicos puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, idénticos o diferentes, y

R⁶ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, que pueden ser idénticos o diferentes.

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

y/o

al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I' representada por la siguiente estructura II:



II

en la que

R^{1'} representa hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,

R^{12'} o R^{13'} independientemente entre sí representan un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, SH, NH₂, hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

R^{14'} o R^{15'} independientemente entre sí representan un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, SH, NH₂, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

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

y

(B) al menos un agente contra las adicciones seleccionado del grupo que consiste en un agente contra la adicción al alcohol, un agente contra la drogadicción y un agente contra el tabaquismo.

Incluso más preferida es una combinación de principios activos de la invención que comprende

uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I seleccionados del grupo que consiste en

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

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

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

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

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

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

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

y/o

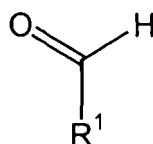
ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico

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

y

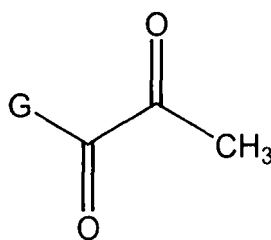
al menos un agente contra las adicciones seleccionado del grupo que consiste en un agente contra la adicción al alcohol, un agente contra la drogadicción y un agente contra el tabaquismo.

Los compuestos de pirazolina sustituidos según la invención pueden obtenerse, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento, según el cual al menos un compuesto de benzaldehído de fórmula general II



(II)

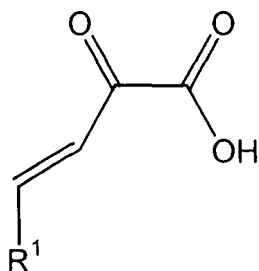
en la que R¹ tiene el significado facilitado anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de piruvato de fórmula general (III)



(III),

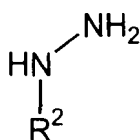
ES 2 319 074 B1

en la que G representa un grupo OR, siendo R un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente un radical etilo, o G representa un grupo O⁻K siendo K un catión, preferiblemente un catión monovalente, más preferiblemente un catión de metal alcalino, incluso más preferiblemente un catión sodio, para dar un compuesto de fórmula general (IV)



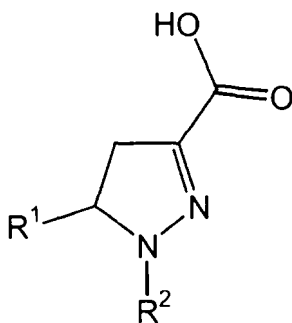
(IV)

en la que R¹ tiene el significado facilitado anteriormente, que opcionalmente se aísla y/u opcionalmente se purifica, y que se hace reaccionar con una fenilhidrazina opcionalmente sustituida de fórmula (V)



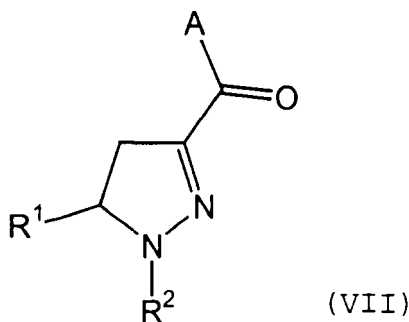
(V)

o con una sal correspondiente de la misma, en la que R² tiene el significado facilitado anteriormente, bajo atmósfera inerte, para dar un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

en el que R¹ y R² tienen el significado facilitado anteriormente, que opcionalmente se aísla y/u opcionalmente se purifica, y se transfiere opcionalmente bajo una atmósfera inerte a un compuesto de fórmula (VII)



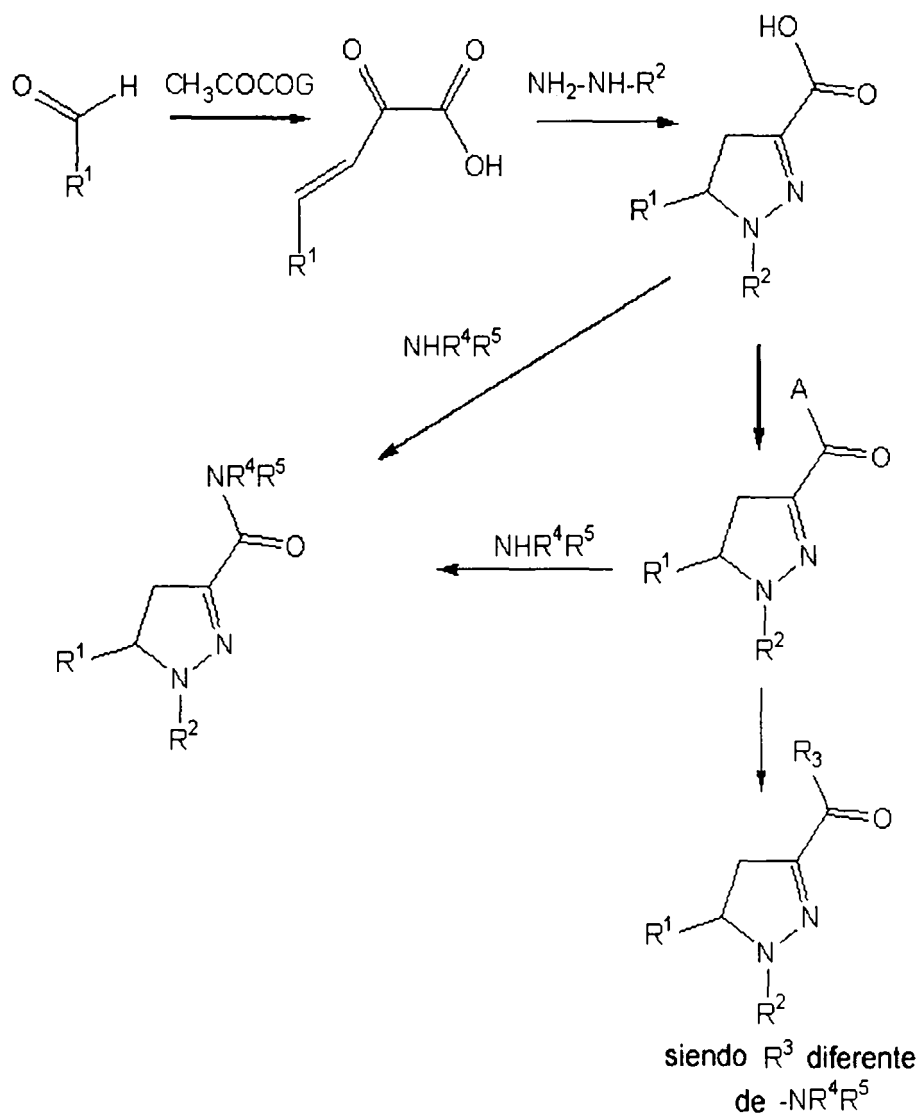
(VII)

en el que los sustituyentes R^1 y R^2 tienen el significado facilitado anteriormente y A representa un grupo saliente, por medio de la reacción con un agente activante, aislándose opcionalmente y/o purificándose opcionalmente dicho compuesto, y al menos un compuesto de fórmula general (VI) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general R^3H , en la que R^3 representa un resto $-NR^4R^5$, en el que R^4 y R^5 tienen el significado facilitado anteriormente, para dar un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I, en la que R^3 representa un resto $-NR^4R^5$,

y/o al menos un compuesto de fórmula general (VII) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general R^3H , en la que R^3 tiene el significado facilitado anteriormente para dar un compuesto de fórmula general (I) facilitada anteriormente, que opcionalmente se aísla y/u opcionalmente se purifica.

El procedimiento también se ilustra en el esquema I facilitado a continuación:

Esquema I



La reacción del compuesto de benzaldehído de fórmula II con un compuesto de piruvato de fórmula III se lleva a cabo preferiblemente en presencia de al menos una base, más preferiblemente en presencia de un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o un metóxido de metal alcalino, tal como metóxido de sodio, como se describe, por ejemplo, en Sintético communications, 26(11), 2229-33, (1996). La descripción respectiva se incorpora como referencia al presente documento y forma parte de la descripción. Preferiblemente, puede utilizarse piruvato de sodio como el compuesto de piruvato. Preferiblemente, dicha reacción se lleva a cabo en un medio de reacción prótico tal como un alcohol alquílico C_{1-4} o mezclas de estos. También pueden utilizarse mezclas de tales alcoholes con agua, por ejemplo, etanol/agua.

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

También se prefiere llevar a cabo la reacción del compuesto de benzaldehído de fórmula II con un compuesto de piruvato de fórmula III en condiciones catalizadas por ácido, más preferiblemente llevando a reflujo la mezcla en diclorometano en presencia de trifluorometanosulfonato de cobre (II) tal como se describe, por ejemplo, en Synlett, (1), 147-149, 2001. La descripción respectiva se incorpora como referencia al presente documento y forma parte de la descripción.

La reacción del compuesto de fórmula (IV) con una fenilhidrazina sustituida de fórmula (V) se lleva a cabo preferiblemente en un medio de reacción adecuado, tal como alcoholes o éteres C₁₋₄, tales como dioxano o tetrahidrofurano o mezclas de al menos dos de estos compuestos anteriormente mencionados. También preferiblemente, dicha reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido, mediante lo cual el ácido puede ser orgánico, tal como ácido acético y/o inorgánico, tal como ácido clorhídrico. Además, la reacción también puede llevarse a cabo en presencia de una base, tal como piperidina, piperazina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio o etóxido de sodio, o también puede utilizarse una mezcla de al menos dos de estas bases.

La temperatura de reacción, así como la duración de la reacción, puede variar en un amplio intervalo. Las temperaturas de reacción preferidas oscilan desde la temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 25°C, hasta el punto de ebullición del medio de reacción. Los tiempos de reacción adecuados pueden variar, por ejemplo, desde varios minutos hasta varias horas.

El grupo carboxílico del compuesto de fórmula (VI) puede activarse para reacciones posteriores mediante la introducción de un grupo saliente adecuado según métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (VI) se transfieren a un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido, un anhídrido mixto, un éster alquílico C₁₋₄, un éster activado tal como éster p-nitrofenílico. Otros métodos bien conocidos para la activación de ácidos incluyen la activación con N,N-diciclohexilcarbodiimida o hexafluorofosfato de benzotriazol-N-oxotris(dimetilamino)fosfonio (BOP)).

Si dicho compuesto activado de fórmula (VII) es un cloruro de ácido, se prepara preferiblemente mediante la reacción del ácido correspondiente de fórmula (VI) con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, mediante lo cual dicho agente de cloración también se utiliza como disolvente. Preferiblemente, también puede utilizarse un disolvente adicional. Los disolventes adecuados incluyen hidrocarburos tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono, éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano o dimetoxietano. También pueden utilizarse mezclas de dos o más disolventes de una clase o dos o más disolventes de diferentes clases. La temperatura de reacción preferida oscila desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente y los tiempos de reacción desde varios minutos hasta varias horas.

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

La reacción de fórmula general (VII) con un compuesto de fórmula general HR³ para dar compuestos según la invención se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base tal como trietilamina, en un medio de reacción tal como cloruro de metileno. La temperatura está preferiblemente en el intervalo de desde 0°C hasta el punto de ebullición del medio de reacción. El tiempo de reacción puede variar en un amplio intervalo, por ejemplo, desde varias horas hasta varios días.

La reacción de fórmula general (VII) con un compuesto de fórmula general HR³ para dar compuestos de fórmula general I, en la que R³ representa un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, puede llevarse a cabo según métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo Pascual, A., J. Prakt. Chem., 1999, 341(7), 695-700; Lin, S. *et al.*, Heterocycles, 2001, 55(2), 265-277; Rao, P. *et al.*, J. Org. Chem., 2000, 65(22), 7323-7344, Pearson D.E y Buehler, C.A., Synthesis, 1972, 533-542 y las referencias citadas en el mismo. Las descripciones respectivas se incorporan como referencia al presente documento y forma parte de la presente descripción.

Preferiblemente dicha reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis, que se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en FeCl₃, ZnCl₂ y AlCl₃, en un medio de reacción adecuado tal como tolueno, benceno, tetrahidrofurano o medios de reacción similares. La temperatura está preferiblemente en el intervalo de desde 0°C hasta el punto de ebullición del medio de reacción, más preferiblemente de desde 15 hasta 25°C. El tiempo de reacción puede variar en un amplio intervalo, por ejemplo, desde varios minutos hasta varias horas.

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

Durante los procedimientos descritos anteriormente puede ser necesaria y/o deseable la protección de los grupos sensibles o de reactivos. La introducción de grupos protectores convencionales, además de su eliminación, puede realizarse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

5 Si los compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general (I) se obtienen en forma de una mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o diastereómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, métodos cromatográficos o cristalización con reactivos quirales. También es posible obtener estereoisómeros puros a través de la síntesis estereoselectiva.

10 Las sales de los compuestos activos utilizados según la invención pueden obtenerse según un procedimiento en el que al menos uno de los compuestos que tienen al menos un grupo básico se hace reaccionar con al menos un ácido inorgánico y/u orgánico, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Los medios de reacción adecuados incluyen, por ejemplo, cualquiera de los facilitados anteriormente. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, o derivados de los mismos, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido canforsulfónico.

Las sales de los compuestos activos utilizados según la invención pueden prepararse también según un método en el que al menos uno de los compuestos que tiene al menos un grupo ácido se hace reaccionar con una o más bases adecuadas, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Las bases adecuadas son, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos o alcóxidos, que incluyen cationes adecuados, derivados por ejemplo de metales alcalinos, metales alcalinotérreos o cationes orgánicos, por ejemplo $[NH_nR_{4-n}]^+$, en el que n es 0, 1, 2, 3 ó 4 y R representa un radical alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado. Los medios de reacción adecuados son, por ejemplo, cualquiera de los facilitados anteriormente.

25 También pueden obtenerse los solvatos, preferiblemente hidratos, de los compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general (I), de los correspondientes estereoisómeros, de los correspondientes N-óxidos o de las correspondientes sales de los mismos mediante procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica.

30 También pueden obtenerse compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I, que comprenden anillos, saturados, insaturados o aromáticos que contienen un átomo de nitrógeno en la forma de sus N-óxidos mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica y utilizarse en la combinación de principios activos de la presente invención.

35 Los expertos en la técnica entienden que el término compuestos de pirazolina sustituidos tal como se utiliza en el presente documento debe entenderse que también engloba derivados tales como éteres, ésteres y complejos de estos compuestos. El término "derivados" tal como se usa en esta solicitud se define en el presente documento con el significado de un compuesto químico que se ha sometido a una derivación química partiendo de un compuesto activo para cambiar (mejorar para uso farmacéutico) cualquiera de sus propiedades físico-químicas, especialmente un denominado profármaco, por ejemplo, sus ésteres y éteres. Ejemplos de métodos bien conocidos para producir un profármaco de un compuesto activo dado son conocidos por los expertos en la técnica y pueden encontrarse, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen *et al.*, Textbook of Drugdesign and Discovery, Taylor & Francis (abril de 2002). La descripción respectiva se incorpora como referencia al presente documento y forma parte de la descripción.

45 La purificación y el aislamiento de los compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I de la invención, de un correspondiente estereoisómero, o sal, o N-óxido, o solvato o cualquier producto intermedio de los mismos puede llevarse a cabo, si se desea, mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, métodos cromatográficos o recristalización.

50 La combinación de principios activos de la invención puede comprender los componentes (A) y (B) en una razón molar de componente (A) con respecto a componente (B) en el intervalo de 1:10 a 10:1, preferiblemente de 1:5 a 5:1.

La combinación de principios activos de la invención es adecuada para la administración a seres humanos, incluyendo lactantes, niños y personas mayores, además de animales.

55 Preferiblemente, la cantidad total de (de los) principio(s) activo(s) según el componente (A), calculada como compuesto(s) libre(s), que va a administrarse al paciente en un periodo de 24 horas no supera los 800 mg, preferiblemente no supera los 500 mg.

60 La cantidad total de (de los) principios activo(s) según el componente (B), calculada como compuesto(s) libre(s), que va a administrarse al paciente en un periodo de 24 horas no supera preferiblemente los 160 mg, más preferiblemente no supera los 80 mg.

65 Preferiblemente, la combinación de principios activos de la invención comprende los componentes (A) y (B) en las razones molares anteriormente definidas y dentro de los límites facilitados anteriormente para la dosis máxima que va administrarse por día. Los medicamentos a base de la combinación de principios activos de la invención pueden administrarse preferiblemente una vez al día, dos veces al día o tres veces al día, más preferiblemente una vez al día o dos veces al día, lo más preferido una vez al día.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un medicamento que comprende una combinación de principios activos de la invención y opcionalmente al menos un principio activo adicional y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar.

5 Específicamente, el medicamento de la invención es adecuado para la modulación de los receptores de cannabinoides, preferiblemente los receptores de cannabinoides 1 (CB₁); y/o para la inhibición de la HMG-CoA reductasa.

10 El medicamento de la invención es particularmente útil para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad cardíaca coronaria, isquemia miocárdica, angina de pecho, aterosclerosis, hipertensión, hiperlipidemia, trastornos en las lipoproteínas, hipercolesterolemia, o para reducir el riesgo cardíaco.

15 Riesgo cardíaco tal como se usa en el presente documento significa que un sujeto (ser humano o animal) padecerá un episodio cardíaco adverso futuro tal como, por ejemplo, infarto de miocardio, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, isquemia cardíaca. El riesgo cardíaco puede calcularse utilizando la ecuación de riesgo de Framingham, tal como se da a conocer con respecto al estudio cardíaco Framingham, en Wilson *et al.*, Am. J. Cardiol. 1987, 59(14):91G-94G. La parte respectiva de la descripción se incorpora como referencia al presente documento y forma parte de la presente descripción.

20 El medicamento de la invención también es adecuado para la modulación de receptores de cannabinoides, preferiblemente los receptores de cannabinoides 1 (CB₁); para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo; para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central; para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema cardiovascular; para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema inmunitario; para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema endocrino; para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema respiratorio; para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal y/o para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos reproductores.

Además, el medicamento de la invención también es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más de los siguientes trastornos:

30 trastornos de la ingestión de alimentos, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en bulimia; anorexia; caquexia; obesidad y diabetes mellitus tipo II (diabetes no insulino dependiente), más preferiblemente de la obesidad; psicosis; alcoholismo y/o adicción al alcohol; abuso de nicotina y/o tabaquismo; abuso de drogas y/o drogadicción; abuso de fármacos y/o farmacodependencia; esquizofrenia; ansiedad; depresión; epilepsia; trastornos neurodegenerativos, preferiblemente enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; enfermedad de Alzheimer y/o esclerosis múltiple; trastornos cerebelosos; trastornos espinocerebelosos; trastornos cognitivos; traumatismo craneal; ataques de pánico; neuropatía periférica; glaucoma; migraña; enfermedad de Raynaud; temblores; trastornos compulsivos; demencia senil; trastornos tímicos; discinesia tardía; trastornos bipolares; trastornos óseos incluyendo osteoporosis o enfermedad ósea de Paget; cáncer, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de cánceres seleccionados del grupo que consiste en cáncer cerebral; cáncer óseo; cáncer de labio; cáncer de boca; cáncer de esófago; cáncer de estómago; cáncer de hígado; cáncer de vejiga; cáncer de páncreas; cáncer de ovarios; cáncer cervical; cáncer de pulmón; cáncer de mama; cáncer de piel; cáncer de colon; cáncer intestinal y cáncer de próstata, más preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de cánceres seleccionados del grupo que consiste en cáncer de colon; cáncer intestinal y cáncer de próstata, trastornos de movimiento inducidos por medicamentos; distonía; choque endotoxémico; accidente cerebrovascular; choque hemorrágico; hipotensión; insomnio; 45 trastornos inmunológicos; placas escleróticas; vómitos; diarrea; asma; trastornos de la memoria; prurito; dolor; o para la potenciación del efecto analgésico de analgésicos narcóticos y no narcóticos; o para influir en el tránsito intestinal, para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más de los trastornos seleccionados del grupo que consiste en demencia y trastornos relacionados, preferiblemente para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más tipos de demencia seleccionados del grupo que consiste en pérdida de memoria, demencia vascular, deterioro cognitivo leve, demencia frontotemporal y enfermedad de Pick; trastornos por atracones compulsivos; obesidad juvenil; obesidad inducida por fármacos; depresión atípica; adicciones de comportamiento; trastornos del déficit de atención; síndrome de Tourette; supresión de comportamientos relacionados con la recompensa; por ejemplo, evitar el condicionamiento por un lugar, tales como la supresión de la preferencia condicionadas por un lugar inducida por cocaína y morfina; impulsividad; 50 disfunción sexual; preferiblemente, para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de disfunción sexual seleccionados del grupo que consiste en dificultad eréctil y disfunción sexual femenina; trastornos convulsivos; náuseas; emesis; enfermedad neuroinflamatoria, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de enfermedades neuroinflamatorias seleccionadas del grupo que consiste en esclerosis múltiple, trastornos relacionados con la desmielinización, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis viral y accidentes cerebrovasculares; trastornos neurológicos; espasticidad muscular; lesión traumática del cerebro; lesión de la médula espinal; trastornos de la inflamación e inmunomoduladores, preferiblemente para el tratamiento y/o la profilaxis de uno o más tipos de trastornos de inflamación e inmunomoduladores seleccionados del grupo que consiste en linfomas cutáneos de células T, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, sepsis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, displasia broncopulmonar, enfermedad retinal, escleroderma, isquemia renal, infarto de miocardio, isquemia cerebral, nefritis, hepatitis, glomerulonefritis, alveolitis fibrosante criptogénica, psoriasis, rechazo de transplantes, dermatitis atópica, vasculitis, alergia, 65 rinitis alérgica estacional, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, obstrucción reversible de las vías respiratorias, síndrome de insuficiencia respiratoria adulta, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y bronquitis; apoplejía cerebral; traumatismo craneocerebral; trastornos de daño neuropático; úlceras gástricas; aterosclerosis, y cirrosis hepática.

Los expertos en la técnica entienden que los componentes (A) y (B) de la combinación de principios activos, además de los diferentes componentes de los componentes (A), pueden administrarse simultánea o consecutivamente entre sí, en los que en cada caso los componentes (A) (incluyendo uno o ambos de los compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I y I') y (B) pueden administrarse por medio de las mismas o diferentes rutas de administración, por ejemplo, por vía oral o por vía parenteral. Preferiblemente ambos componentes (A) y (B) se administran simultáneamente en una y la misma forma de administración.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una combinación de principios farmacológicamente activos de la invención para la preparación de un medicamento para la modulación de receptores de cannabinoides, preferiblemente los receptores de cannabinoides 1 (CB₁); y/o para la inhibición de la HMG-CoA reductasa.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una combinación de principios farmacológicamente activos de la invención para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad cardíaca coronaria, isquemia miocárdica, angina de pecho, aterosclerosis, hipertensión, hiperlipidemia, trastornos en las lipoproteínas, hipercolesterolemia, o para reducir el riesgo cardíaco.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una combinación de principios farmacológicamente activos de la invención para la preparación de un medicamento para modulación de receptores de cannabinoides, preferiblemente los receptores de cannabinoides 1 (CB₁); para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo; para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central; para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema cardiovascular; para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema inmunitario; para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema endocrino; para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema respiratorio; para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal y/o para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos reproductores.

El uso de la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más de los siguientes trastornos:

trastornos de la ingestión de alimentos, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en bulimia; anorexia; caquexia; obesidad y diabetes mellitus tipo II (diabetes no insulino dependiente), más preferiblemente de la obesidad; psicosis; alcoholismo y/o adicción al alcohol; abuso de nicotina y/o tabaquismo; abuso de drogas y/o drogadicción; abuso de fármacos y/o farmacodependencia; esquizofrenia; ansiedad; depresión; epilepsia; trastornos neurodegenerativos, preferiblemente enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; enfermedad de Alzheimer y/o esclerosis múltiple; trastornos cerebelosos; trastornos espino cerebelosos; trastornos cognitivos; traumatismo craneal; ataques de pánico; neuropatía periférica; glaucoma; migraña; enfermedad de Raynaud; temblores; trastornos compulsivos; demencia senil; trastornos tímicos; discinesia tardía; trastornos bipolares; trastornos óseos incluyendo osteoporosis o enfermedad ósea de Paget; cáncer, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de cánceres seleccionados del grupo que consiste en cáncer cerebral; cáncer óseo; cáncer de labio; cáncer de boca; cáncer de esófago; cáncer de estómago; cáncer de hígado; cáncer de vejiga; cáncer de páncreas; cáncer de ovarios; cáncer cervical; cáncer de pulmón; cáncer de mama; cáncer de piel; cáncer de colon; cáncer intestinal y cáncer de próstata, más preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de cánceres seleccionados del grupo que consiste en cáncer de colon; cáncer intestinal y cáncer de próstata, trastornos de movimiento inducidos por medicamentos; distonía; choque endotoxémico; accidente cerebrovascular; choque hemorrágico; hipotensión; insomnio; trastornos inmunológicos; placas escleróticas; vómitos; diarrea; asma; trastornos de la memoria; prurito; dolor; o para la potenciación del efecto analgésico de analgésicos narcóticos y no narcóticos; o para influir en el tránsito intestinal; para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más de los trastornos seleccionados del grupo que consiste en demencia y trastornos relacionados, preferiblemente para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más tipos de demencia seleccionados del grupo que consiste en pérdida de memoria, demencia vascular, deterioro cognitivo leve, demencia frontotemporal y enfermedad de Pick; trastornos por atracones compulsivos; obesidad juvenil; obesidad inducida por fármacos; depresión atípica; adicciones de comportamiento; trastornos del déficit de atención; síndrome de Tourette; supresión de comportamientos relacionados con la recompensa; por ejemplo, evitar el condicionamiento por un lugar, tales como la supresión de la preferencia condicionadas por un lugar inducida por cocaína y morfina; impulsividad; disfunción sexual; preferiblemente, para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de disfunción sexual seleccionados del grupo que consiste en dificultad eréctil y disfunción sexual femenina; trastornos convulsivos; náuseas; emesis; enfermedad neuroinflamatoria, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de enfermedades neuroinflamatorias seleccionadas del grupo que consiste en esclerosis múltiple, trastornos relacionados con la desmielinización, síndrome de Guillan-Barré, encefalitis viral y accidentes cerebrovasculares; trastornos neurológicos; espasticidad muscular; lesión traumática del cerebro; lesión de la médula espinal; trastornos de la inflamación e inmunomoduladores, preferiblemente para el tratamiento y/o la profilaxis de uno o más tipos de trastornos de inflamación e inmunomoduladores seleccionados del grupo que consiste en linfomas cutáneos de células T, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, sepsis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, displasia broncopulmonar, enfermedad retinal, escleroderma, isquemia renal, infarto de miocardio, isquemia cerebral, nefritis, hepatitis, glomerulonefritis, alveolitis fibrosante criptogénica, psoriasis, rechazo de transplantes, dermatitis atópica, vasculitis, alergia, rinitis alérgica estacional, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, obstrucción reversible de las vías respiratorias, síndrome de insuficiencia respiratoria adulta, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y bronquitis; apoplejía cerebral; traumatismo craneocerebral; trastornos de daño neuropático; úlceras gástricas; aterosclerosis, y cirrosis hepática se prefiere particularmente.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas en diferentes formas farmacéuticas que comprenden una combinación de principios activos de la invención y opcionalmente al menos un principio activo adicional y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar.

5 Preferiblemente, la formulación farmacéutica de la invención es adecuada para administración oral o parenteral, más preferiblemente para administración oral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intratecal, rectal, transdérmica, transmucosa o nasal.

10 La formulación farmacéutica de la invención para administración oral se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, gotas, geles, zumos, jarabes, disoluciones y suspensiones.

La formulación farmacéutica de la presente invención para administración oral también puede estar en forma de sistemas multiparticulados, preferiblemente micropartículas, microcomprimidos, microgránulos o gránulos, opcionalmente sometida a compresión para dar un comprimido, rellena en una cápsula o suspendida en un líquido adecuado.

15 Los expertos en la técnica conocen los líquidos adecuados.

Las formulaciones farmacéuticas respectivas también pueden contener (dependiendo de su vía de administración) una o más sustancias auxiliares conocidas por los expertos en la técnica. Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención pueden producirse según procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, a partir de los índices de "Pharmaceutics: the Science of Dosage Forms", segunda edición, Aulton, M.E. (Ed.) Churchill Livingstone, Edimburgo (2002); "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", segunda edición, Swarbrick, J. y Boylan J.C. (Eds.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York (2002); "Modern Pharmaceutics", cuarta edición, Banker G.S. y Rhodes C.T. (Eds.) Marcel Dekker, Inc. Nueva York 2002 y "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman L., Lieberman H. y Kanig J. (Eds.), Lea & Febiger, Filadelfia (1986). Las descripciones respectivas se incorporan como referencia al presente documento y forman parte de la presente descripción.

20 25

En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica comprende uno o ambos de los componentes (A) y (B) al menos parcialmente en una forma de liberación sostenida. Preferiblemente, la formulación farmacéutica de la invención comprende el componente (B) al menos parcialmente en una forma de liberación sostenida.

30

Mediante la incorporación de uno o ambos de estos componentes al menos parcial o completamente en una forma de liberación sostenida, es posible prolongar la duración de su efecto, teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de una forma de liberación sostenida de este tipo, por ejemplo, el mantenimiento de concentraciones uniformes en sangre.

35

Los expertos en la técnica conocen formas de liberación sostenidas adecuadas, así como materiales y métodos para su preparación, por ejemplo a partir de los índices de "Modified-Release Drug Delivery Technology", Rathbone, M.J. Hadgraft, J. y Roberts, M.S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., Nueva York (2002); "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Wise, D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York, (2000); "Controlled Drug Delivery", Vol. I, Basic Concepts, Bruck, S.D. (Ed.), CRC Press Inc., Boca Raton (1983) y de Takada, K. y Yoshikawa, H., "Oral Drug delivery", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Matiwitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), Vol. 2, 728-742; Fix, J., "Oral drug delivery, small intestine and colon", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Matiwitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), Vol. 2, 698-728. Las descripciones respectivas se incorporan como referencia al presente documento y forman parte de la descripción.

40 45

Si la formulación farmacéutica según la presente invención comprende al menos uno de los componentes (A) y (B) al menos parcialmente en una forma de liberación sostenida, dicha liberación sostenida puede conseguirse preferiblemente mediante la aplicación de al menos un recubrimiento o la provisión de una matriz que comprende al menos un material de liberación sostenida.

50

El material de liberación sostenida es preferiblemente a base de un polímero opcionalmente modificado, insoluble en agua, natural, semisintético o sintético, o una cera o grasa o alcohol graso o ácido graso, naturales, semisintéticos o sintéticos o en una mezcla de al menos dos de estos componentes anteriormente mencionados.

55 Los polímeros insolubles en agua utilizados para producir un material de liberación sostenida son preferiblemente a base de una resina acrílica, que se selecciona preferiblemente del grupo de poli(met)acrilatos, particularmente de manera preferida poli((met)acrilatos de alquilo (C_{1-4})), poli((met)acrilatos de dialquilamino(C_{1-4})-alquilo(C_{1-4})) y/o copolímeros o mezclas de los mismos, y de manera muy particularmente preferida copolímeros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo con una razón molar monomérica de 2:1 (Eudragit NE30D®), copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de trimetilamonio-metacrilato de etilo (con una razón molar monomérica de 1:2:0,1 (Eudragit RS®), copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de trimetilamonio-metacrilato de etilo con una razón molar monomérica de 1:2:0,2 (Eudragit RL®), o una mezcla de al menos dos de los copolímeros anteriormente mencionados. Estos materiales de recubrimiento están disponibles comercialmente como dispersiones de látex acuosas al 30% en peso, es decir, como Eudragit RS30D®, Eudragit NE30D® o Eudragit RL30D®, y también pueden utilizarse como tales para fines de recubrimiento.

60 65

En otra realización, el material de liberación sostenida es a base de derivados de celulosa insolubles en agua, preferiblemente alquilcelulosas, de manera particularmente preferida etilcelulosa o ésteres de celulosa, por ejemplo,

acetato de celulosa. Las dispersiones acuosas de etilcelulosa están disponibles comercialmente, por ejemplo, bajo las marcas registradas Aquacoat® o Surelease®.

Como ceras, grasas o alcoholes grasos naturales, semisintéticos o sintéticos, el material de liberación sostenida puede ser a base de cera de carnauba, cera de abejas, monoestearato de glicerol, monobehenato de glicerol, ditripalmitoestearato de glicerol, cera microcristalina, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico o una mezcla de al menos dos de estos componentes.

Los polímeros anteriormente mencionados del material de liberación sostenida también pueden comprender un plastificante convencional fisiológicamente aceptable, en cantidades conocidas por los expertos en la técnica.

Ejemplos de plastificantes adecuados son diésteres lipófilos de un ácido dicarboxílico C₆-C₄₀ alifático o aromático y un alcohol C₁-C₈ alifático, por ejemplo, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo o sebacato de dietilo, ésteres de ácido cítrico hidrófilos o lipófilos, por ejemplo citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo o citrato de acetiltrietilo, polietilenglicoles, propilenglicol, ésteres de glicerol, por ejemplo, triacetina, Myvacet® (mono y diglicéridos acetilados, de C₂₃H₄₄O₅ a C₂₅H₄₇O₇), triglicéridos de cadena media (Miglyol®), ácido oleico o mezclas de al menos dos de dichos plastificantes.

Las dispersiones acuosas de Eudragit RS® y opcionalmente Eudragit RL® contienen preferiblemente citrato de trietilo. El material de liberación sostenida puede comprender uno o más plastificantes en cantidades de, por ejemplo, el 5 al 50% en peso basado en la cantidad de polímero(s) utilizado(s).

El material de liberación sostenida también puede contener otras sustancias auxiliares convencionales conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, lubricantes, pigmentos coloreados o tensioactivos.

La formulación farmacéutica de la presente invención también puede comprender al menos uno de los componentes (A) y (B) recubiertos por una forma de recubrimiento entérica que se disuelve como una función del pH. Debido a este recubrimiento, parte o toda la formulación farmacéutica puede pasar a través del estómago sin disolverse y los componentes (A) y/o (B) sólo se liberan en el tracto intestinal. El recubrimiento entérico se disuelve preferiblemente a un pH de entre 5 y 7,5.

El recubrimiento entérico puede ser a base de cualquier material entérico conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, de copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo con una razón molar monomérica de 1:1 (Eudragit L®), copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo con una razón molar monomérica de 1:2 (Eudragit S®), copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo con una razón molar monomérica de 1:1 (Eudragit L30D-55®), copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de metilo/metacrilato de metilo con una razón molar monomérica de 7:3:1 (Eudragit FS®), laca, acetato-succinatos de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalatos de celulosa o una mezcla de al menos dos de estos componentes, que también pueden utilizarse opcionalmente en combinación con los poli(met)acrilatos insolubles en agua anteriormente mencionados, preferiblemente en combinación con Eudragit NE30D® y/o Eudragit RL® y/o Eudragit RS®.

Los recubrimientos de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden aplicarse mediante los procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo de Johnson, J.L., "Pharmaceutical tablet coating", Coatings Technology Handbook (segunda edición), Satas, D. y Tracton, A.A. (Eds), Marcel Dekker, Inc. Nueva York, (2001), 863-866; Carstensen, T., "Coating Tablets in Advanced Pharmaceutical Solids", Swarbrick, J. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York (2001), 455-468; Leopold, C.S., "Coated dosage forms for colon-specific drug delivery", Pharmaceutical Science & Technology Today, 2(5), 197-204 (1999), Rhodes, C.T. y Porter, S.C., Coatings, en Encyclopedia of Controlled Drug Delivery. Matiwitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), Vol. 1, 299-311. Las descripciones respectivas se incorporan como referencia al presente documento y forman parte de la presente descripción.

En otra realización, la formulación farmacéutica de la presente invención contiene uno o ambos de los componentes (A) y (B) no sólo en forma de liberación sostenida, sino también en forma no sostenida. Mediante la combinación con la forma de liberación inmediata puede conseguirse una dosis inicial alta para la rápida aparición del efecto beneficioso. La liberación lenta de la forma de liberación sostenida evita entonces que disminuya el efecto beneficioso. Una formulación farmacéutica de este tipo es particularmente útil para el tratamiento de problemas de salud agudos.

Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante una formulación farmacéutica que tenga al menos un recubrimiento de liberación inmediata que comprende al menos uno de los componentes (A) y (B) para proporcionar una rápida aparición del efecto beneficioso después de la administración al paciente.

Métodos farmacológicos

I. Determinación *in vitro* de la afinidad por los receptores CB₁/CB₂

La determinación *in-vitro* de la afinidad de los compuestos de pirazolina sustituidos de la invención por los receptores CB₁/CB₂ se lleva a cabo tal como se describió en la publicación de Ruth A. Ross, Heather C. Brockie *et al.*, "Agonist-inverse agonist characterization at CB₁ and CB₂ cannabinoid receptors of L-759633, L759656 y AM630",

British Journal of Pharmacology, 126, 665-672, (1999), en la que se utilizan los receptores CB₁ y CB₂ humanos transfectados de Receptor Biology, Inc. El radioligando utilizado para ambos receptores es [³H]-CP55940. Las partes respectivas se incorporan como referencia al presente documento y forman parte de la presente descripción.

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

Modelo de tétrada de ratón

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

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

25 Material y métodos

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

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

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

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

45 Analgesia en placa caliente

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

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

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

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

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

65 MPE = máximo efecto posible.

Determinación de la sedación y la ataxia

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

El sistema de puntuación elegido es

- 0: sin ataxia;
 - 1: dudoso;
 - 2: tranquilidad y silencio obvios;
 - 3: ataxia pronunciada;
- antes de, además de después del tratamiento.

El porcentaje de sedación se determina según la fórmula:

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

Hipotermia

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

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

Catalepsia

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

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

El sistema de puntuación elegido es:

Catalepsia durante:

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

El porcentaje de catalepsia se determina según la fórmula siguiente:

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

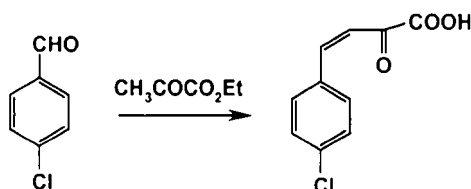
La presente invención se ilustra a continuación con la ayuda de ejemplos. Estas ilustraciones se facilitan solamente a modo de ejemplo y no limitan el espíritu general de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

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

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



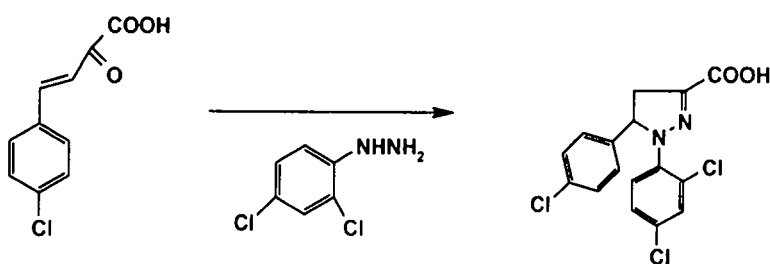
20 En un matraz de tres cuellos se disolvieron p-clorobenzaldehído (13,3 g, 95 mmoles) y piruvato de etilo (10 g, 86 mmoles) en 150 mL de etanol absoluto. La disolución se enfrió en hielo hasta 0°C y se añadió gota a gota una disolución acuosa de NaOH (3,8 g en 45 mL de agua), manteniéndose la temperatura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

30 El filtrado se dejó en la nevera durante la noche, mediante lo cual se formó más precipitado, que se separó por filtración, se combinó con la primera fracción de la sal y se lavó con dietil éter. La sal sódica del ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenico se trató entonces con una disolución de HCl 2N, se agitó durante algunos minutos y se separó mediante filtración ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenico sólido y se secó para dar 12,7 g del producto deseado (70% del rendimiento teórico).

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

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

40 b) Ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxílico

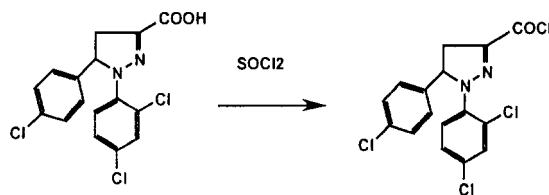


55 Se mezclaron el ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenico obtenido según la etapa a) (12,6 g, 60 mmoles), clorhidrato de 2,4-diclorofenilhidrazina (12,8 g, 60 mmoles) y ácido acético glacial (200 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentaron a reflujo durante 4 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y se añadió a agua con hielo, mediante lo cual se obtuvo una masa pegajosa que se extrajo con cloruro de metileno. Las fracciones de cloruro de metileno combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar un sólido amarillo pálido (12,7 g, 57% del rendimiento teórico).

60 IR (KBr, cm⁻¹): 3200-2200, 1668,4, 1458, 1251,4, 1104,8.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 3,3 (dd, 1H), 3,7 (dd, 1H), 5,9 (dd, 1H), 7,09-7,25 (m, 7H).

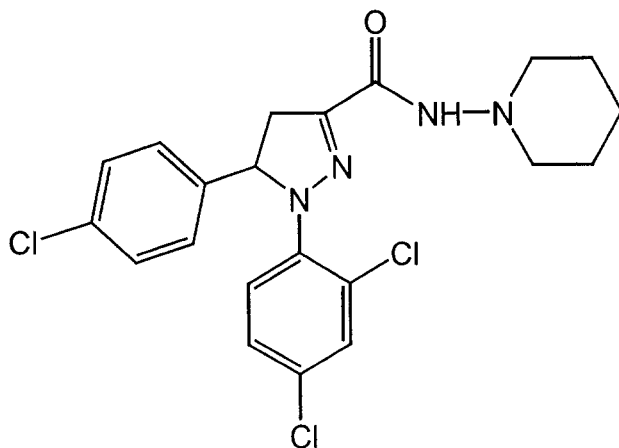
(c) Cloruro del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxílico



Bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió el ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxílico (2,5 g, 6,8 mmoles) obtenido según la etapa (b) en 4 mL de cloruro de tionilo y se calentó a reflujo durante 2,5 horas. El cloruro de tionilo en exceso se elimina de la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo bruto resultante (2,6 g) se utiliza sin purificación adicional.

IR (KBr, cm⁻¹) 1732,3, 1700, 1533,3, 1478,1, 1212,9, 826,6.

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



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

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

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,4 (m, 2H), 1,7 (m, 4H), 2,8 (m, 4H), 3,3 (dd, J=6,1 y 18,3 Hz, 1H), 3,7 (dd, J=12,5 y 18,3 Hz, 1H), 5,7 (dd, J=6,1 y 12,5 Hz, 1H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,4 (s, 1H).

Los compuestos según los siguientes ejemplos 2-6 se han preparado de manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 2

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

Punto de fusión: 134-138°C.

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

ES 2 319 074 B1

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

5 Ejemplo 3

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

10 Punto de fusión: 150-155°C.

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

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

Ejemplo 4

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

Este compuesto se obtuvo en forma de un aceite.

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

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

30 Ejemplo 5

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

Punto de fusión: 105-110°C.

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

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

40

Ejemplo 6

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

Este compuesto se obtuvo en forma de un sólido amorfo.

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

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

Ejemplo 7

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

Bajo gas nitrógeno como atmósfera inerte se disolvió N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxamida (0,15 g, 332 mmoles) en 7 mL de diclorometano. La disolución resultante se enfrió con hielo hasta 0°C y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (0,204 g, 0,83 mmoles) en varias porciones. Después de agitar durante 15 minutos, un control por medio de cromatografía en capa fina mostró que no quedaba material de partida. Entonces se añadió lentamente una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. La disolución filtrada se evaporó hasta sequedad y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna dando 78 mg (50 % del rendimiento teórico) del N-óxido de N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxamida en forma de un sólido blanco que tenía un punto de fusión de 115-120°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 3202, 1678, 1654, 1474, 1309, 1107.

ES 2 319 074 B1

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,6 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 3,3 (dd, J = 6,3 Hz y 18,2 Hz, 1H), 3,7 (m, 3H), 5,8 (dd, J = 6,3 Hz y 12,5 Hz, 1H), 7,0-7,3 (m, 7H), 8,5 (s, 1H.)

5 Datos farmacológicos

I. Determinación *in vitro* de la afinidad por los receptores CB₁/CB₂

Se determinó la afinidad de los compuestos de pirazolina sustituidos de la invención por los receptores CB₁/CB₂, tal como se describió anteriormente. Algunos de los valores obtenidos se facilitan en la siguiente tabla I:

TABLA I

Compuesto según el ejemplo	Receptor CB ₁ Radiologando: [³ H] - CP55940		Receptor CB ₂ Radiologando: [³ H] - CP55940	
	% de inhibición 10 ⁻⁶ M	K _i (nM)	% de inhibición 10 ⁻⁶ M	K _i (nM)
1	93 %	< 25	33 %	> 1000
5	79 %	111	54 %	≈ 1000

Como puede observarse a partir de los valores facilitados en la tabla I, los compuestos de pirazolina de la invención son particularmente adecuados para regular el receptor de CB₁.

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

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

TABLA II

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

i.v. intravenoso

A: prueba de la placa caliente

B: hipotermia

C: catalepsia

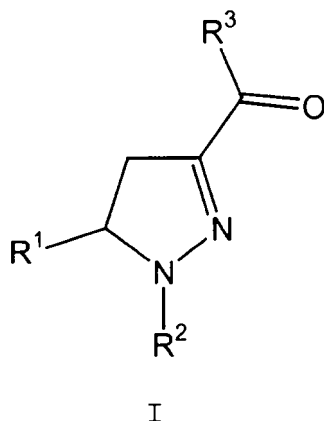
D: sedación

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

REIVINDICACIONES

1. Combinación de principios activos que comprende

(A) al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I



en la que

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

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

R^3 representa un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o R^3 representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o R^3 representa un resto $-NR^4R^5$,

R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado, un resto $-SO_2-R^6$, o un resto $-NR^7R^8$, con la condición de que R^4 y R^5 no representen idénticamente hidrógeno;

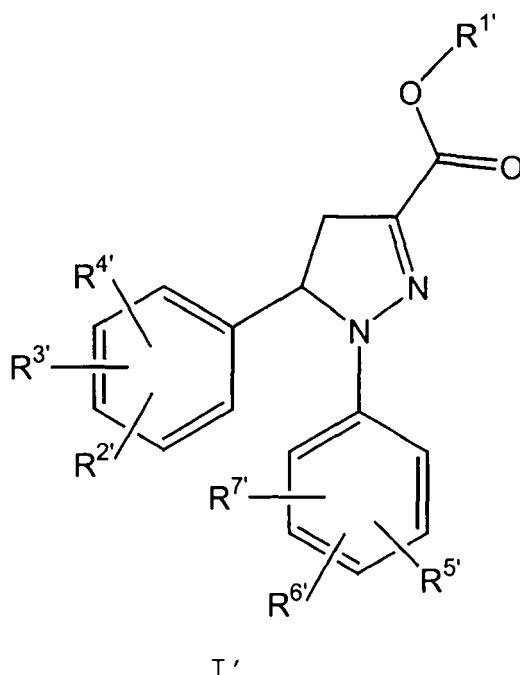
R^6 representa un grupo alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado,

R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un radical alifático, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado,

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

y/o

al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I',



en la que

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

R²', R³' y R⁴' independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, -(C=O)-R^{8'}, SH, SR^{8'}, SOR^{8'}, SO₂R^{8'}, NH₂, NHR^{8'}, NR^{8'}R^{9'}, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR^{8'} o -(C=O)-NR^{8'}R^{9'} en los que R^{8'} y R^{9'} para cada sustituyente representan independientemente alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

R⁵' y R⁶' independientemente entre sí representan un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, -(C=O)-R^{10'}, SH, SR^{10'}, SOR^{10'}, NH₂, NHR^{10'}, NR^{10'}R^{11'}, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR^{10'} y -(C=O)-NR^{10'}R^{11'}, en los que R^{10'} y opcionalmente R^{11'} para cada sustituyente representa independientemente alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

R⁷' representa hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, -(C=O)-R^{10'}, SH, SR^{10'}, SOR^{10'}, NH₂, NHR^{10'}, NR^{10'}R^{11'}, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR^{10'} y -(C=O)-NR^{10'}R^{11'}, en los que R^{10'} y opcionalmente R^{11'} para cada sustituyente representa independientemente alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

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

y

(B) al menos un agente contra las adicciones.

2. Combinación de principios activos según la reivindicación 1, **caracterizada** porque R¹ representa un grupo fenilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, -(C=O)-R', SH, SR', SOR', SO₂R', NH₂, NHR', NR'R'', -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NHR' y -(C=O)-NR'R'', en los que R' y R'' para cada sustituyente representan independientemente alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, preferiblemente R¹ representa un grupo fenilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃, más preferiblemente R¹ representa un grupo fenilo, que está sustituido con un átomo de cloro en la posición 4.

3. Combinación de principios activos según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque R² representa un grupo fenilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, -(C=O)-R', SH, SR', SOR', SO₂R', NH₂, NHR', NR'R'', -(C=O)-NH₂,
 5 -(C=O)-NHR' y -(C=O)-NR'R'' en los que R' y R'' para cada sustituyente representan independientemente alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, preferiblemente R² representa un grupo fenilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃, más preferiblemente R² un grupo fenilo, que está disustituido con dos átomos de cloro en las posiciones 2 y 4.

10 4. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-3, **caracterizada** porque R³ representa un grupo cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o R³ representa un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó
 15 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o R³ representa un resto -NR⁴R⁵, preferiblemente R³ representa un grupo cicloalifático C₃₋₈ saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno como miembros de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o R³ representa un resto -NR⁴R⁵, más preferiblemente R³ representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo piperazinilo, en los que cada uno de estos grupos puede estar sustituido
 20 con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, o R³ representa un resto -NR⁴R⁵.

5. Combinación de principios activos según uno o más de las reivindicaciones 1-4, **caracterizada** porque R⁴ y R⁵, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈ saturado o insaturado, op-
 25 cionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido y/o unirse a través de un grupo metileno (-CH₂-) o etileno (-CH₂-CH₂-), un resto -SO₂-R⁶, o un resto -NR⁷R⁸, preferiblemente uno de estos residuos
 30 R⁴ y R⁵ representa un átomo de hidrógeno y el otro de estos residuos R⁴ y R⁵ representa un grupo cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, un
 35 resto -SO₂-R⁶, o un resto -NR⁷R⁸, o R⁴ y R⁵, idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo C₁₋₆, más preferiblemente uno de los residuos R⁴ y R⁵ representa un átomo de hidrógeno y el otro de estos residuos R⁴ y R⁵ representa un grupo pirrolidinilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo piperidinilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo piperazinilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo triazolilo opcionalmente al menos monosustituido, un resto -SO₂-R⁶, o un resto -NR⁷R⁸, o R⁴ y R⁵, idénticos o diferentes, representan un grupo
 40 metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo o un grupo terc-butilo.

6. Combinación de principios activos según uno o más de las reivindicaciones 1-5, **caracterizada** porque R⁶ representa un grupo alifático C₁₋₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,
 45 un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico y/o unido a través de un grupo metileno (-CH₂-) o etileno (-CH₂-CH₂-), preferiblemente R⁶ representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalifático saturado, opcionalmente al
 50 menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, o un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆.

7. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-6, **caracterizada** porque R⁷ y R⁸, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆, no ramificado o ramificado,
 55 saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar condensado con un sistema cíclico, mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido y/o unido a través de un grupo
 60 metileno (-CH₂-) o etileno (-CH₂-CH₂-), preferiblemente R⁷ y R⁸, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆.

8. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-7, **caracterizada** porque

65 R¹ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

R² representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

R³ representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo piperazinilo, en los que cada uno de estos grupos puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, o R³ representa un resto -NR⁴R⁵,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

R⁵ representa un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; un resto -SO₂-R⁶; un grupo pirrolidinilo; un grupo piperidinilo; un grupo piperazinilo; un grupo homo-piperazinilo; un grupo morfolinilo; un grupo triazolilo; en los que cada uno de los anillos heterocíclicos puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, idénticos o diferentes, y

R⁶ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, que pueden ser idénticos o diferentes.

9. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-8, **caracterizada** porque

R¹ representa un anillo de fenilo, que está monosustituido con un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, en su posición 4,

R² representa un anillo de fenilo, que está disustituido con dos átomos de halógeno, preferiblemente átomos de cloro, en sus posiciones 2 y

R³ representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo homo-piperazinilo, un grupo morfolinilo, o un resto -NR⁴R⁵,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

R⁵ representa a grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un resto -SO₂-R⁶, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo homo-piperazinilo, un grupo morfolinilo, o un grupo triazolilo, en los que cada uno de los anillos heterocíclicos pueden estar sustituidos con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, idénticos o diferentes, y

R⁶ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, que pueden ser idénticos o diferentes.

10. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-9, **caracterizada** porque el compuesto de pirazolina de fórmula general I se selecciona del grupo que consiste en

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

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

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

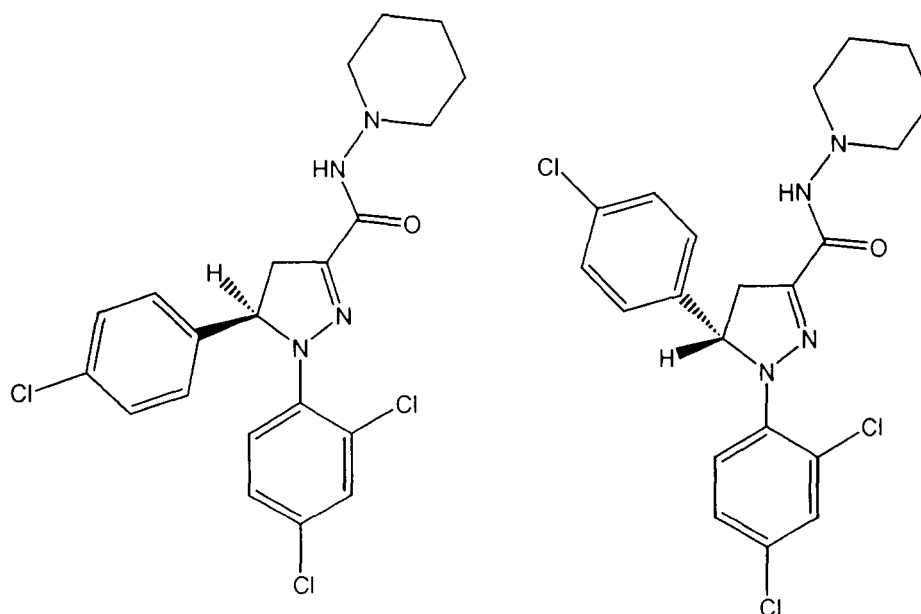
dietilamida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

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

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

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

11. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-10, **caracterizada** porque el compuesto de pirazolina de fórmula general I es uno de los siguientes compuestos



en cada caso opcionalmente en forma de un N-óxido correspondiente, una sal correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos.

12. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-11, **caracterizada** porque al menos uno de $R^{2'}$, $R^{3'}$ o $R^{4'}$ representa hidrógeno, mientras que al menos uno de $R^{2'}$, $R^{3'}$ o $R^{4'}$ es diferente de hidrógeno.

13. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-12, **caracterizada** porque $R^{7'}$ representa hidrógeno.

14. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-13, **caracterizada** porque $R^{2'}$, $R^{3'}$ y $R^{4'}$ independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno o CF_3 , preferiblemente $R^{2'}$, $R^{3'}$ y $R^{4'}$ independientemente entre sí representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 .

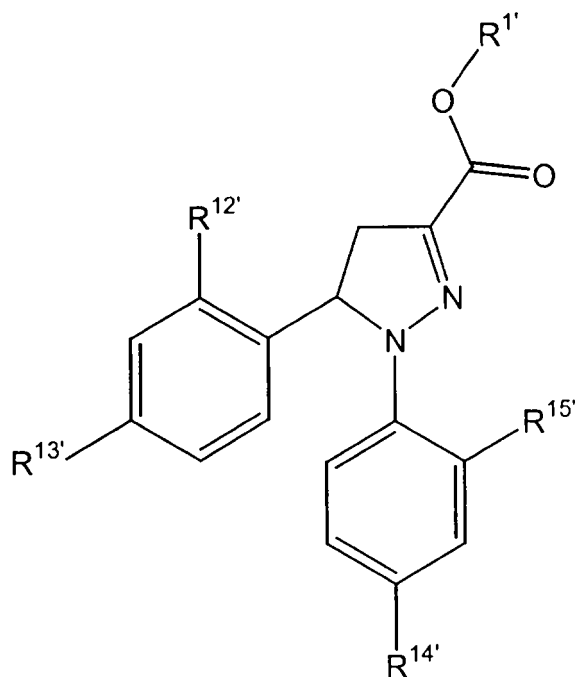
15. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-14, **caracterizada** porque $R^{5'}$ y $R^{6'}$ independientemente entre sí representan un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un átomo de halógeno o CF_3 , preferiblemente $R^{5'}$ y $R^{6'}$ independientemente entre sí representan metilo, etilo, F, Cl, Br y CF_3 .

16. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-15, **caracterizada** porque $R^{2'}$ representa un átomo de cloro en la posición 4 del anillo de fenilo, mientras que $R^{3'}$ y $R^{4'}$ representan hidrógeno.

17. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-16, **caracterizada** porque $R^{5'}$ y $R^{6'}$ representan cada uno átomos de cloro en las posiciones 2 y 4 del anillo de fenilo, mientras que $R^{7'}$ representa hidrógeno.

18. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-17, **caracterizada** porque $R^{1'}$ representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno.

19. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-18, **caracterizada** porque los compuestos de fórmula general I' están representados por la siguiente estructura II:



II

en la que

R^{1'} representa hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,

R^{12'} o R^{13'} independientemente entre sí representan un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, SH, NH₂, hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

R^{14'} o R^{15'} independientemente entre sí representan un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, SH, NH₂, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

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

20. Combinación de principios activos según la reivindicación 19, **caracterizada** porque R^{12'} y R^{13'} independientemente entre sí representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno o CF₃, preferiblemente R^{12'} y R^{13'} independientemente entre sí representan hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃.

21. Combinación de principios activos según la reivindicación 19 ó 20, **caracterizada** porque R^{14'} y R^{15'} independientemente entre sí representan un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno o CF₃, preferiblemente R^{14'} y R^{15'} independientemente entre sí representan metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃.

22. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 19-21, **caracterizada** porque R^{13'} representa Cl y R^{12'} representa hidrógeno.

23. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 19-22, **caracterizada** porque R^{14'} y R^{15'} representan cada uno Cl.

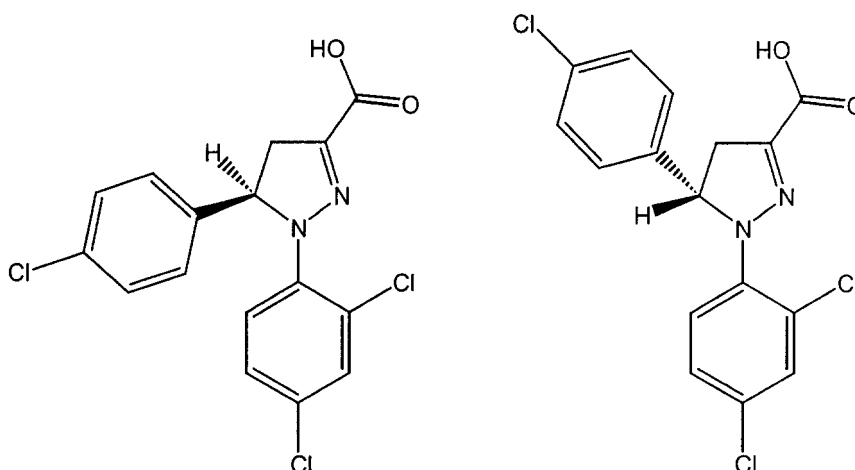
24. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 19-23, **caracterizada** porque R^{1'} representa hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno.

25. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-24, **caracterizada** porque el compuesto de fórmula general I' es

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

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

26. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-25, **caracterizada** porque el compuesto de pirazolina de fórmula general I' es uno de los siguientes compuestos



en cada caso opcionalmente en forma de un N-óxido correspondiente, una sal correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos.

27. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-26, en la que el agente contra las adicciones del componente (B) es un agente contra la adicción al alcohol, un agente contra la drogadicción o un agente contra el tabaquismo.

28. Combinación de principios activos según la reivindicación 27, en la que el agente contra la adicción al alcohol se selecciona del grupo que consiste en melperona, nitrefazol, disulfiram, diazepam, carbamazepina, clobazam, tiaprida, naltrexona, vigabatrina, acamprosato, ondansetrón, nalmefeno, aripiprazol, oxibato sódico, rimonabant, triptosina, ecopipam, compuesto 15 de protección corporal, ritanserina, neramexano, agmatina, naltriben, costunólida, lactona dehidrocóstito y epipregnanolona, opcionalmente en forma de una sal correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos.

29. Combinación de principios activos según la reivindicación 28, en la que el agente contra la adicción al alcohol se selecciona del grupo que consiste en melperona, nitrefazol, disulfiram, diazepam, carbamazepina, clobazam, tiaprida, naltrexona, vigabatrina, acamprosato, ondansetrón, nalmefeno, aripiprazol, oxibato sódico y rimonabant, opcionalmente en forma de una sal correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos.

30. Combinación de principios activos según la reivindicación 27, en la que el agente contra la drogadicción se selecciona del grupo que consiste en disulfiram, buprenorfina, selegilina, vigabatrina, cabergolina, nalmefeno, metadona, naltrexona, lofexidina, amineptina, flumazenilo, flumazepilo, L-deprenilo, vanoxerina, ecopipam, adrogolida, vacuna conjugada de cocaína-BSA y conjugada de cocaína, opcionalmente en forma de una sal correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos.

31. Combinación de principios activos según la reivindicación 30, en la que el agente contra la drogadicción se selecciona del grupo que consiste en disulfiram, buprenorfina, selegilina, vigabatrina, cabergolina, nalmefeno, metadona, naltrexona, lofexidina, amineptina, flumazenilo y flumazepilo, opcionalmente en forma de una sal correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos.

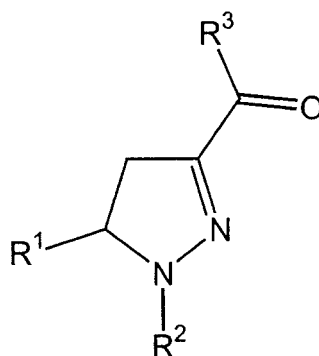
32. Combinación de principios activos según la reivindicación 27, en la que el agente contra el tabaquismo se selecciona del grupo que consiste en mecamilamina, naltrexona, anabasina, anfebutamona; bupropión, topiramato, rimonabant, vacuna conjugada de nicotina, befloxtatona, fisostigmina/escopolamina, cotinina Qb-nicotina, nicotina-Qbeta,

lazabemida, (L)-lobelina y vareniclina, opcionalmente en forma de una sal correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos.

33. Combinación de principios activos según la reivindicación 32, en la que el agente contra el tabaquismo se selecciona del grupo que consiste en mecamilamina, naltrexona, anabasina, anfebutamona; bupropión, topiramato y rimonabant, opcionalmente en forma de una sal correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos.

34. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-28 que comprende

(A) al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I



I

en la que

R¹ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

R² representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

R³ representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo piperazinilo, en el que cada uno de estos grupos puede estar sustituido con uno o más de grupos alquilo C₁-₆, o R³ representa un resto -NR⁴R⁵,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-₆ lineal o ramificado,

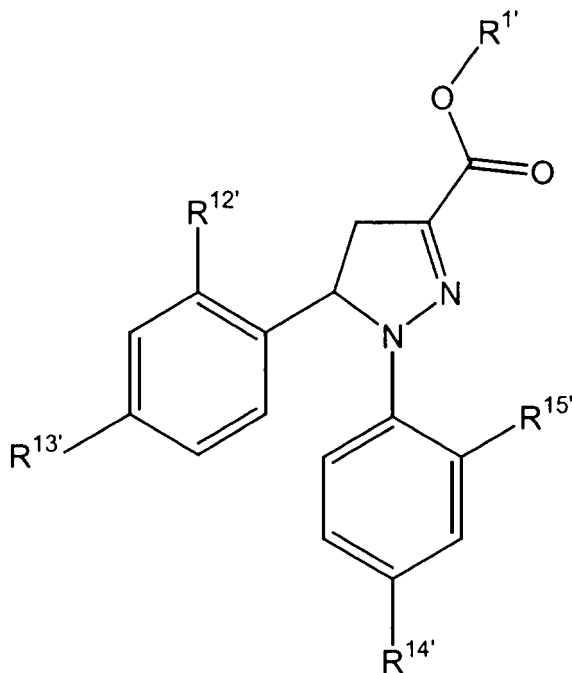
R⁵ representa un grupo alquilo C₁-₆ lineal o ramificado; un resto -SO₂-R⁶; un grupo pirrolidinilo; un grupo piperidinilo; un grupo piperazinilo; un grupo homo-piperazinilo; un grupo morfolinilo; un grupo triazolilo; en los que cada uno de los anillos heterocíclicos puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-₆, idénticos o diferentes, y

R⁶ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-₆, que pueden ser idénticos o diferentes.

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

y/o

al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I' representada por la siguiente estructura II:



II

en la que

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

R¹²' o R¹³' independientemente entre sí representan un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, SH, NH₂, hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

R¹⁴' o R¹⁵' independientemente entre sí representan un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, OH, NO₂, SH, NH₂, metilo, etilo, F, Cl, Br y CF₃,

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

y

(B) es un agente contra la adicción al alcohol, un agente contra la drogadicción o un agente contra el tabaquismo.

35. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-29, que comprende

(A) uno o más compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I seleccionados del grupo que consiste en N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

y/o

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

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

y

(B) es un agente contra la adicción al alcohol, un agente contra la drogadicción o un agente contra el tabaquismo.

36. Combinación de principios activos según la reivindicación 34 ó 35, en la que el agente contra la adicción al alcohol se selecciona del grupo que consiste en melperona, nitrefazol, disulfiram, diazepam, carbamazepina, clobazam, tiaprida, naltrexona, vigabatrina, acamprosato, ondansetrón, nalmefeno, aripiprazol, oxibato sódico y rimonabant, opcionalmente en forma de una sal correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos.

37. Combinación de principios activos según la reivindicación 34 ó 35, en la que el agente contra la drogadicción se selecciona del grupo que consiste en disulfiram, buprenorfina, selegilina, vigabatrina, cabergolina, nalmefeno, metadona, naltrexona, lofexidina, amineptina, flumazenilo y flumazepilo, opcionalmente en forma de una sal correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos.

38. Combinación de principios activos según la reivindicación 34 ó 35, en la que el agente contra el tabaquismo se selecciona del grupo que consiste en mecamilamina, naltrexona, anabasina, anfebutamona; bupropión, topiramato y rimonabant, opcionalmente en forma de una sal correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos.

39. Combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1-38, **caracterizada** porque la razón molar de componente (A) con respecto a componente (B) está en el intervalo de 1:10 a 10:1, preferiblemente de 1:5 a 5:1.

40. Medicamento que comprende una combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1 a 39, y opcionalmente al menos un principio activo adicional y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar.

41. Medicamento según la reivindicación 40, para la modulación de los receptores de cannabinoides, preferiblemente los receptores de cannabinoides 1 (CB₁); para la modulación, preferiblemente inhibición, de una aldehído deshidrogenasa, para la modulación, preferiblemente como agonistas, de los receptores GABA(A) de sitios BZ, para la modulación, preferiblemente bloqueo, de los canales de sodio, para la modulación, preferiblemente como antagonistas, de los receptores opioides μ , para la modulación, preferiblemente inhibición, de una GABA aminotransferasa, para la modulación, preferiblemente inhibición, de los receptores metabotrópicos del glutamato, para la modulación, preferiblemente como antagonistas, de los receptores 5-HT₃, para la modulación, preferiblemente como antagonistas, de los receptores opioides κ , para la modulación, preferiblemente como agonistas parciales, de los receptores 5-HT_{1A}, para la modulación, preferiblemente como agonistas parciales, de los receptores 5-HT_{2A}, para la modulación, preferiblemente como agonistas parciales, de los receptores D₂ de dopamina, para la modulación, preferiblemente como antagonistas, de los receptores opioides δ , para la modulación, preferiblemente inhibición, de inhibidores de la MAO-B, para la modulación, preferiblemente inhibición, de la secreción de prolactina, para la modulación, preferiblemente como agonistas o antagonistas, de receptores de nicotina, para la modulación, preferiblemente inhibición, de la recaptación de dopamina, y/o para la modulación, preferiblemente inhibición, de la anhidrasa carbónica de tipo II.

42. Medicamento según la reivindicación 32 ó 33, para la profilaxis y/o el tratamiento de abuso de y/o dependencia de una sustancia con potencial adictivo.

43. Medicamento según la reivindicación 42, en el que la sustancia es alcohol, una droga o nicotina.

44. Medicamento según la reivindicación 43, en el que la droga es un alucinógeno, un depresor, una sustancia narcótica, un esteroide y/o un estimulante.

45. Uso de al menos una combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1 a 39, y opcionalmente al menos un principio activo adicional y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar para la fabricación de un medicamento para la modulación de los receptores de cannabinoides, preferiblemente los receptores de cannabinoides 1 (CB₁); para la modulación, preferiblemente inhibición, de una aldehído deshidrogenasa, para la modulación,

preferiblemente como agonistas, de los receptores GABA(A) de sitios BZ, para la modulación, preferiblemente bloqueo, de los canales de sodio, para la modulación, preferiblemente como antagonistas de los receptores opioides μ , para la modulación, preferiblemente inhibición, de una GABA aminotransferasa, para la modulación, preferiblemente inhibición, de los receptores metabotrópicos del glutamato, para la modulación, preferiblemente como antagonistas, de los receptores 5-HT₃, para la modulación, preferiblemente como antagonistas, de los receptores opioides κ , para la modulación, preferiblemente como agonistas parciales, de los receptores 5-HT_{1A}, para la modulación, preferiblemente como agonistas parciales, de los receptores 5-HT_{2A}, para la modulación, preferiblemente como agonistas parciales, de los receptores D₂ de dopamina, para la modulación, preferiblemente como agonistas, de los receptores opioides δ , para la modulación, preferiblemente inhibición, de inhibidores de la MAO-B, para la modulación, preferiblemente inhibición, de la secreción de prolactina, para la modulación, preferiblemente como agonistas o antagonistas, de los receptores de nicotina, para la modulación, preferiblemente inhibición de la recaptación de dopamina, y/o para la modulación, preferiblemente inhibición, de la anhidrasa carbónica de tipo II.

46. Uso de al menos una combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1 a 39, y opcionalmente al menos un principio activo adicional y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de abuso y/o dependencia de una sustancia con potencial adictivo.

47. Uso según la reivindicación 46, en la que la sustancia es alcohol, una droga o nicotina.

48. Uso según la reivindicación 47, en la que la droga es un alucinógeno, un depresor, una sustancia narcótica, un esteroide y/o un estimulante.

49. Formulación farmacéutica que comprende una combinación de principios activos según una o más de las reivindicaciones 1 a 39, y opcionalmente al menos un principio activo adicional y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar.

50. Formulación farmacéutica según la reivindicación 49, **caracterizada** porque es adecuada para administración oral o parenteral, más preferiblemente para administración oral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intratecal, rectal, transdérmica, transmucosa o nasal.

51. Formulación farmacéutica para administración oral según la reivindicación 50, **caracterizada** porque está en forma de un comprimido, una gragea, polvo, una cápsula, gotas, un gel, zumo, jarabe, chicle, disolución o suspensión.

52. Formulación farmacéutica para administración oral según la reivindicación 50, **caracterizada** porque está en forma de sistema multiparticulado, preferiblemente micropartículas, microcomprimidos, microgránulos o gránulos, opcionalmente sometida a compresión para dar un comprimido, rellena en una cápsula o suspendida en un líquido adecuado.

53. Formulación farmacéutica para administración oral según las reivindicaciones 50-52, **caracterizada** porque comprende al menos un recubrimiento entérico.

54. Formulación farmacéutica según la reivindicación 49-53, **caracterizada** porque comprende el componente (A) y/o el componente (B) al menos parcialmente en una forma de liberación sostenida.

55. Formulación farmacéutica según la reivindicación 54, **caracterizada** porque la liberación sostenida puede conseguirse mediante al menos un recubrimiento o matriz que comprende al menos un material de liberación sostenida.

56. Formulación farmacéutica según la reivindicación 54, **caracterizada** porque el material de liberación sostenida es a base de un polímero opcionalmente modificado, insoluble en agua, natural, semisintético a sintético, o una cera o grasa o alcohol graso o ácido graso naturales, semisintéticos o sintéticos, o en una mezcla de al menos dos de estos componentes anteriormente mencionados.

57. Formulación farmacéutica según la reivindicación 56, **caracterizada** porque el polímero insoluble en agua es a base de una resina acrílica, que se selecciona preferiblemente del grupo de poli(met)acrilatos, poli((met)acrilatos de dialquilamino(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄)) y/o copolímeros o mezclas de los mismos o una mezcla de al menos dos de los polímeros anteriormente mencionados.

58. Formulación farmacéutica según la reivindicación 56, **caracterizada** porque los polímeros insolubles en agua son derivados de celulosa, preferiblemente alquilcelulosa, de manera particularmente preferida etilcelulosa o ésteres de celulosa.

59. Formulación farmacéutica según la reivindicación 56, **caracterizada** porque la cera es cera de carnauba, cera de abejas, monoestearato de glicerol, monobehenato de glicerol, ditripalmitoestearato de glicerol, cera microcristalina, o una mezcla de al menos dos de estos componentes.

60. Formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 56-59, **caracterizada** porque los polímeros se han utilizado en combinación con uno o más plastificantes.

ES 2 319 074 B1

61. Formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 49-60, **caracterizada** porque comprende el componente (A) y/o (B) en forma de liberación inmediata, así como en forma de liberación sostenida.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 319 074

⑫ Nº de solicitud: 200750087

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: **15.07.2006**

⑭ Fecha de prioridad: **15.07.2005**
15.07.2005

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: **A61K 31/415** (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑯ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP 1267849 A2 (BRITANNIA PHARMACEUTICALS) 02.01.2003, reivindicaciones 1-3.	1-61
A	EP 1384477 A1 (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE) 28.01.2004, reivindicación 1.	1-61
A	EP 429360 A2 (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE) 29.05.1991, resumen.	1-61

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
14.04.2009

Examinador
P. Fernández Fernández

Página
1/1