



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 286 920**

② Número de solicitud: 200500793

⑤ Int. Cl.:

**A61K 31/4155** (2006.01)

**A61K 31/4164** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **01.04.2005**

⑩ Prioridad: **28.02.2005 EP 05004328**  
**15.02.2005 EP P05003116**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2007**

Fecha de la concesión: **31.07.2008**

④ Fecha de anuncio de la concesión: **16.08.2008**

④ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**16.08.2008**

⑦ Titular/es: **LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**  
**Avda. de la Mare de Déu de Montserrat, 221**  
**08041 Barcelona, ES**

⑧ Inventor/es: **Farre Gomis, Antonio José;**  
**Frigola Constansa, Jordi y**  
**Mercé Vidal, Ramón**

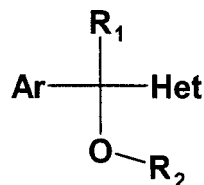
⑦ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

④ Título: **Derivados de aril(o heteroaril)azolilcarbinoles para el tratamiento de la fibromialgia.**

⑦ Resumen:

Derivados de aril(o heteroaril)azolilcarbinoles para el tratamiento de la fibromialgia.

La presente invención se refiere a la utilización de derivados de aril(o heteroaril)azolilcarbinoles de fórmula general (I) y sus sales fisiológicamente aceptables como productos medicinales para terapia humana y/o animal destinados al tratamiento de los síntomas de la fibromialgia, la prevención o profilaxis de los síntomas de la fibromialgia así como la prevención o profilaxis de la enfermedad que causa los síntomas.



(I)

ES 2 286 920 B1

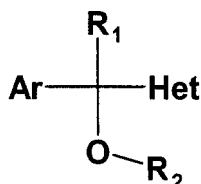
Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

## DESCRIPCIÓN

Derivados de aril(o heteroaril)azolilcarbinoles para el tratamiento de la fibromialgia.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la utilización de derivados de aril(o heteroaril)azolilcarbinoles de fórmula general (I) y de sus sales fisiológicamente aceptables como productos medicinales para terapia humana y/o animal destinados al tratamiento de los síntomas de la fibromialgia, la prevención o profilaxis de los síntomas de la fibromialgia así como a la prevención o profilaxis de la enfermedad que causa los síntomas que también incluyen el “síndrome de fatiga crónica”.

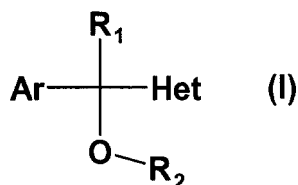
20 **Antecedentes de la invención**

La fibromialgia es una enfermedad la cual, a pesar de ser considerada una enfermedad relativamente poco abundante, tiene un efecto grave en aquellos que la sufren, especialmente por ser muy dolorosa incluso bajo circunstancias totalmente normales. Diagnosticada por sus síntomas y, por lo tanto, catalogada principalmente como “dolor neuropático” la fibromialgia es una enfermedad que, desafortunadamente, muestra un rango mucho más amplio de efectos que incluyen, entre otros, signos relacionados con la depresión. Por el momento, no existe ningún tratamiento aprobado debido a que en base a la naturaleza compleja de la enfermedad los tratamientos existentes, ya sean del dolor neuropático o de la depresión, no ayudan en todo lo necesario. Es especialmente cierto, como en la mayoría de casos, que una sustancia que sea capaz de tratar un subtipo de dolor neuropático no es -o no es por lo menos necesariamente- capaz de tratar otros subtipos específicos debido a la naturaleza altamente diversa de este síntoma generalizado llamado dolor neuropático o incluso más con la complejidad de la fibromialgia.

Otro aspecto relacionado con la fibromialgia es el “síndrome de fatiga crónica”. El “síndrome de fatiga crónica” o CFS (en inglés) es (según se define en la página web del departamento de servicios y salud humanos del gobierno US, en la CDC (en inglés), Centros para el Control y Prevención de Enfermedades) “una debilitación y alteración compleja que se caracteriza por una fatiga profunda que no mejora haciendo reposo en cama y que puede empeorar por una actividad física o mental. Las personas con CFS funcionan, la mayoría de veces, a un nivel sustancialmente inferior de actividad de lo que eran capaces antes de iniciarse la enfermedad. Junto a estas características definitorias claves, los pacientes presentan diversos síntomas no específicos, incluyendo la flojedad, el dolor muscular, la pérdida de memoria y/o la concentración mental, insomnio y fatiga después del ejercicio que dure más de 24 horas. En algunos casos, el CFS persiste durante años. La causa o causas del CFS no se han identificado y no hay disponibles ensayos de diagnóstico específicos.

De acuerdo con esto, existe una necesidad urgente de una cura efectiva de la fibromialgia y del síndrome de la fatiga crónica.

Las patentes EP 289380 B1 (US 5.017.596) y WO 99/52525 (US 6.410.582) describen derivados de carbinoles de fórmula general (I) con actividad analgésica:



En EP 289380 B1 (US 5.017.596) y WO 99/52525 (US 6.410.582) estos compuestos de fórmula general (I): Ar representa un anillo de benceno o un anillo de tiofeno con o sin sustituciones,  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo corto de  $C_1$  a  $C_4$ ;  $R_2$  representa un dialquilaminoalquilo o azaheterocicloalquilo y Het representa un azol con o sin sustituciones, y sus sales fisiológicamente aceptables.

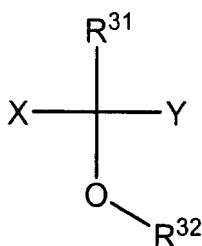
En las solicitudes de patente WO 97/20817 (US 5.849.931), WO 99/02500 (US 6.187.930), WO 99/07684 (US 6.118.009) y WO 99/52525 (US 6.410.582) también se describen diversos procedimientos para preparar compuestos enantioméricamente puros con la fórmula general (I).

## ES 2 286 920 B1

La fibromialgia no se menciona en ninguna de las solicitudes o publicaciones -al menos que sepa el solicitante- y es bastante sorprendente que los compuestos de fórmula general (I) y sus sales fisiológicamente aceptables sean especialmente útiles para la producción de fármacos, en terapia humana o veterinaria, para aliviar la fibromialgia causando por un lado una mitigación del dolor y por otro lado una mitigación de las depresiones observadas mientras que también se mejora el insomnio casi siempre observado y que procede la fibromialgia.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a la utilización de compuestos carbinol de fórmula general (II)



(II)

en donde

R<sup>31</sup> representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado, un radical alqueno lineal o ramificado, un radical cicloalifático opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener por lo menos un átomo de nitrógeno como miembro del anillo, o un radical fenilo,

R<sup>32</sup> representa: un átomo de hidrógeno; un radical cicloalifático que opcionalmente comprende al menos un átomo de nitrógeno como miembro del anillo, donde dicho radical cicloalifático puede estar al menos monosustituido con un radical alquilo lineal o ramificado, y donde dicho radical cicloalifático puede estar unido directamente al oxígeno o mediante un grupo alqueno lineal o ramificado; una unidad NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>- que está unida al oxígeno mediante un grupo alqueno lineal o ramificado; o una unidad NR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>- que está unida al oxígeno mediante un grupo alqueno lineal o ramificado;

R<sup>33</sup> y R<sup>34</sup>, iguales o diferentes, representan hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado o un radical bencilo no sustituido,

R<sup>35</sup> y R<sup>36</sup> junto con el átomo de nitrógeno puente representan un radical heterocíclico saturado, no sustituido, opcionalmente al menos con un heteroátomo más como miembro del anillo,

X representa un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido o un radical tienilo opcionalmente al menos monosustituido, en donde en cada caso los sustituyentes se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en un radical alquilo lineal o ramificado, un grupo alcoxi lineal o ramificado, un radical alquilo lineal o ramificado que está por lo menos parcialmente halogenado y un átomo de halógeno,

Y representa un radical heteroarilo, que contiene uno o más átomos de nitrógeno como miembros del anillo y que no está sustituido o por lo menos monosustituido por uno o más sustituyentes independientemente el uno del otro seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un radical alquilo lineal o ramificado, un radical bencilo, un grupo ciano unido mediante un grupo alqueno C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, un grupo carboxi unido mediante un grupo alqueno C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, un grupo metoxi carbonilo unido mediante un grupo alqueno C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, un grupo hidroxilo unido mediante un grupo alqueno C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, un grupo amino unido mediante un grupo alqueno C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, un grupo dialquilamino C<sub>1-4</sub> unido mediante un grupo alqueno C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado y un radical cicloalifático que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno como miembro del anillo y que está unido mediante un grupo alqueno C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o Y representa un radical heteroarilo no sustituido, que contiene dos átomos de nitrógeno como miembros del anillo y que está condensado con un grupo cicloalifático saturado que contiene un átomo de nitrógeno sustituido con metilo como miembro del anillo,

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o el correspondiente solvato,

para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la fibromialgia y/o del "síndrome de fatiga crónica".

“Tratar” o “tratamiento” tal y como se utiliza en la solicitud se definen como que cubren el tratamiento en un sentido terapéutico que incluye los esfuerzos por mejorar y también prevenir y evitar profilaxis. Por lo tanto, “tratamiento de la fibromialgia y/o síndrome de la fatiga crónica” se define como que incluye el tratamiento/mejora de la fibromialgia y/o síndrome de la fatiga crónica, tratamiento/mejora de los síntomas de fibromialgia y/o síndrome de fatiga crónica, así como el tratamiento/mejora de la enfermedad o consecuencias de la enfermedad que causan los síntomas; además la prevención o profilaxis de la fibromialgia y/o del síndrome de fatiga crónica, la prevención o profilaxis de los síntomas de la fibromialgia y/o síndrome de la fatiga crónica así como la prevención o profilaxis de la enfermedad o consecuencias de la enfermedad que causan los síntomas.

Preferiblemente “tratamiento de la fibromialgia y/o síndrome de la fatiga crónica” se define como que incluye el tratamiento/mejora de la fibromialgia y/o síndrome de fatiga crónica y tratamiento/mejora de los síntomas de la fibromialgia y/o síndrome de fatiga crónica; además la prevención o profilaxis de la fibromialgia y/o síndrome de fatiga crónica, y la prevención o profilaxis de los síntomas de fibromialgia y/o síndrome de fatiga crónica. Más preferiblemente, “tratamiento de fibromialgia y/o síndrome de fatiga crónica” se define como que incluye el tratamiento/mejora de la fibromialgia y/o síndrome de fatiga crónica y el tratamiento/mejora de los síntomas de fibromialgia y/o síndrome de fatiga crónica; además de la prevención o profilaxis de los síntomas de fibromialgia y/o síndrome de fatiga crónica.

Un paciente que tenga “síndrome de fatiga crónica”, o CFS, se define en el sentido de la presente solicitud, de acuerdo con la sugerencia de más abajo encontrada en la página web del departamento del gobierno de US de salud y servicios humanos, en el CDC, Centros para el Control y Prevención de la Enfermedad por satisfacer dos criterios:

1) Tener fatiga crónica severa durante un periodo de tiempo de 6 meses o superior con otras condiciones médicas conocidas excluidas por el diagnóstico clínico; y 2) tener, de manera simultánea cuatro o más de los siguientes síntomas: problemas sustanciales, a corto plazo, de memoria o concentración; dolor de garganta; nódulos linfáticos dolorosos; dolor muscular; dolor multiarticulación sin hinchazón o enrojecimiento; dolores de cabeza de un nuevo tipo, patrón o severidad; sueño no reparador; y malestar después de un esfuerzo que dura más de 24 horas. Los síntomas deben de persistir o repetirse durante seis meses o más consecutivos de enfermedad y no deben tener una fecha anterior a la fatiga.

En el contexto de la presente invención, radicales alquilo y cicloalquilo se entienden que significan hidrocarburos saturados e insaturados (pero no aromáticos), ramificados, no ramificados y cíclicos, que pueden estar sin sustituir o mono- o polisustituidos. En estos radicales, alquilo  $C_{1-2}$  representa, alquilo C1 o C2, alquilo  $C_{1-3}$  representa, alquilo C1, alquilo C2 o alquilo C3, alquilo  $C_{1-4}$  representa alquilo C1, C2, C3 ó C4, alquilo  $C_{1-5}$  representa alquilo C1, C2, C3, C4 ó C5, alquilo  $C_{1-6}$  representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 ó C6, alquilo  $C_{1-7}$  representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 ó C7, alquilo  $C_{1-8}$  representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 ó C8, alquilo  $C_{1-10}$  representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 ó C10 y alquilo  $C_{1-18}$  representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 ó C18. Además, cicloalquilo  $C_{3-4}$  representa cicloalquilo C3 ó C4, cicloalquilo  $C_{3-5}$  representa cicloalquilo C3, C4 ó C5, cicloalquilo  $C_{3-6}$  representa cicloalquilo C3, C4, C5 ó C6, cicloalquilo  $C_{3-7}$  representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6 ó C7, cicloalquilo  $C_{3-8}$  representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6, C7 ó C8, cicloalquilo  $C_{4-5}$  representa cicloalquilo C4 ó C5, cicloalquilo  $C_{4-6}$  representa cicloalquilo C4, C5 ó C6, cicloalquilo  $C_{4-7}$  representa cicloalquilo C4, C5, C6 ó C7, cicloalquilo  $C_{5-6}$  representa cicloalquilo C5 ó C6 y cicloalquilo  $C_{5-7}$  representa cicloalquilo C5, C6 ó C7. Con respecto al cicloalquilo, el término también incluye cicloalquilos saturados en los que uno o dos átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo, S, N, u O. Sin embargo, los cicloalquilos mono- o poliinsaturados, preferiblemente monoinsaturados, sin un heteroátomo en el anillo también caen, en particular, dentro del término cicloalquilo mientras el cicloalquilo no sea un sistema aromático. Los radicales alquilo y cicloalquilo son preferiblemente metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y también adamantilo (si está sustituido también  $CHF_2$ ,  $CF_3$  o  $CH_2OH$ ) así como pirazolinona, oxopirazolinona, [1,4]-dioxano o dioxolano.

Aquí, en relación con alquilo y cicloalquilo -a menos que se defina expresamente de otra manera- el término sustituido en el contexto de la presente invención se entiende que significa la sustitución de por lo menos un radical hidrógeno por F, Cl, Br, I,  $NH_2$ , SH o OH, radicales “polisustituidos” se entiende que significa que la sustitución tiene efecto tanto en átomos diferentes como en el mismo varias veces con el mismo o diferentes sustituyentes, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C, como en el caso de  $CF_3$ , o en sitios diferentes, como en el caso de  $(OH)-CH=CH-CHCl_2$ . Los sustituyentes particularmente preferidos en el presente documento son F, Cl y OH. Con respecto al cicloalquilo, el radical hidrógeno se puede sustituir por alquilo  $OC_{1-3}$  o alquilo  $C_{1-3}$  (en cada caso mono- o polisustituido o no sustituido), en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo,  $CF_3$ , metoxi o etoxi.

El término  $(CH_2)_{3-6}$  se debe de entender que significa  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$  y  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $(CH_2)_{1-4}$  se debe de entender que significa  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$  y  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $(CH_2)_{4-5}$  se debe de entender que significa  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$  y  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ , etc.

Un radical arilo se entiende que significa sistemas anulares con al menos un anillo aromático sin heteroátomos en ninguno de los anillos. Ejemplos son el fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, en particular radicales 9H-fluorenilo o antracenilo, que pueden estar sin sustituir o monosustituidos o polisustituidos.

## ES 2 286 920 B1

Un radical heteroarilo se entiende que significa sistemas anulares heterociclicos que tienen por lo menos un anillo insaturado y que puede contener uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre y pueden ser mono- o polisustituido. Ejemplos que se pueden mencionar del grupo de heteroarilos son el furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina.

En el presente documento, en relación con arilo y heteroarilo, sustituido se debe de entender que significa la sustitución del arilo o heteroarilo por R, OR, halógeno, preferiblemente F y/o Cl, un CF<sub>3</sub>, un CN, un NO<sub>2</sub>, un NRR, un alquilo C<sub>1-6</sub> (saturado), un alcoxi C<sub>1-6</sub>, un cicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o un alquileo C<sub>2-6</sub>.

El término “sal” se debe de entender que significa cualquier forma del compuesto activo utilizado de acuerdo con la invención en la que esta asume una forma iónica o está cargada y está acoplada a un contraión (un catión o anión) o está en solución. Por esto también se debe de entender complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en concreto complejos que se complejan mediante interacciones iónicas.

El término “sal fisiológicamente aceptable” significa en el contexto de la presente invención cualquier sal que es fisiológicamente tolerada (la mayoría del tiempo significando no siendo tóxica, especialmente no causada por el contraión) si se utiliza de manera adecuada para un tratamiento, especialmente si se utiliza o se aplica a humanos y/o animales.

Estas sales fisiológicamente aceptables se pueden formar con cationes o bases y en el contexto de la presente invención se entiende que significa sales de al menos uno de los compuestos utilizados de acuerdo con la presente invención -habitualmente un ácido (desprotonado)- como un anión con al menos un catión, preferiblemente inorgánico que es fisiológicamente tolerado -especialmente si se utiliza en humanos y/o mamíferos. Son particularmente preferidas las sales de los metales alcalinos y metales alcalinotérreos y también aquellas con NH<sub>4</sub> pero, en particular, las sales mono-disódicas, mono- o dipotásicas, magnésicas o cálcicas.

Estas sales fisiológicamente aceptables también se pueden formar con aniones o ácidos y en el contexto de la presente invención se entiende que significa sales de al menos uno de los compuestos utilizados de acuerdo con la invención -habitualmente protonado, por ejemplo en el nitrógeno- como el catión con al menos un anión que sean fisiológicamente tolerados- especialmente si se utiliza en humanos y/o mamíferos. Por esto se entiende en particular, en el contexto de la presente invención, la sal formada con un ácido tolerado fisiológicamente, que es decir sales del compuesto activo en concreto con ácidos orgánicos o inorgánicos que sean fisiológicamente tolerados -especialmente si se utiliza en humanos y/o mamíferos.

Ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de ácidos concretos son las sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

El término “solvato” de acuerdo con la presente invención se debe de entender que significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la presente invención en el que este compuesto tiene unido otra molécula (más probablemente un disolvente polar) mediante una unión no covalente incluyendo, especialmente, hidratos y alcoholatos, pe. metanolato.

Los compuestos de fórmula general (II) (así como I, Ia, Ib y Ic) se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos descritos en las patentes EP 289380, US 5.017.596 o WO 99/52525. Los compuestos de fórmula general (II) (así como I, Ia, Ib y Ic) tienen un centro estereoquímico y la invención se refiere tanto a la utilización de un enantiómero puro como a la utilización de una mezcla de enantiómeros. Los enantiómeros se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos descritos en nuestras patentes WO 97/20817 (US 5.849.931), WO 99/02500 (US 6.187.930), WO 99/07684 (US 6.118.009) y WO 99/52525 (US 6.410.582).

En el contexto de la presente invención el término “(dimetilamino)” se debe de tratar y considerar de manera absolutamente idéntica al término “(dimetilamina)”. La selección del primer término para describir compuestos era solo debido a que parece que se ajuste más a la nomenclatura química. También, con el fin de clarificar, se menciona aquí que la expresión “tienilo” es para la presente invención uno y el mismo que “tiofenilo” y se deben tratar y considerar también como absolutamente idénticos el uno al otro.

En un aspecto preferido de la presente invención el compuesto de acuerdo con la fórmula II utilizado se caracteriza porque R<sup>31</sup> representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, un radical alquileo C<sub>2-4</sub> lineal o ramificado, un radical cicloalifático de 5 ó 6 miembros, que puede contener por lo menos un átomo de nitrógeno como miembro del anillo y/o que puede estar al menos monosustituido por un radical alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, o un radical fenilo, preferiblemente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, un grupo vinilo, un radical ciclohexilo, un radical N-metilpiperidilo o un radical fenilo.

En un aspecto preferido de la presente invención, el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula II se caracteriza porque R<sup>32</sup> representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalifático de 5 ó 6 miembros que contenga opcionalmente al menos un átomo de nitrógeno como miembro del anillo, el cual puede estar al menos monosustituido por un radical alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado y/o que puede estar unido mediante un grupo alquileo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, una

## ES 2 286 920 B1

unidad  $\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ -, el cual está unido mediante un grupo alquileo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado o una unidad  $\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$ - que está unida mediante un grupo alquileo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, preferiblemente un átomo de hidrógeno, un radical cicloalifático de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un átomo de nitrógeno como miembro del anillo, que puede estar al menos monosustituido por un radical alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado y/o que puede estar unido mediante un grupo alquileo  $\text{C}_{1-4}$ , una unidad  $\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$  que está unida mediante un grupo alquileo  $\text{C}_{2-3}$  lineal o ramificado o una unidad  $\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$  que está unida mediante un grupo alquileo  $\text{C}_{2-3}$  lineal o ramificado.

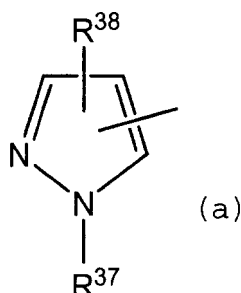
En un aspecto preferido de la presente invención, el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula II se caracteriza porque  $\text{R}^{35}$  y  $\text{R}^{36}$ , iguales o diferentes, independiente el uno del otro representan hidrógeno; un radical alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado o un radical bencilo no sustituido, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado.

En un aspecto preferido de la presente invención, el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula II se caracteriza porque  $\text{R}^{35}$  y  $\text{R}^{36}$  junto con el átomo de nitrógeno de puente representa un radical heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente con al menos un átomo de oxígeno como miembro del anillo saturado, no sustituido.

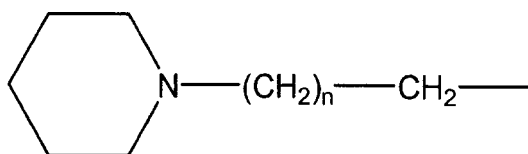
En un aspecto preferido de la presente invención, el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula II se caracteriza porque X representa un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido o un radical tienilo opcionalmente al menos monosustituido, en donde en cada caso los sustituyentes se pueden seleccionar, independientemente, del grupo que consiste en un radical alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, un radical alcoxi  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, un radical alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado que está al menos parcialmente fluorado, un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo, preferiblemente representa un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido o un radical tienilo opcionalmente al menos monosustituido, en donde en cada caso los sustituyentes se pueden seleccionar del grupo que consiste en un radical metil, un radical metoxi, un radical trifluorometilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo.

En un aspecto preferido de la presente invención, el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula II se caracteriza porque Y representa un radical azol seleccionado del grupo que consiste en

a) un pirazol de fórmula general (a):



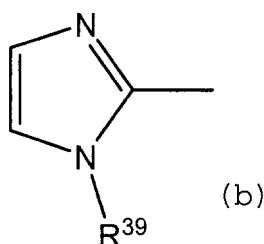
en el que  $\text{R}^{37}$  representa un radical alquilo  $\text{C}_{1-12}$  lineal o ramificado, un radical bencilo o un radical de tipo:



en el que  $n = 1$  ó  $2$ , y

$\text{R}^{38}$  representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo o un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de hidrógeno, un radical metilo, un átomo de bromo o un átomo de cloro,

b) un imidazol de fórmula general



## ES 2 286 920 B1

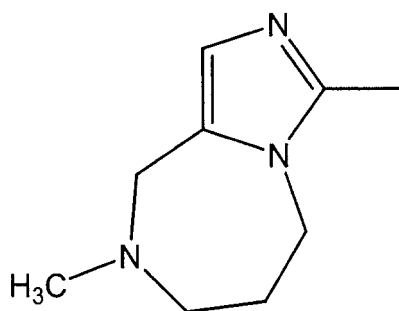
en el que R<sup>39</sup> representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C<sub>1-12</sub>, un radical bencilo o un radical de fórmula general (b1):



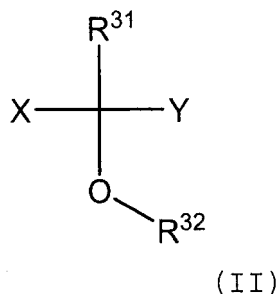
en el que n es 2, 3 ó 4 y R<sup>40</sup> representa un radical piperidinil, un radical fenil, un grupo ciano, un radical hidroxilo, un radical carboxi, un grupo amino, un grupo dimetilamino o un grupo metil éster (CH<sub>3</sub>-O-C(=O)-),

y

c) un imidazol de la siguiente fórmula:



En un aspecto preferido de la presente invención, al menos está presente un compuesto utilizado de acuerdo con la invención que es un compuesto carbinol de fórmula general II



en donde

R<sup>31</sup> representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, un radical etilo, un radical n-propilo, un radical isopropilo, un radical sec-butilo, un radical terc-butilo, un radical n-butilo, un radical vinilo, un radical ciclohexilo, un grupo N-metilpiperidinil o un grupo fenilo,

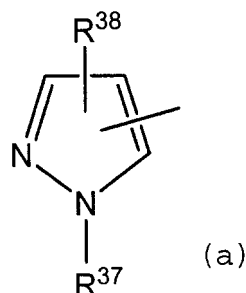
R<sup>32</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo monometilaminoetil, un grupo dimetilaminoetil, un grupo aminoetil, un grupo pirrolidiniletil, un grupo piperidiniletil, un grupo metil-bencil-aminoetil, un grupo morfoliniletil, un grupo diisopropilaminoetil, un grupo dimetilaminopropil, un grupo piperidinilpropil, un grupo pirrolidinilpropil, un grupo morfolinilpropil, un grupo N-metil-2-piperidil, un grupo N-etil-2-piperidil, un grupo N-propil-2-piperidil, un grupo N-metil-2-pirrolidinil, un grupo N-etil-2-pirrolidinil, un grupo N-propil-2-pirrolidinil o un grupo 2-dimetilaminoetil-1-metil;

X representa un radical fenilo, un radical 2-metilfenilo, un radical 3-metilfenilo, un radical 4-metilfenilo, un radical 2-clorofenilo, un radical 3-clorofenilo, un radical 4-clorofenilo, un radical 2-fluorofenilo, un radical 3-fluorofenilo, un radical 4-fluorofenilo, un radical 2-trifluorometilfenil, un radical 3-trifluorometilfenilo, un radical 4-trifluorometilfenilo, un radical 2-metoxifenilo, un radical 3-metoxifenilo, un radical 4-metoxifenilo, un radical 3,4,5-trismetoxifenilo, un radical 3,4-diclorofenilo, un radical 2,4-diclorofenilo, un radical tien-2-il, un radical tien-3-il, un radical 3-metil-tien-2-il, un radical 5-metil-tien-2-il, un radical 5-bromo-tien-2-il o un radical 4-bromo-tien-2-il,

Y representa un azol seleccionado del grupo que consiste en

a) un pirazol de fórmula general (a):

5



10

15

en el que

20

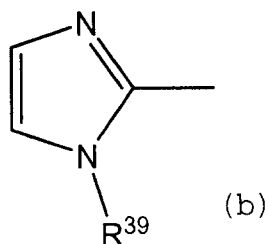
R<sup>37</sup> representa un radical metilo, un radical etilo, un radical n-propilo, un radical isopropilo, un radical n-butilo, un radical sec-butilo o un radical terc-butilo,

R<sup>38</sup> representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, un átomo de bromo o un átomo de cloro,

25

b) un imidazol de la fórmula general

30



35

40

en el que R<sup>39</sup> representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, un radical etilo, un radical n-propilo, un radical isobutilo, un radical n-butilo, un radical sec-butilo, un radical terc-butilo, un radical n-pentilo, un radical n-hexilo, un radical n-heptilo, un radical n-octilo, un radical n-nonilo, un radical n-decilo, un radical n-undecilo, un radical n-dodecilo, un radical bencilo o un radical de la fórmula general (b1):



45

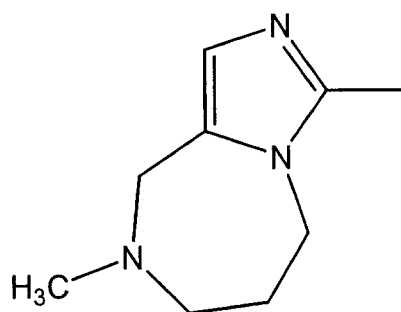
en el que n es 2, 3 ó 4 y R<sup>40</sup> representa un radical piperidinilo, un radical fenilo, un grupo ciano, un radical hidroxilo, un radical carboxi, un grupo amino, un grupo dimetilamino o un grupo metil éster,

y

50

c) un imidazol de la siguiente fórmula:

55



60

65

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla o una sal correspondiente de la misma o un solvato correspondiente.

## ES 2 286 920 B1

En un aspecto preferido de la presente invención, al menos uno de los compuestos utilizados de acuerdo con la fórmula II se selecciona del grupo que consiste en

- 5 \* 2- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2- $\{4$ -cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2- $\{4$ -cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- 10 \* 2- $\{3$ -cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2- $\{4$ -cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- 15 \* 2- $\{4$ -fluoro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metil-3-(trifluorometil)bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2- $\{3$ -cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- 20 \* 2- $\{3$ -cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -propilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 1-butil-2- $\{4$ -cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metil-4-metoxibencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- 25 \* 2- $\{3$ -cloro- $\alpha$ -metil- $\alpha$ -[2-(*N*-pirrolidinil)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -propil-3,4,5-trimetoxibencil}-1-dodecil-1*H*-imidazol,
- 30 \* 1-butil-2- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-4-(trifluorometil)bencil}-1*H*-imidazol,
- \* 1-metil-2- $\{\alpha$ -metil- $\alpha$ -[2-(*N*-piperidil)etoxi]-3-(trifluorometil)bencil}-1*H*-imidazol,
- \* 2- $\{\alpha$ -ciclohexil-3,4-dicloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- 35 \* 2- $\{3,4$ -dicloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -propilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2- $\{3,4$ -dicloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- 40 \* 2- $\{3,4$ -dicloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2- $\{4$ -cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-[2-(*N*-piperidil)etil]-1*H*-imidazol,
- \* 2- $\{4$ -cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-[2-(*N*-piperidil)propil]-1*H*-imidazol,
- 45 \* 1-(3-cianopropil)-2- $\{4$ -cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1*H*-imidazol,
- \* 2- $\{4$ -cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -(*N*-metil-4-piperidil)bencil}-1*H*-imidazol,
- 50 \* 1-bencil-2- $\{\alpha$ -[2-(*N*-bencil-*N*-metilamino)etoxi]-4-clorobencil}-1*H*-imidazol,
- \* 2- $\{4$ -cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazol[1,5a][1,4]diazepi-  
na,
- 55 \* 2- $\{4$ -cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazol[1,5a][1,4]diazepina,
- \* 1-butil-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1*H*-pirazol,
- \* 5- $\{\alpha$ -(4-clorofenil)- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- 60 \* 1-butil-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-3,4,5-trimetoxibencil}-1*H*-pirazol,
- \* 1-butil-5- $\{4$ -cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1*H*-pirazol,
- 65 \* 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-pirazol,

## ES 2 286 920 B1

- \* 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoksi]-3,4,5-trimetoxibencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 1-metil-5- $\{\alpha$ -[2-(N-pirrolidinil)etoksi]bencil}-1*H*-pirazol;  
5 \* 1-metil-5- $\{\alpha$ -[2-(N-morfolinil)etoksi]bencil}-1*H*-pirazol;  
\* 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoksi]- $\alpha$ -metil-3,4,5-trimetoxibencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 4-bromo-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoksi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
10 \* 1,3-dimetil-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoksi]- $\alpha$ -metilbencil}-1*H*-pirazol,  
\* 1,3-dimetil-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoksi]bencil}-1*H*-pirazol,  
15 \* 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoksi]-2-metilbencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 4-cloro-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoksi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 5- $\{4$ -cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoksi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
20 \* 5- $\{3$ -cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoksi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoksi]4-metilbencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
25 \* 5- $\{2$ -cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoksi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 1-metil-5- $\{\alpha$ -[2-(N-piperidil)etoksi]bencil}-1*H*-pirazol,  
\* 1-metil-5- $\{\alpha$ -[2-(N-propil-2-piperidil)etoksi]bencil}-1*H*-pirazol,  
30 \* 5- $\{\alpha$ -[2-(N-etil-2-piperidil)etoksi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 1-metil-5- $\{\alpha$ -[2-(N-metil-2-pirrolidinil)etoksi]bencil}-1*H*-pirazol,  
35 \* 5- $\{\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etoksi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 1-metil-5- $\{\alpha$ -[2-(N-metil-2-piperidil)etoksi]bencil}-1*H*-pirazol,  
\* 2- $\{4$ -cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi] $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
40 \* 2- $\{3$ -cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2- $\{4$ -cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi] $\alpha$ -etilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
45 \* 2- $\{\alpha$ -butil-3-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2- $\{\alpha$ -ciclohexil-4-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-4-fluoro- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2- $\{\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-4-fluoro- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
50 \* 2- $\{\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metil-3-(trifluorometil)bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2- $\{2$ -cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
55 \* 2- $\{3$ -cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2- $\{\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metil-3,4,5-trimetoxibencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2- $\{\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metil-4-metoxibencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
60 \* 2- $\{4$ -cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2- $\{\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-3,4,5-trimetoxibencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
65 \* 2- $\{\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metil-4-(trifluorometil)bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2- $\{\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-3-(trifluorometil)bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,

## ES 2 286 920 B1

- \* 2-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-4-metoxibencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- 5 \* 2-{ $\alpha$ -butil- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-3-(trifluorometil)bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 1-butil-2-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1*H*-imidazol,
- \* 1-butil-2-{ $\alpha$ -butil- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-3,4,5-trimetoxibencil}-1*H*-imidazol,
- 10 \* 1-butil-2-{ $\alpha$ -butil-2-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1*H*-imidazol,
- \* 1-butil-2-{ $\alpha$ -butil-2,4-dicloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1*H*-imidazol,
- 15 \* 1-butil-2-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)bencil}-1*H*-imidazol,
- \* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(N-piperidil)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 1-metil-2-{ $\alpha$ -metil- $\alpha$ -[3-(N-piperidil)propoxi]-4-(trifluorometil)bencil}-1*H*-imidazol,
- 20 \* 2-{ $\alpha$ -butil-2-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-{ $\alpha$ -butil-3,4-dicloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- 25 \* 2-{3,4-dicloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-{3,4-dicloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-{ $\alpha$ -ciclohexil-3,4-dicloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- 30 \* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}- $\alpha$ -[2-(N-piperidil)etil]-1*H*-imidazol,
- \* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-[2-(N-piperidil)propil]-1*H*-imidazol,
- 35 \* 1-butil-5-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]benzil}-1*H*-pirazol,
- \* 1-butil-5-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1*H*-pirazol,
- \* 1-butil-5-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1*H*-pirazol,
- 40 \* 5-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 5-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- 45 \* 1,3-dimetil-5-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1*H*-pirazol,
- \* 1,3-dimetil-5-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1*H*-pirazol,
- \* 5-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-2-metilbencil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- 50 \* 5-cloro-5-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 1-metil-5-{ $\alpha$ -[3-(N-piperidil)propoxi]bencil}-1*H*-pirazol,
- 55 \* 1-metil-5-{ $\alpha$ -[3-(N-pirrolidinil)propoxi]bencil}-1*H*-pirazol,
- \* 4-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 4-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- 60 \* 4-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(N-propil-2-piperidil)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 4-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(N-metil-2-piperidil)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- 65 \* 4-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(N-etil-2-piperidil)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 4-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,

## ES 2 286 920 B1

- \* 4-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(N-metil-2-pirrolidinil)etoksi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 4-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- 5 \* 4-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(N-morfolinil)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 4-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(N-pirrolidinil)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 2-( $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,
- 10 \* 2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,
- \* 2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- 15 \* 2-(3-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-(4-fluoro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-[ $\alpha$ -hidroxi-3-(trifluorometil)bencil]-1-metil-1*H*-imidazol,
- 20 \* 2-[ $\alpha$ -hidroxi-4-(trifluorometil)bencil]-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-( $\alpha$ -hidroxi-3,4,5-trimetoxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- 25 \* 2-(3,4-dicloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 1-butil-2-[ $\alpha$ -hidroxi-4-(trifluorometil)bencil]-1*H*-imidazol,
- \* 1-butil-2-(3,4-dicloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,
- 30 \* 1-butil-2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,
- \* 1-butil-2-( $\alpha$ -hidroxi-3,4,5-trimetoxibencil)-1*H*-imidazol,
- 35 \* 1-dodecil-2-( $\alpha$ -hidroxi-3,4,5-trimetoxibencil)-1*H*-imidazol,
- \* 2-( $\alpha$ -butil-3-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-(3-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- 40 \* 2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-[4-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -(N-metil-4-piperidil)bencil]-1-metil-1*H*-imidazol,
- 45 \* 2-(4-cloro- $\alpha$ -etil- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-( $\alpha$ -butil-4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-( $\alpha$ -ciclohexil-4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- 50 \* 2-(2-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-( $\alpha$ -butil-2-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- 55 \* 2-[ $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-3-(trifluorometil)bencil]-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-[ $\alpha$ -butil- $\alpha$ -hidroxi-3-(trifluorometil)bencil]-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-[ $\alpha$ -ciclohexil- $\alpha$ -hidroxi-3-(trifluorometil)bencil]-1-metil-1*H*-imidazol,
- 60 \* 2-[ $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-4-(trifluorometil)bencil]-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-(4-fluoro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- 65 \* 2-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-4-metoxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-(3,4-dicloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1-metil-1*H*-imidazol,

## ES 2 286 920 B1

- \* 2-( $\alpha$ -butil-3,4-dicloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-( $\alpha$ -ciclohexil-3,4-dicloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- 5 \* 2-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-3,4,5-trimetoxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 1-butil-2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1*H*-imidazol,
- \* 1-butil-2-( $\alpha$ -butil-4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,
- 10 \* 1-butil-2-[4-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -(*N*-metil-4-piperidil)bencil]-1*H*-imidazol,
- \* 1-butil-2-( $\alpha$ -butil- $\alpha$ -hidroxi-3,4,5-trimetoxibencil)-1*H*-imidazol,
- 15 \* 1-butil-2-( $\alpha$ -butil-2-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,
- \* 1-butil-2-[ $\alpha$ -etil- $\alpha$ -hidroxi-3-(trifluorometil)bencil]-1*H*-imidazol,
- \* 1-butil-2-( $\alpha$ -butil-2,4-dicloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,
- 20 \* 2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1-[2-(*N*-piperidil)etil]-1*H*-imidazol,
- \* 2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1-(3-dimetilaminopropil)-1*H*-imidazol,
- 25 \* 2-( $\alpha$ -butil- $\alpha$ -hidroxi-3,4,5-trimetoxibencil)-1-dodecil-1*H*-imidazol,
- \* 1-bencil-2-[ $\alpha$ -butil- $\alpha$ -hidroxi-3-(trifluorometil)bencil]-1*H*-imidazol,
- \* 1-bencil-2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1*H*-imidazol,
- 30 \* 1-(2-cianoetil)-2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,
- \* 1-(3-aminopropil)-2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,
- 35 \* Ácido 3-[2-(3-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol-1-il]propanoico,
- \* 2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-imidazol,
- \* Propanoato del 3-[2-(3-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol-1-il]metilo,
- 40 \* 2-( $\alpha$ -hidroxibencil)-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-imidazol,
- \* 2-( $\alpha$ -hidroxi-4-metilbencil)-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-imidazol,
- 45 \* 2-( $\alpha$ -hidroxi-4-metoxibencil)-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-imidazol,
- \* 2-(3,4-dicloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-imidazol,
- 50 \* 3-(2-( $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol-1-il)-metilo,
- \* Propanoato de 2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-(4-hidroxibutil)-1*H*-imidazol,
- \* 1-(3-cianopropil)-2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,
- 55 \* Ácido 4-[2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol-1-il]butanoico,
- \* Butanoato de 4-[2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol-1-il]-metilo,
- 60 \* 1-butil-5-( $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-pirazol,
- \* 5-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 5-( $\alpha$ -hidroxi-3,4,5-trimetoxibencil)-1-metil-1*H*-pirazol,
- 65 \* 1-butil-5-( $\alpha$ -hidroxi-3,4,5-trimetoxibencil)-1*H*-pirazol,
- \* 4-bromo-5-( $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-pirazol,

## ES 2 286 920 B1

- \* 5- $[\alpha$ -(4-clorofenil)- $\alpha$ -hidroxibencil]-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 1-butil-5-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1*H*-pirazol,  
5 \* 5-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 5-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-3,4,5-trimetoxibencil)-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 1,3-dimetil-5-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1*H*-pirazol,  
10 \* 1-butil-5-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -vinilbencil)-1*H*-pirazol,  
\* 1-butil-5-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -vinilbencil)-1*H*-pirazol,  
15 \* 4-cloro-5-( $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 5-( $\alpha$ -hidroxi-2-metilbencil)-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 5-(3-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-pirazol,  
20 \* 5-( $\alpha$ -hidroxi-4-metilbencil)-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 5-(2-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-pirazol,  
25 \* 5-( $\alpha$ -hidroxi-4-metoxibencil)-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* Citrato del 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
30 \* 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-3-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 2- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
35 \* 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metil-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-5-metil-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 5- $\{5$ -bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
40 \* 5- $\{4$ -bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metil-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
45 \* Citrato del 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* ( $\pm$ )-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)-1-(metil)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* ( $\pm$ )-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)-1-(metil)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
50 \* (+)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* (-)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
55 \* Citrato del (+)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* Citrato del (-)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* D-ditoluilitartrato de (+)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
60 \* D-ditoluilitartrato de (-)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* Citrato de (+)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
65 \* Citrato de (-)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 5-( $\alpha$ -hidroxi-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazol,

## ES 2 286 920 B1

- \* 5-( $\alpha$ -hidroxi-3-metil-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 5-( $\alpha$ -hidroxi-5-metil-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazol,  
5 \* 5-(5-bromo- $\alpha$ -hidroxi-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 5-(4-bromo- $\alpha$ -hidroxi-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 5-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazol,  
10 \* 2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)(tiofen-2-il)metoxi)etanamina,  
\* 2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)(tiofen-2-il)metoxi)-*N*-metiletanamina,  
15 \* 2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)(fenil)metoxi)etanamina, y  
\* 2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)(fenil)metoxi)-*N*-metiletanamina.

En una realización altamente preferida de la invención, el compuesto utilizado (para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la fibromialgia) es de fórmula general (I)



en donde

35 Ar representa un radical fenilo o un radical tienilo, sin sustituyentes u opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo y metoxi;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un grupo alquilo corto de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>;

40 R<sup>2</sup> representa un dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) aminoalquil (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), un monoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) aminoalquil (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), un radical aminoalquil (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), o azaheterociclicilalquil (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>); y

Het representa un heterociclo aromático nitrogenado de cinco miembros que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno, sin sustituciones u opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, bromo y metilo;

45 opcionalmente en forma de su racemato, estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, especialmente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción adecuada;

50 en la forma mostrada o en forma del ácido o base o en forma de una sal, especialmente de una sal fisiológicamente aceptable o en forma de un solvato, especialmente un hidrato.

55 En un aspecto preferido de la invención, el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula I se caracteriza porque R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno o de un grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

60 En un aspecto preferido de la invención, el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula I se caracteriza porque R<sup>2</sup> se selecciona de entre un grupo que consiste en dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, dietilaminoetilo, dietilaminopropilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, aminoetilo, aminopropilo, piperidiniletilo, piperidinilpropilo, morfolinilpropilo, morfoliniletilo, pirrolidinilpropilo y pirrolidiniletilo;

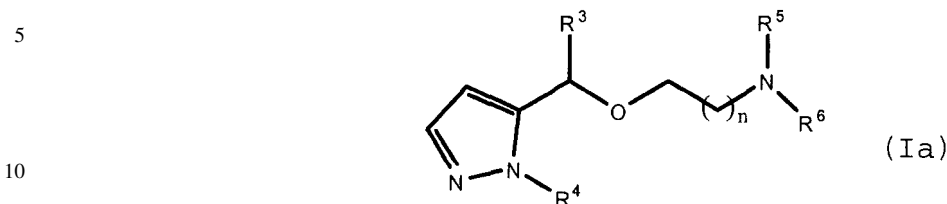
preferiblemente

dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, dietilaminoetilo, piperidiniletilo, morfolinilpropilo y pirrolidiniletilo.

65

# ES 2 286 920 B1

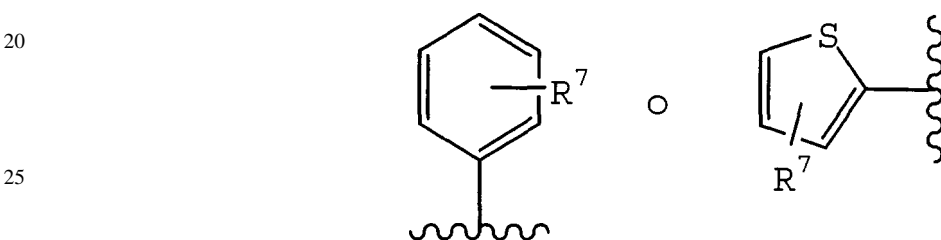
En un aspecto preferido de la presente invención, el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula I es un compuesto de fórmula general (Ia)



en la que

15 n es 1 ó 2;

R<sup>3</sup> se selecciona de:



30 R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno, flúor, cloro, bromo y metilo;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo corto C<sub>(1-4)</sub> o junto con el nitrógeno forma un anillo azaheterocíclico;

35 R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo y metoxi;

opcionalmente en forma de su racemato, estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, especialmente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción adecuada

40 en la forma mostrada o en forma del ácido o base o en forma de una sal, especialmente de una sal fisiológicamente aceptable o en forma de un solvato, especialmente un hidrato.

45 En un aspecto preferido de la invención el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula Ia se caracteriza porque R<sup>7</sup> es hidrógeno.

En un aspecto preferido de la invención, el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula Ia se caracteriza porque R<sup>4</sup> es metilo.

50 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno, CH<sub>3</sub> o C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o junto con el nitrógeno forma un anillo piperidinilo, morfolinilo o pirrolidinilo.

En un aspecto preferido de la invención, el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula Ia se selecciona del entre el grupo que consiste en:

- 55 \* 5- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1H-pirazol,
- \* ( $\pm$ )-5- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1H-pirazol,
- 60 \* (+)-5- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1H-pirazol,
- \* (-)-5- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1H-pirazol,
- \* 2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)(fenil)metoxi)etanamina,
- 65 \* 2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)(fenil)metoxi)-N-metiletanamina,
- \* 5- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1H-pirazol,

## ES 2 286 920 B1

\* ( $\pm$ )-5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,

\* (+)-5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,

5 \* (-)-5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol;

\* 2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)(tiofen-2-il)metoxi)etanamina,

\* 2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)(tiofen-2-il)metoxi)-*N*-metiletanamina.

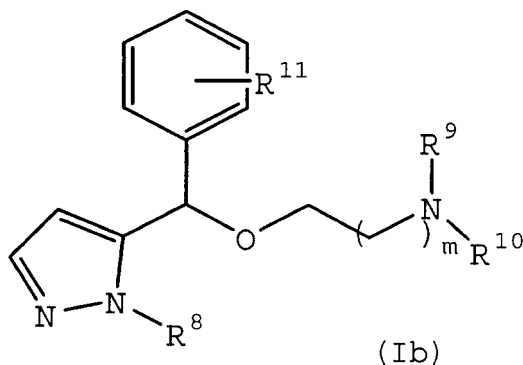
10

En un aspecto preferido de la invención el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula I y Ia es un compuesto de fórmula general (Ib)

15

20

25



en la que

30

m es 1 ó 2;

R<sup>8</sup> se selecciona de hidrógeno, flúor, cloro, bromo y metilo;

35

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo corto C<sub>1-4</sub> o junto con el nitrógeno forma un anillo azaheterocíclico;

R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo y metoxi;

40

opcionalmente en forma de su racemato, estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, especialmente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción adecuada

45

en la forma mostrada o en forma del ácido o base o en forma de una sal, especialmente de una sal fisiológicamente aceptable o en forma de un solvato, especialmente un hidrato.

En un aspecto preferido de la invención, el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula Ib se caracteriza porque R<sup>11</sup> es hidrógeno.

50

En un aspecto preferido de la invención, el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula se caracteriza porque R<sup>8</sup> es Metilo.

55

En un aspecto preferido de la invención, el compuesto utilizado de acuerdo con la formula Ib se caracteriza porque R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup> son hidrógeno, CH<sub>3</sub> o C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o junto con el nitrógeno forma un anillo piperidinilo, morfolinilo o pirrolidinilo; preferiblemente en el que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son hidrógeno, CH<sub>3</sub> o C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; especialmente en el que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son iguales y son CH<sub>3</sub> o C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; más preferiblemente, en la que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son ambos CH<sub>3</sub>.

En un aspecto preferido de la invención, el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula (Ib) se caracteriza porque m es 1.

60

En un aspecto preferido de la invención, el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula Ib se selecciona de entre un grupo que consiste en:

\* 5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,

65

\* ( $\pm$ )-5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,

\* (+)-5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,

## ES 2 286 920 B1

\* (-)-5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol;

\* 2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)(fenil)metoxi)-*N*-metiletanamina,

5 preferiblemente

5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,

especialmente su citrato.

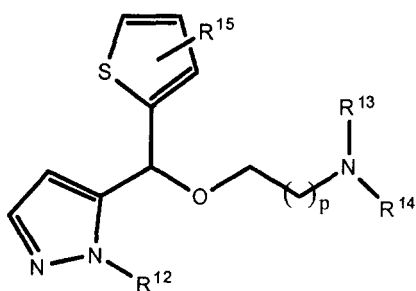
10

En un aspecto preferido de la invención, el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula Ia es un compuesto de fórmula general (Ic)

15

20

25



(Ic)

30

en la que

$p$  es 1 ó 2;

35

$R^{12}$  se selecciona de entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo y metilo;

$R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo corto  $C_{(1-4)}$  o junto con el nitrógeno forma un anillo azaheterocíclico;

40

$R^{15}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo y metoxi.

En un aspecto preferido de la invención, el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula Ic se caracteriza porque  $R^{15}$  es hidrógeno.

45

En un aspecto preferido de la invención el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula Ic se caracteriza porque  $R^{12}$  es metilo.

50

En un aspecto preferido de la invención, el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula Ic se caracteriza porque  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son hidrógeno,  $CH_3$  o  $C_2H_5$  o junto con el nitrógeno forma un anillo piperidinilo, morfolinilo o pirrolidinilo; preferiblemente en el que  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son  $CH_3$  o  $C_2H_5$ ; especialmente en el que  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son iguales y o son  $CH_3$  o son  $C_2H_5$ ; más preferiblemente en el que  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son ambos  $CH_3$ .

En un aspecto preferido de la invención el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula Ic se caracteriza porque  $p$  es 1.

55

En un aspecto preferido de la invención el compuesto utilizado de acuerdo con la fórmula Ic se selecciona de entre el grupo que consiste en:

\* 5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,

60

\* ( $\pm$ )-5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,

\* (+)-5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,

65

\* (-)-5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol;

\* 2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)(tiofen-2-il)metoxi)-*N*-metiletanamina,

preferiblemente

5- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,

5 especialmente su citrato.

A no ser que se indique de otra manera, el compuesto de la invención también significa que incluye compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, están dentro del ámbito de la presente invención compuestos que tengan las estructuras presentes excepto en la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C o un nitrógeno enriquecido en <sup>15</sup>N.

Una utilización preferida de acuerdo con la invención se caracteriza porque el compuesto activo se utiliza en el medicamento a una dosis de entre 50 y 400 mg/día o entre 200 y 600 mg/día.

En el contexto de la presente invención -si no se expresa de manera clara como que significa la sal completa- la dosis significa la dosis del compuesto activo sin la sal (lo cual significa sin el contraión, por ejemplo el ión citrato).

Generalmente, una cantidad efectiva administrada de un compuesto utilizado de acuerdo con la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto escogido, la severidad de la enfermedad a ser tratada y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos activos serán administrados, de manera general, una o más veces al día por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces diariamente, con dosis diarias totales típicas en el rango de 0,1 a 1000 mg/Kg/día.

Cualquier formulación o composición farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el ingrediente activo así como opcionalmente al menos un material auxiliar y/o aditivo.

El material auxiliar y/o aditivo se puede seleccionar de portador, excipiente, materiales soporte, deslizantes, rellenos, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores del sabor como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes. En el caso de un supositorio este debe implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o agentes conservantes, emulsionantes y/o portadores para la aplicación parenteral. La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos y de las cantidades a ser utilizadas dependen de cómo se ha de aplicar la composición.

Aquí se incluyen ejemplos de aplicación oral o parenteral como la pulmonar, nasal, rectal y/o intravenosa. Por lo tanto, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede adaptar para la aplicación tópica o sistémica, especialmente la aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intra-articular y/o intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral, rectal y/o intravenosa.

Para la aplicación oral, son adecuadas preparaciones en forma de pastillas, pastillas masticables, grageas, cápsulas, gránulos, gotas, jugos y jarabes. Para la aplicación parenteral son adecuadas, entre otras, las soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles y sprays. Son ejemplos de formas adecuadas de aplicación percutánea los compuestos de acuerdo con la invención como depósito en una forma disuelta o en un parche, opcionalmente con la adición de agentes que promuevan la penetración dérmica. Las aplicaciones dérmicas incluyen, entre otros, un ungüento, gel, crema, loción, suspensión, emulsión mientras que la forma preferida para la aplicación rectal es un supositorio.

Composiciones sólidas orales (las cuales son preferidas como líquidas) se pueden preparar mediante procedimientos convencionales de mezclado, relleno o tableteado. Las operaciones de mezclado repetidas se pueden utilizar para distribuir el ingrediente activo en aquellas composiciones que utilicen grandes cantidades de rellenos. Dichas operaciones son convencionales en el estado de la técnica. Las pastillas se pueden preparar, por ejemplo, mediante granulación húmeda o en seco y ser recubiertas, opcionalmente, de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica habitual, en particular con un revestimiento entérico.

Las formulaciones mencionadas se prepararán utilizando procedimientos estándar como los descritos o referidos en las Pharmacopeas española y americana y textos de referencia similares.

Una utilización preferida de acuerdo con la invención se caracteriza porque el medicamento es para administración oral, especialmente en forma de una pastilla o cápsula.

Otra utilización de acuerdo con la invención se caracteriza porque el medicamento está en forma de una formulación de liberación inmediata.

En el contexto de la presente invención, "formulación de liberación inmediata" significa cualquier formulación con un perfil de liberación la cual medida de acuerdo con una medición estándar (p.e. utilizando el método de palas de acuerdo con las Pharmacopeia) (p.e. en una solución de NaCl 0,1%) se libera dentro de los 30 minutos, más del 50%, más preferiblemente del 60% o incluso más preferiblemente del 70% del compuesto activo.

## ES 2 286 920 B1

Otra utilización de acuerdo con la invención se caracteriza porque el medicamento está en forma de una formulación que comprende cualquiera de lo siguiente:

- croscarmellosa sódica,
- almidón,
- dióxido de sílice coloidal,
- una sal con ácido esteárico, especialmente estearato de magnesio,
- povidona,
- celulosa microcristalina,
- lactosa monohidrato,
- polietilenglicol.

Una realización preferida más de la invención es una utilización de acuerdo con la invención en la que la enfermedad a ser tratada es fibromialgia.

Una realización más preferida de la invención es una utilización de acuerdo con la invención en la que la enfermedad a ser tratada es el síndrome de fatiga crónica.

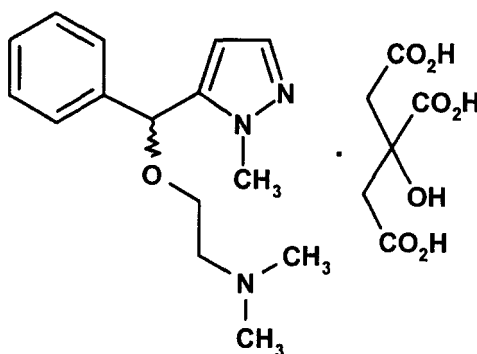
Incluidos en esta invención están también, de manera especial, los métodos de tratamiento de un paciente o un mamífero, incluyendo los hombres, que sufren de fibromialgia o síndrome de fatiga crónica utilizando los compuestos descritos para ser utilizados de acuerdo con esta invención.

Los ejemplos y figuras en la siguiente sección que describen los ensayos farmacológicos son meramente ilustrativos y la invención no se puede considerar de ninguna manera que está restringida a estas aplicaciones.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

(±)-5-{α-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1H-pirazol o citrato del (±)-5-{α-[2-(dimetilamino) etoxi]bencil}-1-metil-1H-pirazol de la fórmula



se prepara según se describe en US 5.017.596 y EP 289 380 B1 que incluye su síntesis y propiedades analgésicas. Este compuesto también se conoce como cizolirtina citrato.

#### Ejemplo 2

*Ejemplo de formulación para una solución inyectable (im/iv)*

Citrato de (±)-5-{α-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1H-pirazol	50 mg
Hidróxido Sódico 0,1 N	c.s. pH 6
Agua para inyección c.s.p.	1 ml

## ES 2 286 920 B1

### Ejemplo 3

#### *Ejemplo de una formulación (A) para una pastilla*

5	Citrato del ( $\pm$ )-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol	400 mg
	Croscarmellosa sódica (Ac-Di-Sol)	32 mg
	Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosyl 200)	8 mg
	Estearato de Magnesio, NF	16 mg
10	Povidona K-30	40 mg
	Celulosa microcristalina (Avicel PH-102)	146 mg
	Lactosa monohidrato (Farmatose 200M)	158 mg
	Total	800 mg

### 15 Ejemplo 4

#### *Ejemplo de una formulación (B) para una pastilla*

20	Citrato del ( $\pm$ )-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol	200 mg
	Croscarmellosa sódica (Ac-Di-Sol)	32 mg
	Dióxido de Sílice coloidal (Aerosyl 200)	8 mg
	Estearato de Magnesio, NF	16 mg
25	Povidona K-30	40 mg
	Celulosa microcristalina (Avicel PH-102)	246 mg
	Lactosa monohidrato (Farmatose 200M)	258 mg
	Total	800 mg

### 30 Ejemplo 5

#### *Ejemplo de una formulación (C) para una pastilla*

35	Citrato del ( $\pm$ )-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol	400 mg
	Croscarmellosa sódica (Ac-Di-Sol)	35 mg
	Dióxido de Sílice coloidal (Aerosyl 200)	3 mg
	Fumarato sódico esteárico	12 mg
40	Polietilenglicol 8000	30 mg
	Celulosa microcristalina (Avicel PH-102)	75 mg
	Lactosa monohidrato (Farmatose 200M)	45 mg
	Total	600 mg

### 45 Ejemplo 6

#### *Ejemplo de una formulación de una cápsula*

50	Citrato del ( $\pm$ )-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol	200,0 mg
	Dióxido de sílice coloidal	0,8 mg
	Estearato de Magnesio	2,4 mg
	Lactosa	276,8 mg
55	Total	480,0 mg

### Ejemplo 7

#### *Dolor neuropático - Estudio del efecto de la dosis del Ejemplo 1 Fase I (Modelo Bennet): ligación unilateral del nervio ciático (umbral de respuesta al dolor)*

60 De acuerdo con el modelo descrito por Bennet (Bennet y Xie, Pain 1988, 33, 87-107) se estableció un buen modelo para el dolor neuropático, las ratas se operaron con el siguiente procedimiento quirúrgico:

65 Se anestesiaron las ratas utilizando Pentobarbital. A continuación, se cortó la piel. A continuación, tuvo lugar la ligación del nervio ciático y se cerró la incisión con hilo de seda.

En animales control operados Sham, se siguieron los mismos procedimientos quirúrgicos pero el nervio no se ligó.

## ES 2 286 920 B1

La Figura 1 muestra un claro efecto dependiente de dosis del ejemplo 1 sobre el umbral de vocalización utilizando estímulo mecánico.

### Ejemplo 8

5

*Dolor Neuropático - Estudio del efecto de dosis del Ejemplo 1 Fase I (Modelo Bennet): Ligación unilateral del nervio ciático (umbral de respuesta térmica)*

10 De acuerdo con el modelo descrito por Bennet (Bennet y Xie, Pain 1988, 33, 87-107) se estableció un buen modelo para el dolor neuropático, las ratas se operaron con el siguiente procedimiento quirúrgico:

Se anestesiaron las ratas utilizando Pentobarbital. A continuación, se cortó la piel. A continuación, tuvo lugar la ligación del nervio ciático y se cerró la incisión con hilo de seda.

15 En animales control operados de Sham, se siguieron los mismos procedimientos quirúrgicos pero el nervio no se ligó.

La Figura 2 muestra un claro efecto dependiente de dosis del ejemplo 1 sobre el periodo de latencia en un umbral de respuesta térmica a baja temperatura.

20

### Ejemplo 9

*Depresión, Ensayo de la Reserpina*

25 Los ratones se prepararon de acuerdo con el modelo descrito por C. J. E. Niemegeers "Antagonism of Reserpine-like activity" en "Antidepressants", Ed. por S. Fielding, Futura Publishing Co., Nueva York 1975. páginas 73-98 y Garattini S. *et al.* "Antagonists of Reserpine-induced eyelid ptosis", Med. Exp. 3: 315-320 (1960).

La inhibición mostrada por el compuesto de acuerdo con el ejemplo 1 en la ptosis por reserpina en ratones fue:

30

Dosis (mg/kg p.o.)	% Inhibición
160	71
80	75
40	75
20	47
10	21

35

40

La ED50 fue de 26,2 mg/kg p.o.

45

### Ejemplo 10

*Depresión, suspensión de cola de ratones*

50 Los ratones se prepararon de acuerdo con el modelo descrito por Porsolt, R.D. *et al.* "Use of automated tail suspension test for the primary screening of psychotropic agents"; Arch. Int. Pharmacodyn., 288:11-30; 1987".

La inhibición mostrada por el compuesto de acuerdo con el ejemplo 1 fue:

55

Dosis (mg/kg p.o.)	% Inhibición
80	70
40	71
20	54
10	38

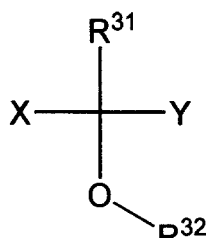
60

65

El ED50 fue de 17,0 mg/kg, p.o.

## REIVINDICACIONES

1. Utilización de un compuesto carbinol de fórmula general (II)



(II)

en donde

$R^{31}$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado, un radical alqueno lineal o ramificado, un radical cicloalifático opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener por lo menos un átomo de nitrógeno como miembro del anillo, o un radical fenilo,

$R^{32}$  representa: un átomo de hidrógeno; un radical cicloalifático que opcionalmente comprende al menos un átomo de nitrógeno como miembro del anillo, donde dicho radical cicloalifático puede estar al menos monosustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado, y donde dicho radical cicloalifático puede estar unido directamente al oxígeno o mediante un grupo alquilo lineal o ramificado; una unidad  $NR^{33}R^{34}$ - que está unida al oxígeno mediante un grupo alquilo lineal o ramificado; o una unidad  $NR^{35}R^{36}$ - que está unida al oxígeno mediante un grupo alquilo lineal o ramificado;

$R^{33}$  y  $R^{34}$ , iguales o diferentes, representan hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado o un radical bencilo no sustituido,

$R^{35}$  y  $R^{36}$  junto con el átomo de nitrógeno puente representan un radical heterocíclico saturado, no sustituido, opcionalmente al menos con un heteroátomo más como miembro del anillo,

X representa un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido o un radical tienilo opcionalmente al menos monosustituido, en donde en cada caso los sustituyentes se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en un radical alquilo lineal o ramificado, un grupo alcoxi lineal o ramificado, un radical alquilo lineal o ramificado que está por lo menos parcialmente halogenado y un átomo de halógeno,

Y representa un radical heteroarilo, que contiene uno o más átomos de nitrógeno como miembros del anillo y que no está sustituido o por lo menos monosustituido por uno o más sustituyentes independientemente el uno del otro seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un radical alquilo lineal o ramificado, un radical bencilo, un grupo ciano unido mediante un grupo alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, un grupo carboxi unido mediante un grupo alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, un grupo metoxi carbonilo unido mediante un grupo alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, un grupo hidroxilo unido mediante un grupo alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, un grupo amino unido mediante un grupo alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, un grupo dialquilamino  $C_{1-4}$  unido mediante un grupo alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado y un radical cicloalifático que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno como miembro del anillo y que está unido mediante un grupo alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, o Y representa un radical heteroarilo no sustituido, que contiene dos átomos de nitrógeno como miembros del anillo y que está condensado con un grupo cicloalifático saturado que contiene un átomo de nitrógeno sustituido con metilo como miembro del anillo,

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros, su racemato o en forma de una mezcla al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o el correspondiente solvato,

para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la fibromialgia y/o del síndrome de fatiga crónica.

2. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque  $R^{31}$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, un radical alqueno  $C_{2-4}$  lineal o ramificado, un radical cicloalifático de 5 o 6 miembros, que puede contener por lo menos un átomo de nitrógeno como miembro del anillo y/o que puede estar al menos monosustituido por un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, un grupo vinilo, un radical ciclohexilo, un radical N-metilpiperidilo o un radical fenilo.

3. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque  $R^{32}$  representa: un átomo de hidrógeno; un radical cicloalifático de 5 ó 6 miembros que opcionalmente comprende al menos un átomo de nitrógeno como miembro del anillo, donde dicho radical cicloalifático puede estar al menos monosustituido con un radical alquilo

5  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, y donde dicho radical cicloalifático puede estar unido directamente al oxígeno o mediante un grupo alquileo  $C_{2-4}$  lineal o ramificado; una unidad  $NR^{33}R^{34}$ - que está unida al oxígeno mediante un grupo alquileo  $C_{2-4}$  lineal o ramificado; o una unidad  $NR^{35}R^{36}$ - que está unida al oxígeno mediante un grupo alquileo  $C_{2-4}$  lineal o ramificado; preferiblemente, un átomo de hidrógeno; un radical cicloalifático de 5 ó 6 miembros que opcionalmente comprende al menos un átomo de nitrógeno como miembro del anillo, donde dicho radical cicloalifático puede estar al menos monosustituido con un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, y donde dicho radical cicloalifático puede estar unido directamente al oxígeno o mediante un grupo alquileo  $C_{1-4}$ ; una unidad  $NR^{33}R^{34}$ - que está unida al oxígeno mediante un grupo alquileo  $C_{2-3}$  lineal o ramificado; o una unidad  $NR^{35}R^{36}$ - que está unida al oxígeno mediante un grupo alquileo  $C_{2-3}$  lineal o ramificado.

10 4. Utilización de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-3 **caracterizada** porque  $R^{33}$  y  $R^{34}$ , iguales o diferentes, independiente el uno del otro, representan hidrógeno; un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado o un radical bencilo no sustituido, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado.

15 5. Utilización de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-4 **caracterizada** porque  $R^{35}$  y  $R^{36}$  junto con el átomo de nitrógeno de puente representa un radical heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente con al menos un átomo de oxígeno como miembro del anillo saturado, no sustituido.

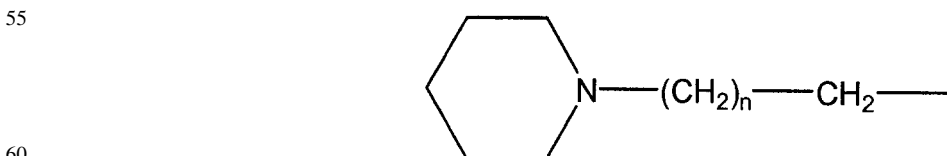
20 6. Utilización de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-5, **caracterizada** porque X representa un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido o un radical tienilo opcionalmente al menos monosustituido, en donde en cada caso los sustituyentes se pueden seleccionar, independientemente, del grupo que consiste en un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, un radical alcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado que está al menos parcialmente fluorado, un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo, preferiblemente representa un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido o un radical tienilo opcionalmente al menos monosustituido, en donde en cada caso los sustituyentes se pueden seleccionar del grupo que consiste en un radical metil, un radical metoxi, un radical trifluorometilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro Y un átomo de bromo, preferiblemente representa un radical fenil opcionalmente al menos monosustituido o un radical tienilo opcionalmente al menos monosustituido, en donde en cada caso los sustituyentes se pueden seleccionar, independientemente, del grupo que consiste en un radical metilo, un radical metoxi, un radical trifluorometilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo.

30 7. Utilización de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-6, **caracterizada** porque Y representa un radical azol seleccionado del grupo que consiste en

35 a) un pirazol de fórmula general (a):



50 en el que  $R^{37}$  representa un radical alquilo  $C_{1-12}$  lineal o ramificado, un radical bencilo o un radical de tipo:



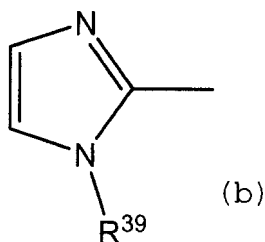
en el que  $n = 1$  ó  $2$ , y

65  $R^{38}$  representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo o un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de hidrógeno, un radical metilo, un átomo de bromo o un átomo de cloro,

b) un imidazol de fórmula general

5

10



15 en el que R<sup>39</sup> representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C<sub>1-12</sub>, un radical bencilo o un radical de fórmula general (b1):



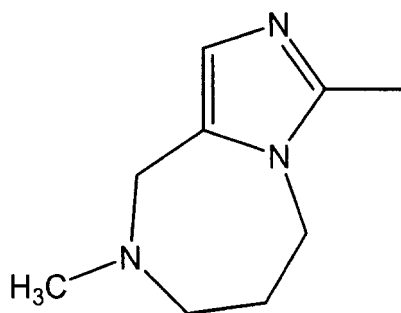
20 en el que n es 2, 3 ó 4 y R<sup>40</sup> representa un radical piperidinil, un radical fenil, un grupo ciano, un radical hidroxilo, un radical carboxi, un grupo amino, un grupo dimetilamino o un grupo metil éster (CH<sub>3</sub>-O-C(=O)-),

y

25 c) un imidazol de la siguiente fórmula:

30

35

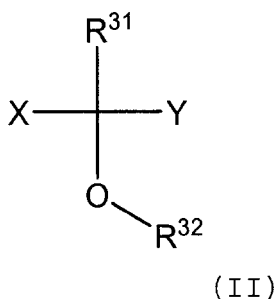


40

8. Utilización de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-7, **caracterizada** porque al menos el compuesto administrado es un compuesto carbinol de fórmula general II

45

50



55

en donde

60 R<sup>31</sup> representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, un radical etilo, un radical n-propilo, un radical isopropilo, un radical sec-butilo, un radical terc-butilo, un radical n-butilo, un radical vinilo, un radical ciclohexilo, un grupo N-metilpiperidinil o un grupo fenilo,

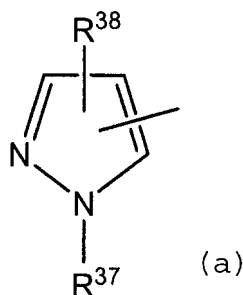
65 R<sup>32</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo monometilaminoetil, un grupo dimetilaminoetil, un grupo aminoetil, un grupo pirrolidiniletíl, un grupo piperidiniletíl, un grupo metil-bencil-aminoetil, un grupo morfoliniletíl, un grupo diisopropilaminoetil, un grupo dimetilaminopropil, un grupo piperidinilpropil, un grupo pirrolidinilpropil, un grupo morfolinilpropil, un grupo N-metil-2-piperidil, un grupo N-etil-2-piperidil, un grupo N-propil-2-piperidil, un grupo N-metil-2-pirrolidinil, un grupo N-etil-2-pirrolidinil, un grupo N-propil-2-pirrolidinil o un grupo 2-dimetilaminoetil-1-metil.

## ES 2 286 920 B1

X representa un radical fenilo, un radical 2-metilfenilo, un radical 3-metilfenilo, un radical 4-metilfenilo, un radical 2-clorofenilo, un radical 3-clorofenilo, un radical 4-clorofenilo, un radical 2-fluorofenilo, un radical 3-fluorofenilo, un radical 4-fluorofenilo, un radical 2-trifluorometilo, un radical 2-metoxifenilo, un radical 3-metoxifenilo, un radical 4-metoxifenilo, un radical 3,4,5-trimetoxifenilo, un radical 3,4-diclorofenilo, un radical 2,4-diclorofenilo, un radical tien-2-il, un radical tien-3-il, un radical 3-metil-tien-2-il, un radical 5-metil-tien-2-il, un radical 5-bromo-tien-2-il o un radical 4-bromo-tien-2-il,

Y representa un azol seleccionado del grupo que consiste en

a) un pirazol de fórmula general (a):

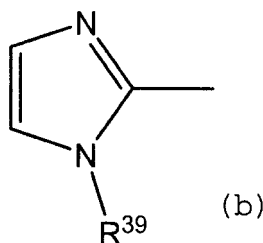


en el que

R<sup>37</sup> representa un radical metilo, un radical etilo, un radical n-propilo, un radical isopropilo, un radical n-butilo, un radical sec-butilo o un radical terc-butilo,

R<sup>38</sup> representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, un átomo de bromo o un átomo de cloro,

b) un imidazol de la fórmula general



en el que R<sup>39</sup> representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, un radical etilo, un radical n-propilo, un radical isobutilo, un radical n-butilo, un radical sec-butilo, un radical terc-butilo, un radical n-pentilo, un radical n-hexilo, un radical n-heptilo, un radical n-octilo, un radical n-nonilo, un radical n-decilo, un radical n-undecilo, un radical n-dodecilo, un radical bencilo o un radical de la fórmula general (b1):



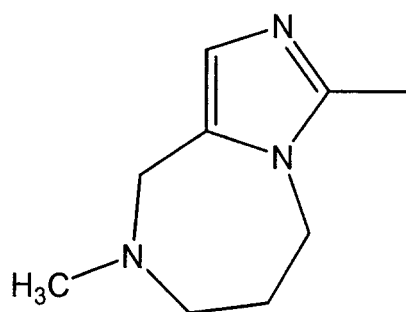
en el que n es 2, 3 ó 4 y R<sup>40</sup> representa un radical piperidinil, un radical fenil, un grupo ciano, un radical hidroxilo, un radical carboxi, un grupo amino, un grupo dimetilamino o un grupo metil éster,

y

c) un imidazol de la siguiente fórmula:

65

## ES 2 286 920 B1



opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla o una sal correspondiente de la misma o un solvato correspondiente.

9. Utilización de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-8 **caracterizada** porque al menos uno de los componentes administrados se selecciona del grupo que consiste en:

- 20
- \* 2-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
  - \* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,

25

  - \* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
  - \* 2-{3-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
  - \* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,

30

  - \* 2-{4-fluoro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
  - \* 2-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metil-3-(trifluorometil)bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,

35

  - \* 2-{3-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
  - \* 2-{3-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -propilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,

40

  - \* 1-butil-2-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
  - \* 2-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metil-4-metoxibencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
  - \* 2-{3-cloro- $\alpha$ -[2-(N-pirrolidinil)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,

45

  - \* 2-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -propil-3,4,5-trimetoxibencil}-1-dodecil-1*H*-imidazol,
  - \* 1-butil-2-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-4-(trifluorometil)bencil}-1*H*-imidazol,
  - \* 1-metil-2-{ $\alpha$ -metil- $\alpha$ -[2-(N-piperidil)etoxi]-3-(trifluorometil)bencil}-1*H*-imidazol,

50

  - \* 2-{ $\alpha$ -ciclohexil-3,4-dicloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
  - \* 2-{3,4-dicloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -propilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,

55

  - \* 2-{3,4-dicloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
  - \* 2-{3,4-dicloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
  - \* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-[2-(N-piperidil)etil]-1*H*-imidazol,

60

  - \* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-(2-(N-piperidil)propil)metil-1*H*-imidazol,
  - \* 1-(3-cianopropil)-2-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1*H*-imidazol,

65

  - \* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -(N-metil-4-piperidil)bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,
  - \* 1-bencil-2-{ $\alpha$ -[2-(N-bencil-N-metilamino)etoxi]-4-clorobencil}-1*H*-imidazol,

## ES 2 286 920 B1

- na,  
\* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazol[1,5a][1,4]diazepi-  
na,  
5 \* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazol[1,5a][1,4]diazepina,  
\* 1-butil-5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1*H*-imidazol,  
\* 5-{ $\alpha$ -(4-clorofenil)- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
10 \* 1-butil-5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-3,4,5-trimetoxibencil}-1*H*-pirazol,  
\* 1-butil-5-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1*H*-pirazol,  
\* 5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
15 \* 5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-3,4,5-trimetoxibencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
20 \* 1-metil-5-{ $\alpha$ -[2-(*N*-pirrolidinil)etoxi]bencil}-1*H*-pirazol;  
\* 1-metil-5-{ $\alpha$ -[2-(*N*-morfolinil)etoxi]bencil}-1*H*-pirazol;  
\* 5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metil-3,4,5-trimetoxibencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
25 \* 4-bromo-5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 1,3-dimetil-5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)bencil]-1*H*-pirazol,  
30 \* 1,3-dimetil-5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1*H*-pirazol,  
\* 5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilbencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 4-cloro-5-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
35 \* 5-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 5-{3-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
40 \* 5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]4-metilbencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 5-{2-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 1-metil-5-( $\alpha$ -[2-(*N*-piperidil)etoxi]bencil)-1*H*-pirazol,  
45 \* 1-metil-5-{ $\alpha$ -[2-(*N*-propil-2-piperidil)etoxi]bencil}-1*H*-pirazol,  
\* 5-{ $\alpha$ -[2-(*N*-etil-2-piperidil)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
50 \* 1-metil-5-{ $\alpha$ -[2-(*N*-metil-2-pirrolidinil)etoxi]bencil}-1*H*-pirazol,  
\* 5-{ $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 1-metil-5-{ $\alpha$ -[2-(*N*-metil-2-piperidil)etoxi]bencil}-1*H*-pirazol,  
55 \* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2-{3-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
60 \* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -etilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2-{ $\alpha$ -butil-3-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2-{ $\alpha$ -ciclohexil-4-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-4-fluoro- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
65 \* 2-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metil-3-(trifluorometil)bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2-{2-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,

## ES 2 286 920 B1

- \* 2-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metil-3,4,5-trimetoxibencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metil-4-metoxibencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
5 \* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-3,4,5-trimetoxibencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metil-4-(trifluorometil)bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
10 \* 2-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-3-trifluorometilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
15 \* 2-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-4-metoxibencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2-{ $\alpha$ -butil- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -(trifluorometil)bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 1-butil-2-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metil-bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
20 \* 1-butil-2-{ $\alpha$ -butil- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-3,4,5-trimetoxibencil}-1*H*-imidazol,  
\* 1-butil-2-{ $\alpha$ -butil-2-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1*H*-imidazol,  
25 \* 1-butil-2-{ $\alpha$ -butil-2,4-dicloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1*H*-imidazol,  
\* 1-butil-2-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)bencil}-1*H*-imidazol,  
\* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(N-piperidil)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
30 \* 1-metil-2-{ $\alpha$ -metil- $\alpha$ -[3-(N-piperidil)propoxi]-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol,  
\* 2-{ $\alpha$ -butil-2-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
35 \* 2-{ $\alpha$ -butil-3,4-dicloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2-{3,4-dicloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2-{3,4-dicloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
40 \* 2-{ $\alpha$ -ciclohexil-3,4-dicloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}- $\alpha$ -[2-(N-piperidil)etil]-1*H*-imidazol,  
45 \* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-[2-(N-piperidil)propil]-1*H*-imidazol,  
\* 1-butil-2-{ $\alpha$ -butil- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-3,4,5-trimetoxibencil}-1*H*-imidazol,  
\* 1-butil-2-{ $\alpha$ -butil-2-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1*H*-imidazol,  
50 \* 1-butil-2-{ $\alpha$ -butil-2,4-dicloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1*H*-imidazol,  
\* 1-butil-2-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(trifluorometil)bencil}-1*H*-imidazol,  
55 \* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(N-piperidil)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 1-metil-2-{ $\alpha$ -metil- $\alpha$ -[3-(N-piperidil)propoxi]-4-(trifluorometil)bencil}-1*H*-imidazol,  
\* 2-{ $\alpha$ -butil-2-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
60 \* 2-{ $\alpha$ -butil-3,4-dicloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2-{3,4-dicloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
65 \* 2-{3,4-dicloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2-{ $\alpha$ -ciclohexil-dicloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,

## ES 2 286 920 B1

- \* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}- $\alpha$ -[2-(N-piperidil)etil]-1*H*-imidazol,  
\* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-[2-(N-piperidil)propil]-1*H*-imidazol,  
5 \* 2-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -(N-metil-4-piperidil)bencil}-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 1-butil-5-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1*H*-pirazol,  
\* 1-butil-5-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1*H*-pirazol,  
10 \* 5-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 5-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
15 \* 1,3-dimetil-5-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1*H*-pirazol,  
\* 1,3-dimetil-5-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1*H*-pirazol,  
\* 5-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]-2-metilbencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
20 \* 5-cloro-5-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 1-metil-5-{ $\alpha$ -[3-(N-piperidil)propoxi]bencil}-1*H*-pirazol,  
25 \* 1-metil-5-{ $\alpha$ -[3-(N-pirrolidinil)propoxi]bencil}-1*H*-pirazol,  
\* 4-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 4-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metilbencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
30 \* 4-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(N-propil-2-piperidil)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 4-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(N-metil-2-piperidil)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
35 \* 4-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(N-etil-2-piperidil)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 4-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(diisopropilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 4-{4-cloro- $\alpha$ -[2-(N-metil-2-pirrolidinil)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
40 \* 4-{ $\alpha$ -[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 4-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(N-morfolinil)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
45 \* 4-{4-cloro- $\alpha$ -[3-(N-pirrolidinil)propoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,  
\* 2-( $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,  
\* 2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,  
50 \* 2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2-(3-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,  
55 \* 2-(4-fluoro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2-[ $\alpha$ -hidroxi-3-(trifluorometil)bencil]-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2-[ $\alpha$ -hidroxi-4-(trifluorometil)bencil]-1-metil-1*H*-imidazol,  
60 \* 2-( $\alpha$ -hidroxi-3,4,5-trimetoxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,  
\* 2-(3,4-dicloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,  
65 \* 1-butil-2-[ $\alpha$ -hidroxi-4-(trifluorometil)bencil]-1*H*-imidazol,  
\* 1-butil-2-(3,4-dicloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,

## ES 2 286 920 B1

- \* 1-butil-2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,
- \* 1-butil-2-( $\alpha$ -hidroxi-3,4,5-trimetoxibencil)-1*H*-imidazol,
- 5 \* 1-dodecil-2-( $\alpha$ -hidroxi-3,4,5-trimetoxibencil)-1*H*-imidazol,
- \* 2-( $\alpha$ -butil-3-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-(3-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- 10 \* 2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-[4-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -(N-metil-4-piperidil)bencil]-1-metil-1*H*-imidazol,
- 15 \* 2-(4-cloro- $\alpha$ -etil- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-( $\alpha$ -butil-4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-( $\alpha$ -ciclohexil-4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- 20 \* 2-(2-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-( $\alpha$ -butil-2-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- 25 \* 2-[ $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-3-(trifluorometil)bencil]-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-[ $\alpha$ -butil- $\alpha$ -hidroxi-3-(trifluorometil)bencil]-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-[ $\alpha$ -ciclohexil- $\alpha$ -hidroxi-3-(trifluorometil)bencil]-1-metil-1*H*-imidazol,
- 30 \* 2-[ $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-4-(trifluorometil)bencil]-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-(4-fluoro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- 35 \* 2-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-4-metoxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-(3,4-dicloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-( $\alpha$ -butil-3,4-dicloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- 40 \* 2-( $\alpha$ -ciclohexil-3,4-dicloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- \* 2-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-3,4,5-trimetoxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol,
- 45 \* 1-butil-2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1*H*-imidazol,
- \* 1-butil-2-( $\alpha$ -butil-4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,
- \* 1-butil-2-[4-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -(N-metil-4-piperidil)bencil]-1*H*-imidazol,
- 50 \* 1-butil-2-( $\alpha$ -butil- $\alpha$ -hidroxi-3,4,5-trimetoxibencil)-1*H*-imidazol,
- \* 1-butil-2-( $\alpha$ -butil-2-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,
- 55 \* 1-butil-2-[ $\alpha$ -etil- $\alpha$ -hidroxi-3-(trifluorometil)bencil]-1*H*-imidazol,
- \* 1-butil-2-( $\alpha$ -butil-2,4-dicloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,
- \* 2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1-[2-(N-piperidil)etil]-1*H*-imidazol,
- 60 \* 2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1-(3-dimetilaminopropil)-1*H*-imidazol,
- \* 2-( $\alpha$ -butil- $\alpha$ -hidroxi-3,4,5-trimetoxibencil)-1-dodecil-1*H*-imidazol,
- 65 \* 1-bencil-2-[ $\alpha$ -butil- $\alpha$ -hidroxi-3-(trifluorometil)bencil]-1*H*-imidazol,
- \* 1-bencil-2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1*H*-imidazol,

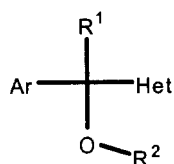
## ES 2 286 920 B1

- \* 1-(2-cianoetil)-2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,
- \* 1-(3-aminopropil)-2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,
- 5 \* Ácido 3-[2-(3-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol-1-il]propanoico,
- \* 2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-imidazol,
- 10 \* 3-[2-(3-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol-1-il]metil-propanoato,
- \* 2-( $\alpha$ -hidroxibencil)-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-imidazol,
- \* 2-( $\alpha$ -hidroxi-4-metilbencil)-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-imidazol,
- 15 \* 2-( $\alpha$ -hidroxi-4-metoxibencil)-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-imidazol,
- \* 2-(3,4-dicloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-imidazol,
- 20 \* 3-{2-( $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol-1-il}-metil-propanoato,
- \* 2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-(4-hidroxibutil)-1*H*-imidazol,
- \* 1-(3-cianopropil)-2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol,
- 25 \* Ácido 4-[2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol-1-il]butanoico,
- \* 4-[2-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-imidazol-1-il]-metil butanoato,
- 30 \* 1-butil-5-( $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-pirazol,
- \* 5-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 5-( $\alpha$ -hidroxi-3,4,5-trimetoxibencil)-1-metil-1*H*-pirazol,
- 35 \* 1-butil-5-( $\alpha$ -hidroxi-3,4,5-trimetoxibencil)-1*H*-pirazol,
- \* 4-bromo-5-( $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-pirazol,
- 40 \* 5-[ $\alpha$ -(4-clorofenil)- $\alpha$ -hidroxibencil]-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 1-butil-5-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1*H*-pirazol,
- \* 5-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1-metil-1*H*-pirazol,
- 45 \* 5-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-3,4,5-trimetoxibencil)-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 1,3-dimetil-5-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metilbencil)-1*H*-pirazol,
- 50 \* 1-butil-5-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -vinilbencil)-1*H*-pirazol,
- \* 1-butil-5-(4-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -vinilbencil)-1*H*-pirazol,
- \* 4-cloro-5-( $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-pirazol,
- 55 \* 5-( $\alpha$ -hidroxi-2-metilbencil)-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 5-(3-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-pirazol,
- 60 \* 5-( $\alpha$ -hidroxi-4-metilbencil)-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 5-(2-cloro- $\alpha$ -hidroxibencil)-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 5-( $\alpha$ -hidroxi-4-metoxibencil)-1-metil-1*H*-pirazol,
- 65 \* 5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* citrato del 5-{ $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,

## ES 2 286 920 B1

- \* 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-3-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 2- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-imidazol,
- 5 \* 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metil-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-5-metil-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- 10 \* 5- $\{5$ -bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 5- $\{4$ -bromo- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]- $\alpha$ -metil-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- 15 \* 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol citrato,
- \* ( $\pm$ )-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)-1-(metil)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- 20 \* ( $\pm$ )-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)-1-(metil)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* (+)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* (-)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,
- 25 \* (+)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol citrato,
- \* (-)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol citrato,
- 30 \* (+)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol-D-ditoluilitartrato,
- \* (-)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol D-ditoluilitartrato,
- \* (+)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol citrato,
- 35 \* (-)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol citrato,
- \* 5-( $\alpha$ -hidroxi-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 5-( $\alpha$ -hidroxi-3-metil-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazol,
- 40 \* 5-( $\alpha$ -hidroxi-5-metil-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 5-(5-bromo- $\alpha$ -hidroxi-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazol,
- 45 \* 5-(4-bromo- $\alpha$ -hidroxi-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 5-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-2-tienilmetil)-1-metil-1*H*-pirazol,
- \* 2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)(tiofen-2-il)metoxi)etanamina,
- 50 \* 2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)(tiofen-2-il)metoxi)-N-metiletanamina,
- \* 2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)(fenil)metoxi)etanamina, y
- 55 \* 2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)(fenil)metoxi)-N-metiletanamina.

10. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizada** porque se utiliza un compuesto de fórmula general (I)



( I )

en donde

Ar representa un radical fenilo o un radical tienilo, sin sustituyentes u opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes iguales o diferentes, seleccionadas del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo y metoxi;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un grupo alquilo corto de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> representa un dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) aminoalquil (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), a monoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) aminoalquil (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), un radical aminoalquil (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), o azaheterociclilalquil (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>); y

Het representa un heterociclo nitrogenado de cinco miembros que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno, sin sustituciones u opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, bromo y metilo;

opcionalmente en forma de su racemato, estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, especialmente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción adecuada;

en la forma mostrada o en forma del ácido o base o en forma de una sal, especialmente de una sal fisiológicamente aceptable o en forma de un solvato, especialmente un hidrato.

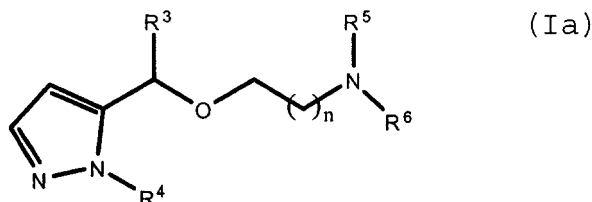
11. Utilización de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizada** porque R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno o de un grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

12. Utilización de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizada** porque R<sup>2</sup> se selecciona de entre un grupo que consiste en dimetilaminoetil, dimetilaminopropil, dietilaminoetil, dietilaminopropil, metilaminoetil, metilaminopropil, aminoetil, aminopropil, piperidiniletil, piperidinilpropil, morfolinilpropil, morfoliniletil, pirrolidinilpropil y pirrolidiniletil;

preferiblemente

dimetilaminoetil, dimetilaminopropil, dietilaminoetil, piperidiniletil, morfolinilpropil y pirrolidiniletil.

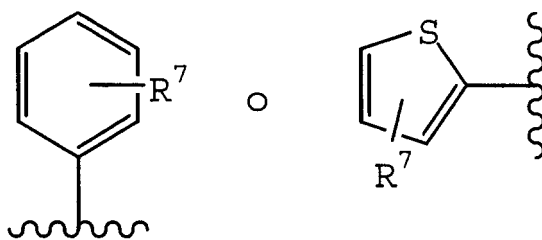
13. Utilización de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizada** porque el compuesto utilizado es un compuesto de fórmula Ia



en la que

n es 1 ó 2;

R<sup>3</sup> se selecciona de:



R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno, flúor, cloro, bromo y metilo;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo corto C(1-4) o junto con el átomo de nitrógeno forma un anillo azaheterocíclico;

## ES 2 286 920 B1

$R^7$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo y metoxi;

en la forma mostrada o en forma del ácido o base o en forma de una sal, especialmente de una sal fisiológicamente aceptable o en forma de un solvato, especialmente un hidrato.

5

14. Utilización de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizada** porque  $R^7$  es hidrógeno.

15. Utilización de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizada** porque  $R^4$  es Metilo.

10

16. Utilización de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizada** porque  $R^5$  y  $R^6$  son hidrógeno,  $CH_3$  o  $C_2H_5$  o junto con el nitrógeno forma un anillo piperidinil, morfolinil o pirrolidinil.

17. Utilización de acuerdo con la reivindicación 13 **caracterizada** porque el compuesto de fórmula general Ia utilizado se selecciona del entre el grupo que consiste en:

15

\* 5- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,

\* ( $\pm$ )-5- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,

20

\* (+)-5- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,

\* (-)-5- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,

25

\* 2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)(fenil)metoxi)etanamina,

\* 2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)(fenil)metoxi)-*N*-metiletanamina,

\* 5- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,

30

\* ( $\pm$ )-5- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,

\* (+)-5- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,

\* (-)-5- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol;

35

\* 2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)(tiofen-2-il)metoxi)etanamina,

\* 2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)(tiofen-2-il)metoxi)-*N*-metiletanamina.

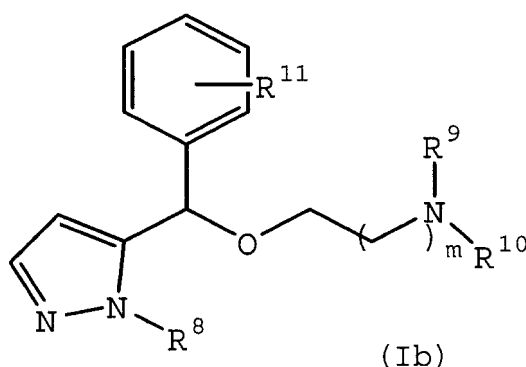
40

18. Utilización de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizada** porque el compuesto utilizado es un compuesto de fórmula general (Ib)

45

50

55



en la que

60

$m$  es 1 ó 2;

$R^8$  se selecciona de hidrógeno, flúor, cloro, bromo y metilo;

65

$R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo corto C(1-4) o junto con el nitrógeno forma un anillo azaheterocíclico;

$R^{11}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo y metoxi;

## ES 2 286 920 B1

en la forma mostrada o en forma del ácido o base o en forma de una sal, especialmente de una sal fisiológicamente aceptable o en forma de un solvato, especialmente un hidrato.

19. Utilización de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizada** porque R<sup>11</sup> es hidrógeno.

20. Utilización de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizada** porque R<sup>8</sup> es Metilo.

21. Utilización de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizada** porque R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son hidrógeno, CH<sub>3</sub> o C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o junto con el nitrógeno forma un anillo piperidinil, morfolinil o pirrolidinil; preferiblemente en el que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son ambos hidrógeno, CH<sub>3</sub> o C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; especialmente en el que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son iguales y son CH<sub>3</sub> o C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; más preferiblemente, en la que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son ambos CH<sub>3</sub>.

22. Utilización de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizada** porque m es 1.

23. Utilización de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizada** porque el compuesto de fórmula general Ib se selecciona de entre un grupo que consiste en:

\* 5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,

\* ( $\pm$ )-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,

\* (+)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,

\* (-)-5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol;

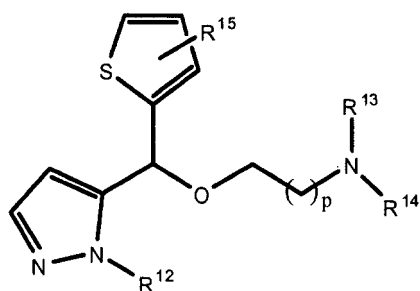
\* 2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)(fenil)metoxi)-*N*-metiletanamina,

preferiblemente

5- $\{\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1-metil-1*H*-pirazol,

especialmente su citrato.

24. Utilización de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizada** porque el compuesto utilizado es un compuesto de fórmula general (Ic)



(Ic)

en el que

p es 1 ó 2; R<sup>12</sup> se selecciona de hidrógeno, flúor, cloro, bromo y metilo;

R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo corto C(1-4) o junto con el nitrógeno forma un anillo azaheterocíclico;

R<sup>15</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo y metoxi.

25. Utilización de acuerdo con la reivindicación 24, **caracterizada** porque R<sup>15</sup> es hidrógeno.

26. Utilización de acuerdo con la reivindicación 24, **caracterizada** porque R<sup>12</sup> es metilo.

27. Utilización de acuerdo con la reivindicación 24, **caracterizada** porque R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son o hidrógeno, CH<sub>3</sub> o C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o junto con el nitrógeno forma un piperidinil, morfolinil o pirrolidinil;

## ES 2 286 920 B1

preferiblemente en el que R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son o CH<sub>3</sub> o C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

especialmente en el que R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son iguales y o bien CH<sub>3</sub> o C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

5 más preferiblemente en el que R<sup>13</sup> y R<sup>24</sup> son ambos CH<sub>3</sub>.

28. Utilización de acuerdo con la reivindicación 24, **caracterizada** porque p es 1.

10 29. Utilización de acuerdo con la reivindicación 24, **caracterizada** porque el compuesto de fórmula general Ib se selecciona de entre un grupo que consiste en:

\* 5- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,

15 \* ( $\pm$ )-5- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,

\* (+)-5- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,

\* (-)-5- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol;

20 \* 2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)(tiofen-2-il)metoxi)-*N*-metiletanamina,

preferiblemente

25 5- $\alpha$ -[2-(dimetilamino)etoxi]-2-tienilmetil}-1-metil-1*H*-pirazol,

especialmente su citrato.

30 30. Utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, **caracterizada** porque el compuesto activo se utiliza en el medicamento a una dosis entre 50 y 400 mg/día o entre 200 y 600 mg/día.

31. Utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 **caracterizada** porque el medicamento es para administración oral, especialmente en forma de una pastilla o cápsula.

35 32. Utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 **caracterizada** porque el medicamento está en forma de una formulación que comprende cualquiera de lo siguiente:

- croscarmellosa sódica,

40 - almidón,

- dióxido de sílice coloidal,

- una sal con ácido esteárico, especialmente estearato de magnesio,

45 - povidona,

- celulosa microcristalina,

50 - lactosa monohidrato,

- polietilenglicol.

55 33. Utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 **caracterizada** porque la enfermedad a ser tratada es la fibromialgia.

34. Utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 **caracterizada** porque la enfermedad a ser tratada es el síndrome de fatiga crónica.

60

65

Fig. 1

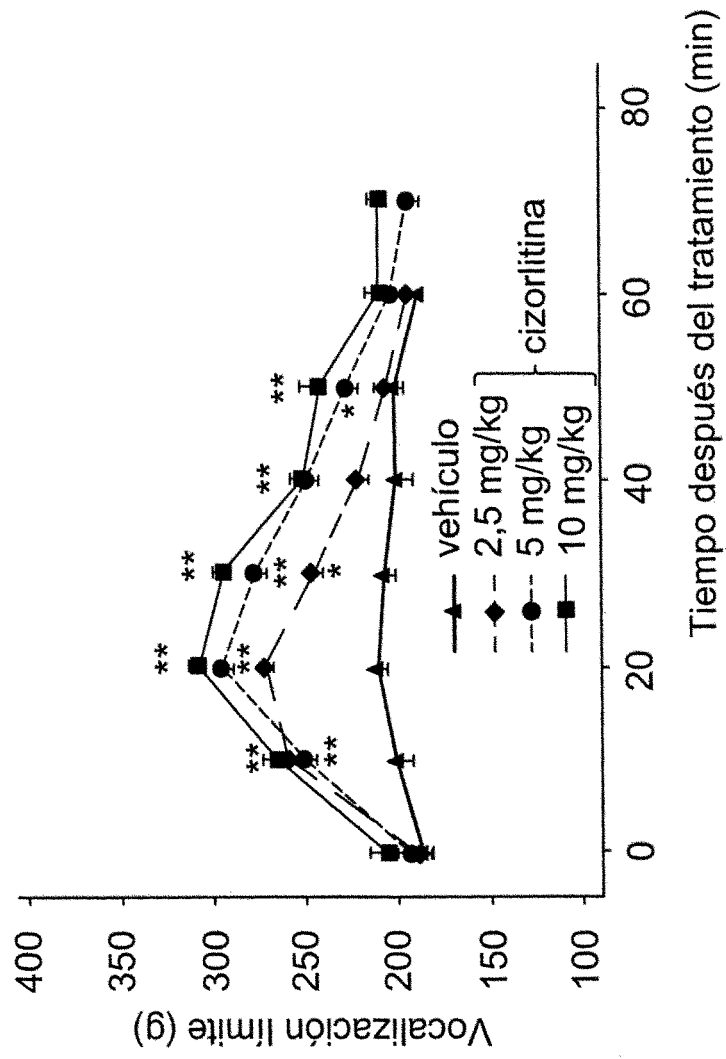
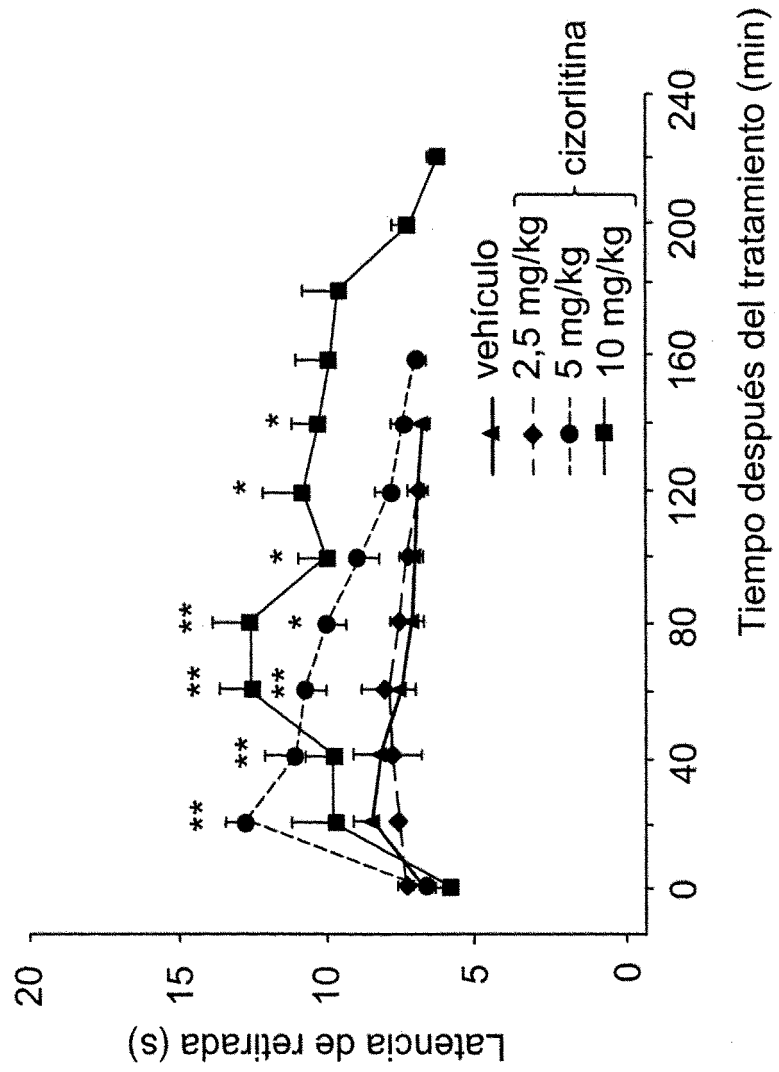


Fig. 2





OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 286 920

② Nº de solicitud: 200500793

③ Fecha de presentación de la solicitud: 01.04.2005

④ Fecha de prioridad: 15.02.2005  
28.02.2005

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	MONCK, N.: Çizorlitine Laboratorios Dr. Esteve". Current Opinion in investigational drugs. 2001, vol. 2, nº 9, páginas 1269-1272. Página 1270, columna 2 - página 1271, columna 1.	1-34
X	FARRE, A.J. et al.: Çizorlitine citrate". Drugs of the future, 2002, vol. 27, nº 8, páginas 721-732, todo el documento.	1-34
X	SHEMBALKAR, P. et al.: Çizorlitine citrate (E-4018) in the treatmente of chronic neuropathic pain",Current medical research and opinion, 2001, vol. 17, nº 4, páginas 262-266, todo el documento.	1-34
X	EP 289380 A1 (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A) 02.11.2002, reivindicaciones; ejemplos.	1-34
X	US 6518295 B1 (MERCE-VIDAL et al.) 11.02.2003, reivindicaciones; columna 2, líneas 32-40.	1-34
X	WO 2005011684 A1 (GRÜNENTHAL GMBH) 10.02.2005, resumen.	1-34
A	GOLDENBERG, D.L: "Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome". Current opinion in rheumatology, 1994, vol. 6, nº 2, páginas 223-233, todo el documento.	1-34
A	KLIMAS, N: "Pathogenesis of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia".Growth hormone and IGF Research, 1998, vol. 8, páginas 123-126, todo el documento.	1-34

#### 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

06.06.2007

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K 31/4155** (2006.01)

**A61K 31/4164** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)