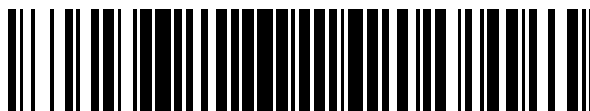


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 482**

51 Int. Cl.:
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10003202 .8**
96 Fecha de presentación: **26.09.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2206498**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2010**

54 Título: **Agonistas de ORL 1/ μ mixtos para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:
29.09.2006 DE 102006046745

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.03.2012

73 Titular/es:
**GRÜNENTHAL GMBH
ZIEGLERSTRASSE 6
52078 AACHEN, DE**

72 Inventor/es:
**Linz, Klaus;
Kögel, Babette-Yvonne;
Schröder, Wolfgang;
Christoph, Thomas;
De Vry, Jean y
Friderichs, Elmar**

74 Agente/Representante:
Aznárez Urbieto, Pablo

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

ES 2 377 482 T3

DESCRIPCIÓN

Agonistas de ORL1/ μ mixtos para el tratamiento del dolor.

Junto a los dolores agudos, que tienen una duración limitada y en general disminuyen rápidamente una vez eliminado el estímulo que los ha provocado, en particular los dolores crónicos representan un reto para la medicina. Los fenómenos de dolor agudo por estimulación de nociceptores intactos tienen una función de advertencia con el fin de conservar la integridad física. Las reacciones subsiguientes para evitar el dolor protegen contra el daño. El dolor crónico ha perdido esta función protectora. Se trata de una afección por dolor. Los dolores crónicos se pueden subdividir en dos grandes grupos. El dolor fisiopatológico por nociceptores se produce después de traumas tisulares por la estimulación de nociceptores intactos. A este grupo pertenecen principalmente los dolores inflamatorios crónicos. En cambio, los dolores producidos por lesión de los propios nervios se denominan dolores neuropáticos.

El paso del dolor agudo al dolor crónico se puede producir en horas. Esto afecta por ejemplo al tratamiento del dolor durante una operación y a continuación de la misma. Aunque el tratamiento del dolor agudo ha adquirido actualmente gran importancia en la conciencia médica, el tratamiento del dolor post-operatorio está sometido a grandes limitaciones (Power, Brit. J. Anaesth., 2005, 95, 43-51). Después de una lesión tisular, por ejemplo una operación, el dolor agudo se puede hacer crónico siguiendo procesos fisiopatológicos tanto periféricamente como en el SNC. La asociación entre la lesión tisular, el dolor post-operatorio agudo y el desarrollo del dolor crónico ha sido bien investigada, pudiendo considerarse la intensidad del dolor agudo como un factor predictivo de la duración del dolor crónico (Power, Brit. J. Anaesth., 2005, 95, 43-51). Sólo por esta razón ya es indispensable un tratamiento satisfactorio contra el dolor agudo.

Un problema de la lucha contra el dolor agudo se debe a los efectos secundarios de los opioides- μ , altamente eficaces en caso de dolor agudo, como morfina o fentanilo, en particular la depresión respiratoria. Dado que, en ocasiones, este efecto secundario conduce a la muerte de pacientes recién operados, con frecuencia los medicamentos no se administran en cantidad suficiente para afrontar con éxito el dolor. Por otro lado, actualmente no es concebible un tratamiento del dolor post-operatorio sin opioides. Sin embargo, el temor a la depresión respiratoria y a otros efectos secundarios típicos de los opioides- μ hace que muchas veces se utilicen opioides en cantidad demasiado pequeña en caso de dolor fuerte, por ejemplo en pacientes de cáncer (Davis y col., Respiratory Care Journal 1999, 44 (1)). Además, el riesgo de que se produzca una depresión respiratoria después de la administración de opioides es mayor en las personas mayores que en las jóvenes. En efecto, el riesgo de desarrollar depresión respiratoria aumenta claramente en las personas a partir de los 60 años (Cepeda y col., Clinical Pharmacology and Therapeutics 2003, 74, 102-112). Por ello existe una necesidad urgente de nuevos medicamentos para el tratamiento del dolor con los que se reduzca el efecto de la depresión respiratoria.

Sin embargo, como ya se ha mencionado, el tratamiento del dolor crónico constituye un reto principal, ya que, aunque los medicamentos disponibles en el mercado tienen en parte gran eficacia contra el dolor agudo, en caso de dolor crónico con frecuencia no conducen a un tratamiento satisfactorio del dolor.

Dolores inflamatorios

El dolor aparece, junto con enrojecimiento, tumefacción, calor y función inhibida, como uno de los cinco síntomas cardinales de la inflamación. Los procesos inflamatorios forman parte de los mecanismos más importantes del origen del dolor. Los dolores inflamatorios típicos están provocados por la liberación de bradiquinina, histamina y prostaglandinas, con acidificación del tejido y presión del exudado sobre los nociceptores. A diferencia de otras sensaciones, la nocicepción no conduce a una habituación. Por el contrario, los impulsos dolorosos precedentes pueden intensificar procesos de estimulación posteriores en el sentido de sensibilización. Por ejemplo, si una activación persistente de los nociceptores en un tejido inflamado provoca un aumento de la afluencia de impulsos dolorosos al sistema nervioso central, en las sinapsis centrales se producen fenómenos de sensibilización persistente. Estos fenómenos de sensibilización centrales se manifiestan en un aumento de la actividad espontánea y en una mayor intensidad de las respuestas a la estimulación de las neuronas centrales, cuyos campos receptivos también aumentan (Coderre y col., Pain 1993, 52, 259-285). Estos cambios en el comportamiento de la respuesta de las neuronas centrales pueden contribuir al dolor espontáneo y la hiperalgesia (aumento de la sensibilidad al dolor en caso de estímulos nócicos), típicos del tejido inflamado (Yaksh y col., PNAS 1999, 96, 7680-7686).

Uno de los procesos más importantes de la inflamación es la aparición de metabolitos de ácido araquidónico. Estos compuestos no activan los nociceptores directamente, sino que reducen el umbral de transmisión de los estímulos de las fibras C y, de este modo, las sensibilizan frente a otros estímulos. Para el tratamiento del dolor inflamatorio se han obtenido buenos resultados en particular con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ya que bloquean la descomposición del ácido araquidónico (Dickensen, A., International Congress and Symposium Series - Royal Society of Medicine (2000), 246, 47-54). Sin embargo, su utilización en terapias de larga duración contra dolores crónicos está limitada por sus efectos no deseados, en parte considerables, tales como úlcera gastroenteral o daños renales tóxicos.

No obstante, en el tratamiento del dolor inflamatorio también es importante el control inhibitor de la transmisión de estímulos. Los opioides- μ son los representantes más importantes de esta clase. Por ejemplo, la pancreatitis crónica va acompañada de unos dolores que forman parte de los estados de dolor más difíciles de tratar clínicamente. La administración de AINEs reduce el dolor, posiblemente sólo de forma ligera, pero implica un alto riesgo debido a que

aumenta el peligro de hemorragias. En general, el siguiente paso consiste en el tratamiento con opioides- μ . Entre las personas afectadas está muy extendida la dependencia a los narcóticos (Vercauteren y col., *Acta Anaesthesiologica Belgica* 1994, 45, 99-105). Por ello existe una necesidad urgente de compuestos que sean eficaces contra el dolor inflamatorio y que tengan un menor potencial de dependencia.

5 Dolores neuropáticos

Los dolores neuropáticos se producen cuando los nervios periféricos resultan dañados por una acción mecánica, metabólica o inflamatoria. Los cuadros de dolor que se producen se caracterizan principalmente por la aparición de dolor espontáneo, hiperalgesia y alodinia (el dolor ya se produce por estímulos no nóxicos). Debido a las lesiones se produce un aumento de la expresión de los canales de Na^+ y, con ello, una actividad espontánea en los axones dañados y los axones adyacentes a éstos (England y col., *Neurology* 1996, 47, 272-276). La excitabilidad de las neuronas aumenta y éstas reaccionan a los estímulos recibidos con una mayor frecuencia de descarga. Esto conduce a una mayor sensibilidad al dolor, que contribuye al desarrollo de hiperalgesia y dolor espontáneo (Baron, *Clin. J. Pain* 2000; 16 (2 supl.). 12-20).

Las causas y la intensidad del dolor neuropático, y en consecuencia también las condiciones de tratamiento, son múltiples. Se producen por lesiones o enfermedades del cerebro, la médula o de los nervios periféricos. Las causas pueden ser quirúrgicas, por ejemplo dolor fantasma después de una amputación, ataques de apoplejía, esclerosis múltiple, lesiones medulares, abuso del alcohol o de medicamentos o de otras sustancias tóxicas, cáncer, pero también en enfermedades metabólicas como diabetes, gota, insuficiencia renal o cirrosis hepática, o en enfermedades infecciosas como mononucleosis, ehrliquiosis, tifus, difteria, VIH, sífilis o borreliosis. La sensación de dolor tiene signos y síntomas muy diversos, que pueden cambiar en cantidad e intensidad con el paso del tiempo. Paradójicamente, los pacientes con dolor neuropático describen una reducción o interrupción de la percepción del dolor agudo y al mismo tiempo un aumento del dolor neuropático. Los síntomas típicos de los dolores neuropáticos se describen como picor o escozor inclusivo, electrizante o irradiante.

La terapia farmacológica básica del dolor neuropático incluye antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivos, que se utilizan en monoterapia o en combinación con opioides. En la mayoría de los casos, estos medicamentos sólo producen un cierto alivio del dolor y a menudo no logran eliminar el dolor por completo. Los frecuentes efectos secundarios son un obstáculo para el aumento de la dosis del medicamento con el fin de lograr un alivio suficiente. De hecho, para un tratamiento satisfactorio del dolor neuropático, con frecuencia se requiere una dosis mayor de un opioide- μ que para el tratamiento de un dolor agudo, por lo que los efectos secundarios tienen aún más importancia. Este problema se intensifica además por la aparición del desarrollo de tolerancia típico de los opioides- μ y por la necesidad correspondiente de aumentar la dosis. En resumen, se puede decir que el dolor neuropático es difícil de tratar actualmente y sólo se alivia parcialmente con altas dosis de opioides- μ (Saudi Pharm. J. 2002, 10 (3), 73-85). Por ello existe una necesidad urgente de medicamentos para el tratamiento del dolor crónico cuya dosis no deba aumentarse hasta la aparición de efectos secundarios no tolerables con el fin de asegurar una terapia satisfactoria del dolor.

En las últimas décadas se han propuesto y comercializado otros principios activos diversos para el tratamiento del dolor crónico que no presentan los efectos secundarios típicos de los opioides. Por ejemplo, en la terapia del dolor crónico de intensidad media a fuerte también se utilizan antidepresivos que, además del efecto timoanaléptico, también presentan efectos analgésicos. Sin embargo, hasta la fecha ningún principio activo ha logrado sustituir a los opioides- μ como protagonistas en la terapia del dolor. Uno de los motivos principales es la intensidad del efecto de los opioides- μ , sin igual hasta la fecha. Además de la depresión respiratoria, los opioides- μ también presentan otras desventajas:

a) Hiperalgesia inducida por opioides

Se conoce desde hace más de 100 años que uno de los síntomas de la abstinencia de opioides es un aumento de la percepción del dolor. Actualmente, la aparición de síntomas dolorosos forma parte de los criterios para la diagnosis de la abstinencia de opioides (Angst y col., *Anesthesiology* 2006, 104, 570-587). Una gran cantidad de estudios en animales y humanos demuestran que, en determinadas circunstancias, los opioides- μ pueden provocar cambios en la sensación de dolor que conducen a una hiperalgesia (percepción de una intensidad de dolor elevada después de un estímulo doloroso). Estos estudios demuestran que el fenómeno de la hiperalgesia inducida por opioides se produce tanto en caso de una administración corta como en caso de una administración crónica de opioides (Pud y col., *Drug and Alcohol Dependence* 2006, 218-223). Por ejemplo se sabe que pacientes a los que se les administra una anestesia con una alta proporción de opioides requieren en el post-operatorio aproximadamente el triple de opioides que los pacientes anestesiados con hipnóticos. Este efecto evidente también limita el uso seguro de los opioides- μ , ya que con el aumento de la dosis necesaria también aumenta la importancia de los efectos secundarios, por ejemplo depresión respiratoria. Sin embargo, dado que actualmente no es concebible un tratamiento del dolor fuerte sin opioides, existe una necesidad urgente de medicamentos que no produzcan por sí mismos un aumento de la intensidad del dolor en el paciente.

55 b) Potencial de dependencia

Los opioides- μ utilizados para la terapia del dolor, como morfina y fentanilo, tienen un alto potencial de dependencia. En muchos casos, cuando se dejan de tomar estos medicamentos se producen síndromes de abstinencia. Este efecto secundario de los opioides- μ constituye una limitación considerable de la utilidad de estos agentes terapéuticos contra el

dolor altamente eficaces, ya que, en caso de dolores fuertes, con frecuencia no se recetan o toman opioides- μ por temor a la dependencia. Por ello existe una necesidad urgente de agentes terapéuticos contra el dolor que sean muy eficaces y al mismo tiempo presenten menor potencial de dependencia que los opioides- μ .

Los efectos secundarios típicos de los opioides- μ no se desarrollan con la misma intensidad en todos los pacientes. Existen grupos de pacientes para los que los efectos secundarios son tolerables y otros para los que éstos representan un grave problema. No obstante, por término medio los efectos secundarios constituyen un problema que hasta ahora no ha podido ser resuelto, a pesar de que los opioides- μ , utilizados originalmente como el extracto del producto natural opio, se emplean desde hace mucho tiempo para el tratamiento del dolor. Los primeros intentos de sintetizar un derivado de morfina sin potencial de dependencia se realizaron ya en 1874. Sin embargo, se comprobó que la sustancia resultante, la heroína, no presentaba un perfil de efectos secundarios mejor que el de la morfina. Hasta la fecha se han realizado numerosos intentos de producir analgésicos de efecto intenso con un mejor perfil de efectos secundarios. En 1925 se sintetizó la oxicodona, en 1946 la metadona, en 1961 el fentanilo y en 1965 la tilidina. Sin embargo resultó que una reducción clara de los efectos secundarios iba acompañada de una reducción clara de la eficacia. Los efectos secundarios típicos de los μ han sido bien investigados; se pueden antagonizar con el antagonista- μ de naloxona y, en consecuencia, forma parte del perfil de efectos de los opioides- μ . Hasta la fecha no existe ningún medicamento que tenga la misma potencia que los opioides- μ de grado 3 (esquema de grados de la OMS) utilizados clínicamente, como fentanilo, sufentanilo, morfina, oxicodona, buprenorfina e hidromorfona, y que al mismo tiempo presente un perfil de efectos secundarios reducido de forma significativa.

En resumen, se puede decir que la terapia contra los dolores de intensidad media a fuerte, tanto en el caso de dolor agudo como en el caso de dolor crónico, se basa en su mayor parte en el uso de opioides- μ a pesar de todas sus desventajas. Esto se debe principalmente a la gran potencia de estos compuestos. Sin embargo, las desventajas son tan considerables que muchos pacientes no obtienen la terapia necesaria por temor a los efectos secundarios (tanto por reflexión propia como por los reparos del médico). Por ello existe una necesidad urgente de nuevos agentes terapéuticos contra el dolor basados en principios que aporten la alta eficacia de los opioides- μ , pero que reduzcan desventajas tales como la dependencia, la intensificación de la sensación de dolor, la depresión respiratoria y la disminución de la eficacia en caso de dolor crónico.

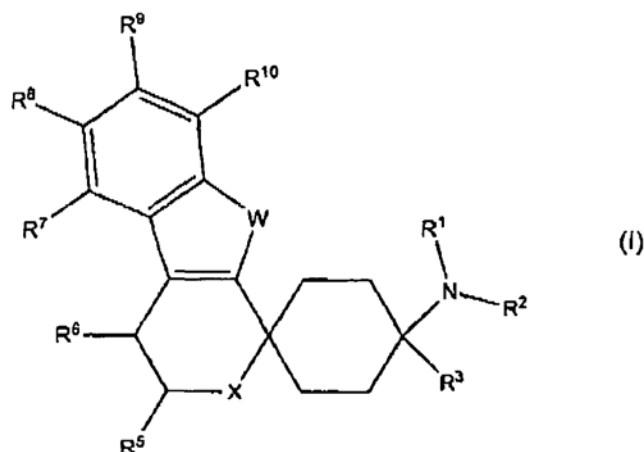
Por ello, el objeto de la presente invención consistía en descubrir un principio activo para medicamentos, debiendo los medicamentos basados en este principio activo por un lado aportar la alta eficacia de los opioides- μ y, por otro, mostrar una disminución de las desventajas, como menor dependencia, depresión respiratoria y disminución de la eficacia en el caso de dolor crónico, en comparación con los opioides- μ .

Este objeto se resuelve mediante la presente invención.

Un objeto de la invención consiste en la utilización de agonistas de ORL1/ μ mixtos de fórmula (I), que presentan una afinidad por el receptor opioide- μ de al menos 100 nM (valor K_i humano) y afinidad por el receptor ORL-1, oscilando la relación entre las afinidades ORL1/ μ , definida como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$, entre 0,1 y 30,

- para la anestesia;
- para el tratamiento del dolor concomitante con una anestesia;
- para el tratamiento de dolores neuropáticos seleccionados de entre el grupo consistente en dolor neuropático crónico, dolor polineuropático y dolor polineuropático inducido por agentes citostáticos.

Los agonistas de ORL1/ μ mixtos según la invención consisten en derivados de ciclohexano espirocíclicos de fórmula general (I):



donde

R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, H o CH_3 , no siendo R^1 y R^2 iguales a H al mismo tiempo;

R^3 representa fenilo, bencilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con F, Cl, OH, CN u OCH_3 ;

5 W representa NR^4 , O o S;

siendo R^4 H, alquilo(C_{1-5}), fenilo, fenilo unido a través de un grupo alquilo(C_{1-3}), COR^{12} ; SO_2R^{12} ; donde

R^{12} significa H, alquilo(C_{1-7}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono- o polisustituido con OH, F o COO alquilo(C_{1-4}); cicloalquilo(C_{4-6}); arilo o heteroarilo, no sustituido o mono- o polisustituido con F, Cl, Br, CF_3 , OCH_3 , alquilo(C_{1-4}) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con F, Cl, CN, CF_3 , OCH_3 u OH; o fenilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-3}) saturado o insaturado, no sustituido o mono- o polisustituido con F, Cl, Br, CF_3 , OCH_3 , alquilo(C_{1-4}) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con F, Cl, CN, CF_3 , OCH_3 u OH; o cicloalquilo(C_{5-6}) unido a través de un alquilo(C_{1-3}) saturado o insaturado; OR^{13} ; $NR^{14}R^{15}$;

R^5 representa H; $COOR^{13}$, $CONR^{13}$, OR^{13} , alquilo(C_{1-5}) saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o mono- o polisustituido con OH, F, CF_3 o CN;

15 R^6 representa H;

o R^5 y R^6 significan juntos $(CH_2)_n$, con $n = 2, 3, 4, 5$ o 6 , pudiendo también sustituirse algunos átomos de hidrógeno individuales por F, Cl, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , CN o alquilo(C_{1-5});

R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan, independientemente entre sí H, F, Cl, Br, NO_2 , CF_3 , OH, OCH_3 , CN, $COOR^{13}$, $NR^{14}R^{15}$, alquilo(C_{1-5}), heteroarilo, no sustituido o mono- o polisustituido con bencilo, CH_3 , Cl, F, OCH_3 u OH;

20 siendo R^{13} igual a H o alquilo(C_{1-5}); significando R^{14} y R^{15} , independientemente entre sí, H o alquilo(C_{1-5});

X representa O, S, SO, SO_2 o NR^{17} ; donde R^{17} representa H, alquilo(C_{1-5}) saturado o insaturado, lineal o ramificado; COR^{12} o SO_2R^{12} ;

en forma de sus diastereoisómeros puros, sus racematos, sus enantiómeros puros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; como bases o en forma de sales, en particular de sales fisiológicamente tolerables o sales de ácidos o cationes fisiológicamente tolerables.

25

Los valores K_i se determinan en células de CHO recombinantes que expresan el receptor correspondiente.

El concepto " $ORL1/\mu$ definido como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$ " se designa de forma abreviada como " $ORL1/\mu$ ". El concepto "al menos 100 nM" significa que la afinidad es de aproximadamente 100 nM o mejor (= un valor K_i menor, por ejemplo 99,9 nM).

30 Sorprendentemente se ha comprobado que los compuestos que presentan una relación $ORL1/\mu$ de 0,1 a 30 tienen una ventana en la que, si bien el componente ORL1 provoca una clara reducción de algunos efectos secundarios típicos de μ , como depresión respiratoria y dependencia, el efecto antioioides de este componente todavía no llega a evitar el efecto analgésico en el dolor agudo. A diferencia del dolor agudo, en el caso de estados de dolor crónico se produce incluso una sinergia analgésica del componente ORL1 y del componente μ , es decir, de las aportaciones correspondientes, que proporciona un efecto de los compuestos sobre el receptor individual con la eficacia total. De este modo, con los compuestos que presentan una relación entre ORL1 y μ definida como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$ de 0,1 a 30 se logra una eficacia claramente mayor que permite reducir la dosis, en comparación con la dosis en caso de dolor agudo, para obtener un efecto satisfactorio. Preferentemente, la relación entre ORL1 y μ definida como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$ es de 0,1 a 20. Los compuestos según la invención también pueden consistir en metabolitos de una sustancia madre, pudiendo poseer los metabolitos, individualmente o como mezcla de metabolitos en combinación con la cantidad remanente de la sustancia madre, las propiedades según la invención.

Para la eficacia de estos compuestos es importante que la afinidad de los compuestos o la afinidad de los metabolitos por el receptor opioide- μ sea de al menos 100 nM (valor K_i humano). Este valor entra dentro del campo de los opioides- μ eficaces en la aplicación clínica, como hidrocodona (μ -OR humano K_i 76 nM), cetobemidona (μ -OR humano K_i 22 nM) y meptazinol (K_i 150 nM μ -OR humano). Preferiblemente, la afinidad de los compuestos por el receptor opioide- μ es de al menos 50 nM.

Las propiedades sorprendentes arriba mencionadas de los compuestos con las propiedades según la invención se documentan en numerosos experimentos con animales. Los compuestos presentan un ancho de banda en porciones de $ORL1/\mu$ y documentan la posición de excepción de los agonistas de $ORL1/\mu$ mixtos en el campo según la invención. Para los análisis comparativos se han elegido medicamentos utilizados en la actualidad para el tratamiento del dolor fuerte. Las sustancias de referencia B1-B6 son los opioides- μ fentanilo, sufentanilo, morfina, oxycodona, buprenorfina e

50

hidromorfona, todos ellos pertenecientes al grupo de opioides de grado 3 según el esquema de grados de la OMS para el tratamiento del dolor. Estos medicamentos representan actualmente el "patrón oro" para la terapia del dolor fuerte.

El receptor de ORL-1 es homólogo a los receptores opioides μ , κ y δ , y la secuencia de aminoácidos del ligando endógeno, del péptido de nociceptina, presenta una gran similitud con las de los péptidos de opioides conocidos. La activación del receptor inducida por nociceptina conduce a una inhibición de la adenilato-ciclasa, una inhibición de los canales de calcio dependientes del potencial y una activación de los canales de potasio a través del acoplamiento con proteínas $G_{i/o}$ (Meunier y col., Nature 377, 1995, pp. 532-535; Ronzoni y col., Exp Opin Ther Patents 2001, 11, 525-546).

Después de una administración intercerebroventricular, el péptido nociceptina muestra una actividad pronociceptiva e hiperalgésica en diferentes modelos animales (Reinscheid y col., Science 270, 1995, pp. 792-794). Estos resultados se pueden explicar como una inhibición de la analgesia inducida por estrés (Mogil y col., Neuroscience 75, 1996, pp. 333-337).

Por otra parte, en diferentes modelos animales también se ha podido demostrar un efecto antinociceptivo de la nociceptina después de la administración intratecal (Abdulla y Smith, J. Neurosci., 18, 1998, pp. 9685-9694). Por consiguiente, la nociceptina tiene tanto propiedades antinociceptivas como propiedades pronociceptivas, dependiendo del lugar de acción y del estado fisiológico del organismo.

También es sabido que el ligando de ORL-1 endógeno nociceptina tiene efectos en el dolor neuropático. Además se ha podido demostrar que la nociceptina y la morfina muestran un efecto sinérgico en caso de dolor neuropático (Courteix y col., Pain 2004, 110, 236-245). Sin embargo, la nociceptina sola después de una administración sistémica no es eficaz en caso de dolor agudo (medido en el ensayo *Tail-flick*). Por consiguiente, los agonistas de ORL1 puros posiblemente sean adecuados para el tratamiento del dolor neuropático. Sin embargo, de acuerdo con los resultados experimentales con animales, si el dolor a tratar aparece en forma mixta o si, en caso de dolor neuropático, aparece el típico dolor espontáneo, los agonistas de ORL-1 puros no son lo suficientemente eficaces.

La literatura ya ha dado a conocer agonistas de ORL1/ μ mixtos, por ejemplo en los documentos EP 0997464 o WO 1999059997. Sin embargo, estos documentos sólo dan a conocer estructuras que se describen como agonistas de ORL1/ μ mixtos sin indicar datos biológicos concretos y no describen que los compuestos en el intervalo de afinidad según la invención presentan ventajas. El documento WO 2001039775 da a conocer agonistas de ORL1/ μ mixtos y un intervalo general, no especificado más en detalle, donde los compuestos pueden tener una afinidad por ORL1 y μ , pero sin demostrar ventaja alguna para dichos compuestos.

Intensificación del efecto en caso de dolor crónico en comparación con los opioides- μ puros

a) Dolor neuropático

A diferencia de los agonistas μ clásicos, en el caso de los agonistas ORL1/ μ mixtos en el intervalo entre 0,1 y 30, preferentemente hasta 20, se puede observar sorprendentemente un claro aumento de la eficacia analgésica en modelos de dolor neuropático. En experimentos de antagonización se ha demostrado que el componente ORL1 en los agonistas de ORL1/ μ mixtos contribuye directamente al efecto analgésico (Figura 3). La comparación directa de una sustancia con una relación ORL1/ μ igual a 0,5 (compuesto A4) y morfina en animales *naïve* y neuropáticos muestra que la eficacia de la morfina disminuye después del desarrollo de la neuropatía (lo que corresponde a la situación clínica), mientras que en el caso de los agonistas mixtos tiende a aumentar (Figuras 5, 5a, 6, 6a).

La comparación de la eficacia analgésica en el modelo de dolor agudo (*Tail-flick*, rata/ratón) y en los modelos de dolor neuropático de Chung en la rata y de Bennett en rata/ratón demuestra la posición de excepción de los compuestos con las propiedades según la invención (véanse las Figuras 1 y 2). A diferencia de los opioides- μ puros, cuya potencia analgésica en el modelo de dolor neuropático es menor que en el modelo de dolor agudo (hasta 5 veces menor), la potencia analgésica de los agonistas ORL1/ μ mixtos es de 2 a 10 veces mayor en el modelo de dolor neuropático que en el modelo de dolor agudo. Por ejemplo, el opioide- μ oxycodona utilizado clínicamente es de tres a cinco veces menos potente en el caso del dolor neuropático que en el caso del dolor agudo (dependiendo del modelo animal); en cambio, un agonista mixto con una relación ORL1/ μ igual a 0,5 (compuesto A4) es aproximadamente diez veces más potente en caso de dolor neuropático que en caso de dolor agudo.

El límite superior del intervalo en el que se produce este efecto lo establece el compuesto B8, que presenta una relación ORL1/ μ igual a 0,03 y ya no es más eficaz en el modelo de neuropatía que en el modelo de dolor agudo. En cambio, el ejemplo A1 (relación ORL1/ μ igual a 0,1) sigue siendo diez veces más eficaz.

El compuesto A11 con una relación ORL1/ μ igual a 20, administrado vía intratecal, presenta una intensificación aún mayor de su efecto en caso de dolor neuropático. El compuesto sigue siendo eficaz después de su administración sistémica en caso de dolor agudo (*Tail-flick* ratón i.v. ED_{50} = 0,42 mg/kg). El compuesto B9 con una relación ORL1/ μ igual a 140:1, administrado vía intratecal, también presenta una gran intensificación del efecto en caso de dolor neuropático. Sin embargo, ya no es eficaz después de su administración sistémica en caso de dolor agudo, porque la cantidad de componente μ es demasiado pequeña. El ligando de ORL-1 endógeno nociceptina no tiene ningún efecto en el modelo de dolor agudo (*Tail-flick* i.v.). Debido a las propiedades antiopioides del componente ORL1, los compuestos que tienen un componente ORL1 claramente mejor que 30:1 en comparación con el componente μ

5 presentan, en caso de dolor agudo, un efecto demasiado malo como para que la intensidad del mismo sea comparable a la de un opioide de grado 3. Este contexto se puede representar mediante la antagonización del componente ORL1. Los resultados muestran que los compuestos con las propiedades según la invención constituyen un subgrupo definido de agonistas de μ /ORL1 mixtos que poseen las extraordinarias propiedades arriba descritas. Por consiguiente, el límite inferior del intervalo según la invención es de aproximadamente 30, preferentemente 20.

En experimentos de antagonización en el modelo de Chung se ha demostrado que la eficacia analgésica de los agonistas de ORL1/ μ mixtos se basa en los dos componentes. Después de la administración de agonistas de ORL1/ μ mixtos se puede demostrar una supresión parcial del efecto analgésico tanto con un antagonista de μ como con un antagonista de ORL1 (Figuras 3 y 4).

10 Esto confirma que tanto el componente opioide- μ como el componente ORL1 contribuyen al efecto en caso de dolor neuropático crónico.

Los experimentos de antagonización demuestran claramente que las propiedades según la invención se han de atribuir directamente al efecto agonista de ORL1 y agonista μ de los compuestos.

15 Para excluir una posible influencia de la "calidad del dolor" (*Tail-flick*, estímulo nociceptivo vs. Chung, alodinia táctil) en la comparación de la diferencia de eficacia en caso de dolor agudo y en caso de dolor neuropático, se ha ensayado el compuesto A4 y la morfina comparativamente en animales de Chung y en animales con operación falsa. Como modelo de dolor se ha utilizado en todos los casos *Tail-flick*. La comparación directa demuestra que la morfina presenta un efecto muy bueno en el animal con operación falsa (lo que corresponde a la situación en caso de dolor agudo), pero que después de desarrollarse la neuropatía en el animal operado la eficacia de la morfina es comparativamente mucho menor (Figura 7). Esto corresponde a la situación clínica y representa uno de los problemas de los opioides- μ en la clínica. En cambio, el compuesto A4 muestra un efecto claro en el animal con operación falsa, que incluso aumenta después de desarrollarse la neuropatía (Figura 8). Esto demuestra la clara ventaja de los agonistas de ORL1/ μ mixtos en comparación con los opioides- μ puros en el tratamiento del dolor neuropático.

25 Por ello, los compuestos según la invención con una relación ORL1/ μ definida como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$ de 0,1 a 30, preferentemente de 0,1 a 20, con un valor K_i en el receptor de opioide μ inferior a 100 nM, se pueden utilizar para el tratamiento del dolor neuropático.

Separación del efecto antinociceptivo y del efecto antialodínico en animales neuropáticos

30 Los agonistas de ORL1/ μ mixtos en el intervalo según la invención presentan otra ventaja debida a la separación del efecto antinociceptivo y antialodínico. En el caso de la denominada alodinia, un estímulo que con seguridad no sería doloroso en una región no afectada (por ejemplo contacto, calor, frío) provoca dolor. La alodinia mecánica es típica en casos de neuralgia postzoster, la alodinia al frío es frecuente en caso de lesiones nerviosas postraumáticas y en algunas polineuropatías. En particular, la alodinia mecánica aparece típicamente en caso de neuropatía diabética (Calcutt and Chaplan, Br. J. Pharmacol. 1997, 122, 1478-1482).

35 En determinados grupos de pacientes de dolor crónico resulta ventajoso luchar contra la alodinia y la hiperalgesia, pero mantener en gran medida intacta la sensibilidad general al dolor. Estos pacientes, a los que en la vida cotidiana les resulta útil el mecanismo protector del dolor, requieren por ello una medicación que sólo luche específicamente contra la alodinia y la hiperalgesia, dejando lo más intacta posible la sensibilidad al dolor en general. Esto es aplicable por ejemplo a la neuralgia postzoster, en la que típicamente se sufren dolores por estímulos que normalmente no son dolorosos en absoluto, por ejemplo por ligeros contactos o por la ropa.

40 En el modelo de Chung, mediante el ensayo comparativo de la reacción al dolor en la pata ipsilateral y en la pata contralateral (con respecto al lado en el que se ha realizado la ligadura del nervio espinal) se puede diferenciar entre efecto antinociceptivo (contralateral) y efecto antialodínico (ipsilateral).

45 En el caso del agonista μ morfina se ha podido observar un efecto puramente antialodínico después de la administración de 1 mg/kg i.v. La eficacia máxima es del 29% MPE (máximo efecto posible), lo que corresponde a un efecto reconocible pero débil. Con la siguiente dosis de ensayo más alta (2,15 mg/kg i.v.) aparece ya un claro efecto antinociceptivo (Figuras 5, 5a). Por consiguiente, aquí no se puede lograr una separación evidente entre un efecto antialodínico claro y un efecto antinociceptivo en el caso de la morfina.

50 En cambio, el efecto puramente antialodínico máximo del compuesto A4 es del 56% MPE. Éste se logra con una dosis de ensayo de 1 μ g/kg i.v. y corresponde a una buena eficacia (Figuras 6, 6a). Esto demuestra otra ventaja de los agonistas de ORL1/ μ mixtos en comparación con los opioides- μ puros.

55 Por ello, también es preferible utilizar los compuestos con una relación ORL1/ μ de 0,1 a 30, preferentemente de 1:10 a 20:1, con un valor K_i en el receptor de opioides μ inferior a 100 nM, para el tratamiento de la alodinia, la hiperalgesia y el dolor espontáneo, preferentemente a una dosis con la que se mantenga en gran medida la sensibilidad general al dolor. La conservación de la sensibilidad general al dolor en el humano se puede comprobar en el modelo *cold pressor* (Enggaard y col., Pain 2001, 92, 277-282).

Además es preferible utilizar los compuestos con una relación ORL1/ μ de 0,1 a 30, preferentemente de 0,1 a 20, con un valor K_i en el receptor opioide μ inferior a 100 nM, para el tratamiento del dolor en caso de neuralgias postzoster.

Con el fin de investigar más detalladamente las múltiples formas de dolor neuropático, el compuesto A4 se ha analizado en un modelo para investigar el dolor polineuropático inducido por agentes citostáticos. El dolor polineuropático inducido por agentes citostáticos constituye un subgrupo del dolor neuropático muy relevante desde el punto de vista clínico. La polineuropatía se provocó mediante la administración del agente citostático vincristina. Por consiguiente, en la rata se produjo un cuadro clínico que representa la situación clínica después de una quimioterapia con vincristina. En este caso se empleó morfina como sustancia de comparación.

El compuesto A4 mostró una eficacia significativa a partir de una dosis de 1 μ g/kg, es decir, a partir de una dosis que entra dentro del campo de la ED_{50} del dolor crónico. Sin embargo, con la dosis más baja, igual a 0,464 μ g/kg, no se observaba todavía ningún efecto significativo (Figura 24). En el caso de la morfina se observa una buena eficacia a partir de una dosis de 2,15 mg/kg (ED_{50} Chung rata 3,7 mg/kg).

También se ha analizado la eficacia contra el dolor polineuropático inducido por diabetes. Esta forma de dolor se ha analizado en un modelo de rata en el que la polineuropatía diabética se indujo mediante la administración de estreptozotocina. La dosis más baja ensayada del compuesto A4, igual a 0,316 μ g/kg i.v., ya mostraba una inhibición significativa de la hiperalgesia mecánica inducida por diabetes en la rata, por consiguiente a una dosis más baja que en el caso del dolor polineuropático inducido por agentes citostáticos, donde con una dosis de 0,464 μ g/kg todavía no se podía observar ningún efecto significativo.

El compuesto A4 no tuvo ningún efecto en el grupo de control dentro de este intervalo de dosis bajas. Esto significa que, en el dolor polineuropático inducido por diabetes,

- 1) sorprendentemente la eficacia del compuesto A4 también es mejor que en otras forma de dolor neuropático, y
- 2) el efecto antihiperalgésico del compuesto A4 se produce ya dentro de un intervalo de dosis en el que todavía no aparece ningún efecto antinociceptivo (Figura 26) y, en consecuencia, el dolor polineuropático se puede aliviar sin influir negativamente en la sensibilidad al dolor agudo.

En cambio, en el caso de la morfina no se observa ningún efecto antihiperalgésico hasta un intervalo de dosis donde también se produce un efecto antinociceptivo en el grupo de control (Figura 27). Dado que actualmente la terapia estándar para el dolor polineuropático inducido por diabetes no consiste en la administración de un agonista μ como la morfina, sino que dicha terapia estándar consiste, entre otras, en la administración de pregabalina, se ha analizado la pregabalina como comparación adicional en el mismo modelo. También en este caso se ha comprobado que no se observa ningún efecto antihiperalgésico hasta un intervalo de dosis donde también se produce un efecto antinociceptivo en el grupo de control (Figura 28). Esto subraya la extraordinaria eficacia de los compuestos con las propiedades según la invención en el dolor polineuropático inducido por diabetes.

Por ello, los compuestos con una relación ORL1/ μ de 0,1 a 30, preferentemente de 0,1 a 20, con un valor K_i en el receptor de opioides μ inferior a 100 nM, se utilizan de forma especialmente preferente para el tratamiento del dolor polineuropático diabético.

b) Dolor inflamatorio

En dos modelos *in vivo* (derivación *Single-Motor-Unit* en ratas espinalizadas e hiperalgesia inducida por CFA**) se ha podido demostrar que la eficacia de los agonistas de ORL1/ μ mixtos aumenta después de una inflamación crónica.

Derivaciones Single-Motor-Unit en ratas espinalizadas. Comparación de animales naïve y animales con inflamación inducida por carragenina.

En la rata se observa que el efecto antinociceptivo del compuesto A4 (relación ORL1/ μ 1:2, Figuras 9 y 10) y el compuesto A11 (relación ORL1/ μ 20:1) ha aumentado claramente 24 horas después de la inducción de inflamación en comparación con el valor antes de la inflamación. En cambio, el efecto antinociceptivo del agonista μ morfina tiende a ser más débil después de la inflamación (Figuras 11 y 11a). Esto demuestra que la eficacia de los agonistas de ORL1/ μ mixtos aumenta después de una inflamación crónica, mientras que la de los agonistas μ puros no lo hace.

Hiperalgnesia inducida por CFA

En un modelo de dolor inflamatorio crónico se indujo una inflamación en la pata trasera mediante inyección de CFA. Una hora, 3 horas, 24 horas y 4 días después de la inducción de la inflamación se determinaron la hiperalgesia táctil y la nocicepción. Mientras que la morfina mostró a lo largo de todo el período de análisis un efecto antihiperalgésico ligeramente decreciente y un efecto antinociceptivo invariable, a partir de las 24 horas se observó un aumento del efecto antihiperalgésico y el efecto antinociceptivo del compuesto A4. El efecto es estable durante al menos 4 días (Figuras 12 y 12a). Esto demuestra que, análogamente a la situación en el caso del dolor neuropático, los agonistas de ORL1/ μ mixtos se caracterizan por una clara intensificación del efecto en el dolor inflamatorio en comparación con la analgesia del dolor agudo.

Dolor inflamatorio visceral

El análisis comparativo del compuesto A4 y fentanilo en un modelo de alodinia transmitida e hiperalgesia transmitida en ratones después de inflamación visceral no neurógena inducida por esencia de mostaza demostró para los dos parámetros de dolor una eficacia considerablemente mayor del agonista de ORL1/ μ mixto en comparación con el opioide μ puro. La eficacia analgésica del compuesto A4 con respecto a los dos parámetros de dolor ensayados es aproximadamente de 6 a 7 veces mayor que en el caso del dolor agudo. En cambio, la eficacia analgésica del fentanilo en el caso del dolor inflamatorio visceral es menor que en el caso del dolor agudo. Esto demuestra igualmente que, análogamente a la situación en el caso del dolor neuropático, los agonistas de ORL1/ μ mixtos se caracterizan por una clara intensificación del efecto analgésico en el dolor inflamatorio visceral en comparación con el dolor agudo. Por consiguiente, además de unos efectos secundarios reducidos en comparación con los de los opioides- μ puros, los compuestos también presentan una mayor eficacia en el dolor inflamatorio.

En consecuencia, los agonistas de ORL1/ μ mixtos con una relación ORL1: μ de 0,1 a 30, preferentemente de 0,1 a 20, con un valor K_i en el receptor de opioides μ inferior a 100 nM, se caracterizan por una alta eficacia en el caso del dolor inflamatorio. Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de compuestos con una relación ORL1: μ de 0,1 a 30, preferentemente de 0,1 a 20, con un valor K_i en el receptor de opioides μ inferior a 100 nM, para el tratamiento de pacientes de dolor inflamatorio. El dolor inflamatorio puede ser provocado por ejemplo por artritis reumatoide o pancreatitis.

Se ha comprobado que los agonistas de ORL1/ μ mixtos con una relación ORL1: μ de 0,1 a 30, preferentemente de 0,1 a 20, con un valor K_i en el receptor de opioides μ inferior a 100 nM, presentan una intensificación del efecto en el caso del dolor crónico en comparación con el dolor agudo. Por ello, en caso de dolor crónico es preferible utilizar los compuestos a una dosis inferior a la necesaria en caso de dolor agudo. Preferiblemente, en caso de dolor crónico se utilizan en una dosis que es al menos 2 veces más pequeña que la dosis empleada en caso de dolor agudo, de forma especialmente preferente al menos 5 veces más pequeña. La dosificación se puede determinar en los animales como ED_{50} en el ensayo *Tail-flick* y en los humanos en el modelo *cold pressor* (Enggaard y col., Pain 2001, 92, 277-282).

c) Dolor agudo

Los agonistas de ORL1/ μ mixtos con una relación ORL1: μ de 0,1 a 30, preferentemente de 0,1 a 20, muestran una eficacia plena en diferentes modelos de dolor agudo y en diferentes especies después de la administración i.v. Este efecto se ha comprobado tanto en la rata como en el ratón (*Tail-flick*, Figura 13).

Al comparar los agonistas ORL1/ μ mixtos con los agonistas μ puros, los agonistas ORL1/ μ mixtos muestran una eficacia comparable y una mayor tolerabilidad. Estos resultados demuestran que los agonistas ORL1/ μ mixtos también presentan una excelente eficacia en caso de dolor agudo. La eficacia de los compuestos en el dolor agudo es comparable a la de los opioides de grado 3. Esto significa que se trata de compuestos que desarrollan su efecto analgésico a través de un mecanismo diferente al de los antagonistas μ puros, que hace siglos que dominan el segmento del tratamiento del dolor fuerte, pero que tienen la misma potencia. Además de su sorprendente intensificación del efecto en casos de dolor crónico en comparación con dolor agudo, los compuestos con el perfil de enlace según la invención también muestran una clara mejora del perfil de efectos secundarios en comparación con los agonistas μ puros.

d) Efectos secundarios**Hiperalgesia inducida por opioides**

La administración crónica de opioides conduce a hiperalgesia en pacientes de dolor (véase Chu y col. 2006, J. Pain 7:43-48). Un fenómeno similar se produce también después de una administración aguda en situación de abstinencia (Angst y col. 2003, Pain 106:49-57). En el modelo animal, la administración aguda de opioides- μ puros induce una hiperalgesia transitoria, que se puede detectar por ejemplo como fase "pronociceptiva" transitoria en el modelo *Soft Tail-flick*. Esta hiperalgesia inducida por opioides se puede demostrar con ayuda de un modelo *Tail-flick* modificado con una menor intensidad de estímulo (25% intensidad de rayo focal) para los opioides- μ puros (fentanilo y morfina). En cambio, después de la administración aguda de los agonistas ORL1/ μ mixtos (A4 y A7) no se observa ninguna hiperalgesia transitoria (Figuras 14-14c).

Esto demuestra que la administración crónica de un agonista ORL1/ μ mixto no induce hiperalgesia o induce una hiperalgesia reducida en comparación con los opioides- μ puros. Por consiguiente, en los agonistas de ORL1/ μ mixtos se reduce uno de los efectos secundarios típicos de los opioides- μ .

Así, los compuestos con una relación ORL1/ μ de 0,1 a 30, preferentemente de 0,1 a 20, con un valor K_i en el receptor de opioides μ inferior a 100 nM, se utilizan preferiblemente para reducir la hiperalgesia inducida por opioides en el tratamiento del dolor.

De forma especialmente preferente, los compuestos con una relación ORL1/ μ de 0,1 a 30, preferentemente de 0,1 a 20, con un valor K_i en el receptor de opioides μ inferior a 100 nM, se utilizan para el tratamiento de pacientes que presentan un riesgo elevado de desarrollar hiperalgesia. A este grupo pertenecen por ejemplo pacientes que ya sufren una

hiperalgesia y se han de someter a una operación, por ejemplo pacientes aquejados de colon irritable (hiperalgesia visceral), pacientes con dolores tumorales y pacientes con dolores musculoesqueléticos, o pacientes a quienes se ha administrado de forma peroperatoria vía intratecal un opioide potente, como fentanilo (por ejemplo pacientes de cesárea). Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de los compuestos con una relación $ORL1/\mu$ de 0,1 a 30, preferentemente de 0,1 a 20, con un valor K_i en el receptor de opioides μ inferior a 100 nM, como calmantes para pacientes con un riesgo elevado de desarrollar hiperalgesia.

Abstinencia

En el ensayo de saltos por abstinencia inducidos por naloxona en el ratón se ha podido demostrar que los compuestos con un componente ORL-1 que es menos de 10 veces más débil que el componente μ inhiben los saltos por abstinencia. En cambio, los compuestos con un componente ORL1 más débil provocan saltos por abstinencia. En el ensayo de "saltos por abstinencia", unos ratones se tratan varias veces con la sustancia de ensayo durante un período determinado. En caso de un opioide- μ , en dicho período se produce una dependencia física. Al final del tratamiento, el efecto del opioide se suprime súbitamente mediante la administración de naloxona, un antagonista de μ . Por el desarrollo de dependencia física, los ratones muestran síntomas de abstinencia característicos, que se manifiestan en forma de movimientos a saltos (Saelens JK, Arch Int Pharmacodyn 190. 213-218, 1971).

Gracias al componente activo de ORL1, los compuestos con las propiedades según la invención tienen propiedades adicionales que no poseen los opioides- μ puros y que conducen a una mejora de la terapia. En el ensayo de saltos por abstinencia en el ratón se ha demostrado que en los animales tratados con agonistas de ORL1/ μ combinados, como A9, A6, A4 o A7, la naloxona no provoca ningún comportamiento de abstinencia o sólo lo provoca de forma mínima (véanse las Figuras 15c-e). En cambio, el compuesto A1 muestra, en el ensayo de saltos por abstinencia, una clara sintomatología de abstinencia (Figura 15b). Sin embargo, en el ensayo de abstinencia espontánea en la rata, en el que el peso de la rata se documenta a lo largo de varios días después de la interrupción de la administración de la sustancia de ensayo, todavía se puede observar una diferencia clara entre la morfina y el compuesto A1 (ORL1: μ 0,1) (Figura 16). Mientras que el peso de las ratas después de interrumpir la administración de morfina disminuye casi en un 10%, después de interrumpir la administración del compuesto A9 sólo disminuye en un 3%. La relación ORL1/ μ de 0,1 constituye también en este caso un límite hasta el cual se puede observar el efecto ventajoso de los compuestos con las propiedades según la invención. Gracias a estas propiedades, los compuestos con una relación ORL1/ μ de 0,1 a 30, preferentemente de 0,1 a 20, con un valor K_i en el receptor de opioides μ inferior a 100 nM, son especialmente adecuados en grupos de pacientes que presentan un riesgo elevado de dependencia física. Este grupo puede incluir, por ejemplo, pacientes que ya han tenido experiencia con los opioides- μ .

Sin embargo, para inhibir la dependencia física es preferible elevar algo la proporción del componente ORL1, aunque la dependencia física se reduce ya a partir de una relación ORL1: μ de 0,1. Preferentemente, la relación ORL1/ μ de un compuesto para el tratamiento del dolor y la inhibición simultánea de síntomas de abstinencia es de al menos 0,25, de forma especialmente preferente de al menos 0,5. Los compuestos con esta proporción elevada de componente ORL1 se utilizan preferentemente en grupos de pacientes que presentan un riesgo especial de dependencia física.

Los compuestos que presentan una afinidad de al menos 100 nM por el receptor opioide- μ y por el receptor ORL1 y que, a causa del componente ORL1, inducen una sintomatología de abstinencia menor que en el caso de un opioide- μ en el mismo intervalo de afinidad, son adecuados para el tratamiento del dolor. Este efecto se puede demostrar mediante los modelos de saltos por abstinencia y de abstinencia espontánea descritos en los ejemplos.

Reducción de la dependencia psíquica/adicción

Los agonistas de ORL1/ μ mixtos inducen el acondicionamiento al lugar en ratas (de forma parecida a los agonistas μ puros). Mientras que la dosis umbral para la inducción de una preferencia por un lugar en el caso de los opioides- μ puros (en los ejemplos B1, B3-B6) está claramente por debajo de la dosis de eficacia analgésica semimáxima, en el caso de los agonistas ORL1/ μ mixtos (en los ejemplos A4, A7 y A6) es aproximadamente igual o superior a la dosis de eficacia analgésica semimáxima (Figura 21). Esto significa que los agonistas de ORL1/ μ mixtos presentan un potencial de adicción reducido en comparación con el de los opioides- μ .

A pesar del potencial de dependencia física y psíquica de los opioides- μ , éstos se utilizan desde hace mucho tiempo con éxito en la clínica y la mayoría de los pacientes dejan de tomar el medicamento una vez finalizada la terapia. Sin embargo, determinados grupos de pacientes son propensos a un comportamiento adictivo. Por ello es preferible utilizar los compuestos con las propiedades según la invención para la terapia del dolor en caso de pacientes con un potencial de adicción elevado.

A estos grupos de pacientes pertenecen por ejemplo personas con enfermedades psíquicas, en particular personas depresivas o personas aquejadas de trastornos de ansiedad (Paton y col., Journal of Genetic Psychology 1977, 131, 267-289). Por ello, los compuestos con las propiedades según la invención se utilizan preferentemente en caso de pacientes que presentan una enfermedad psíquica, con el fin de reducir el riesgo de dependencia psíquica en el curso de la terapia del dolor. De forma especialmente preferente, los compuestos con las propiedades según la invención se utilizan para la terapia del dolor en caso de pacientes aquejados de depresiones o trastornos de la ansiedad.

- Los compuestos que presentan una afinidad de al menos 100 nM por el receptor opioide- μ y por el receptor ORL1 y que, a causa del componente ORL1, provocan una menor dependencia psíquica que los opioides- μ en el mismo intervalo de afinidad, se pueden utilizar para el tratamiento del dolor. Este efecto se puede demostrar por ejemplo mediante experimentos de antagonización, pero también mediante análisis de preferencia de un lugar tal como se describe en los ejemplos.

Depresión respiratoria

La depresión respiratoria inducida por μ se reduce claramente en el caso de los agonistas ORL1/ μ mixtos. Se mide el efecto de depresión respiratoria aguda como el aumento de la pCO_2 de la sangre arterial de la rata a una dosis con pleno efecto analgésico y también a una dosis analgésica umbral.

- En el caso de los opioides- μ puros, como se muestra en B1 (fentanilo, Figura 17) y B4 (oxycodona, Figura 17a), en el momento del efecto analgésico máximo se produce un claro aumento de la pCO_2 arterial debido a la depresión respiratoria inducida por μ . En caso de una dosis con una eficacia del 90 - 100%, el valor de la pCO_2 aumenta más de un 50%.

- En cambio, en el caso de los agonistas ORL1/ μ mixtos como A4, A5, A6 y A9, el valor de la pCO_2 sólo aumenta ligeramente (Figuras 17b-e). Incluso en caso de una dosis muy alta, que tiene un efecto analgésico máximo durante varias horas, la pCO_2 arterial sólo aumenta aproximadamente un 20 - 30%.

Mediante ensayos de antagonización se ha demostrado que

- 1) la depresión respiratoria se intensifica claramente (aproximadamente un 70%) después de antagonización del componente ORL1 en el ejemplo de A4 con B11, y
- 2) la depresión respiratoria se inhibe por completo mediante una antagonización de μ subsiguiente con naloxona (Figura 18).

- Esto demuestra que la reducción de la depresión respiratoria en el caso de los agonistas ORL1/ μ mixtos con las propiedades según la invención se ha de atribuir al componente ORL1. La depresión respiratoria está provocada íntegramente por el componente μ . Los experimentos de antagonización demuestran que la reducción de la depresión respiratoria se debe al componente ORL1.

Dado que, en particular en el caso de la anestesia, la depresión respiratoria provocada por los opioides- μ puede conducir a complicaciones de graves consecuencias, los compuestos con las propiedades según la invención se pueden utilizar para la anestesia o junto con la anestesia. Preferentemente, el compuesto tiene un semiperíodo de intercambio inferior a una hora, de forma totalmente preferente inferior a 30 minutos.

- En este contexto, por semiperíodo de intercambio se entiende el tiempo en el que se ha metabolizado y/o separado la mitad de la cantidad administrada del compuesto con las propiedades según la invención.

- Después de una operación también se incrementa el riesgo de depresión respiratoria. Con la utilización de los compuestos con una relación ORL1/ μ de 0,1 a 30, preferentemente de 0,1 a 20, con un valor K_i en el receptor de opioides- μ inferior a 100 nM, en el post-operatorio se pueden emplear dosis más altas y, en consecuencia, en caso necesario se puede lograr una analgesia más fuerte que con agonistas- μ puros. Por ello es preferible utilizar los compuestos con las propiedades según la invención para el tratamiento del dolor post-operatorio.

- Dado que el riesgo de depresión respiratoria en personas de más de 60 años es claramente mayor que en personas más jóvenes, como demuestran los estudios (Cepeda y col., Clinical Pharmacology & Therapeutics 2003, 74, 102-112), los compuestos con una relación ORL1/ μ de 0,1 a 30, preferentemente de 0,1 a 20, con un valor K_i en el receptor opioide- μ inferior a 100 nM, se utilizan preferiblemente para el tratamiento del dolor en pacientes de más de 60 años. Por ello es particularmente preferente utilizar los compuestos con las propiedades según la invención para la anestesia, junto con la anestesia o en el post-operatorio en pacientes de más de 60 años. Los compuestos también se utilizan de forma especialmente preferente para el tratamiento de dolores neuropáticos en pacientes de más de 60 años.

- Como muestran los ejemplos, la reducción de la depresión respiratoria en base al componente ORL1 se puede documentar mediante experimentos de antagonización. Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de compuestos que presentan una afinidad de al menos 100 nM por el receptor opioide- μ y por el receptor ORL1 y que, a causa del componente ORL1, provocan una menor depresión respiratoria que un opioide- μ en el mismo intervalo de afinidad, para el tratamiento del dolor junto con la anestesia o en el post-operatorio.

Mayores márgenes de seguridad en el caso de los agonistas de ORL1/ μ mixtos

- Gracias a la reducción de la depresión respiratoria inducida por μ -OR, por un lado, y a la eficacia elevada en caso de dolor neuropático, por otro, los agonistas de ORL1/ μ mixtos se caracterizan por unos márgenes de seguridad claramente mayores que los de los opioides- μ puros. La dosis umbral (ED_{10}) para un aumento de la pCO_2 arterial en el caso de los agonistas de ORL1/ μ mixtos con las propiedades según la invención, mostrada en los ejemplos A1, A5, A7, A6 y A4, es aproximadamente de 3 a 20 veces mayor que la dosis con eficacia semimáxima (ED_{50}) en el dolor

neuropático (Figura 20). Esto significa que, en particular en los casos de dolor crónico, debido a la mayor eficacia de los compuestos con las propiedades según la invención por un lado y el componente antiopioide por otro, el margen con respecto a los posibles efectos secundarios de los opioides es tan grande que los efectos secundarios típicos de μ se presentan relativamente reducidos, manteniéndose la eficacia dentro del intervalo terapéutico.

- 5 Gracias al mayor margen entre el efecto y el efecto secundario de los compuestos con las propiedades según la invención, los compuestos son especialmente adecuados para el tratamiento del dolor en caso de pacientes con cuidados paliativos. Debido a su estado multimórbido, los pacientes con cuidados paliativos están especialmente afectados por los efectos secundarios típicos de los opioides. Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de compuestos con una relación ORL1/ μ de 0,1 a 30, preferentemente de 0,1 a 20, con un valor K_i en el receptor opioide- μ inferior a 100 nM, para el tratamiento del dolor en pacientes con cuidados paliativos.

Por ello, los compuestos que presentan una afinidad por el receptor opioide- μ de al menos 100 nM (valor K_i humano) y una afinidad por el receptor ORL-1, siendo la relación entre las afinidades ORL1: μ (valores K_i) de 0,1 a 30, preferentemente de 1:10 a 20:1, en resumen presentan las siguientes ventajas principales frente a la terapia estándar con opioides- μ :

- 15 – una mayor eficacia en caso de dolor crónico, en particular en caso de dolor neuropático y dolor inflamatorio;
– una reducción clara de los efectos secundarios, como muestra el ejemplo de la depresión respiratoria, la abstinencia / dependencia y la hiperalgesia inducida por opioides, con una eficacia comparable en el dolor agudo.

- 20 Los compuestos que presentan una afinidad por el receptor opioide- μ de al menos 100 nM (valor K_i humano) y una afinidad por el receptor ORL-1, siendo la relación entre las afinidades ORL1: μ (valores K_i) de 0,1 a 30, preferentemente de 0,1 a 20, tienen las propiedades arriba mencionadas. Las ventajas observadas no se basan en propiedades que posean especialmente los compuestos analizados, sino que se trata de efectos resultantes del mecanismo de acción. Esto se ha podido documentar mediante experimentos de antagonización. En este contexto se ha demostrado que el componente ORL1 contribuye a la analgesia, pero inhibe los efectos secundarios típicos de μ . El componente ORL1 tiene un comportamiento sinérgico en el campo de la analgesia, pero opuesto en el campo de los efectos secundarios analizados. Para ello es decisiva la relación entre los dos componentes.

Los valores que definen el intervalo según la invención se refieren a datos *in vitro*; en los casos en los que se forman *in vivo* uno o más metabolitos activos, los metabolitos pueden influir en la actividad. Cuando se forman metabolitos, se puede diferenciar entre los siguientes casos:

a) Utilización de profármacos

- 30 Los compuestos que no presentan el perfil de enlace según la invención pueden producir metabolitos que presentan una afinidad por el receptor opioide- μ de al menos 100 nM (valor K_i humano) y una afinidad por el receptor ORL-1, siendo la relación entre las afinidades ORL1/ μ , definida como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$, de 0,1 a 30, preferentemente de 0,1 a 20, y por ello sí presentan las propiedades según la invención. Esto se puede comprobar determinando los valores K_i de los metabolitos. Por esta razón también se pueden utilizar compuestos que producen metabolitos y que presentan una
35 afinidad por el receptor opioide- μ de al menos 100 nM (valor K_i humano) y una afinidad por el receptor ORL-1, siendo la relación entre las afinidades ORL1/ μ , definida como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$, de 0,1 a 30, preferentemente de 0,1 a 20, pudiendo demostrarse la contribución a la eficacia y/o a la reducción de los efectos secundarios típicos de μ mediante experimentos de antagonización.

b) Producción de metabolitos que forman juntos o junto con la sustancia madre el perfil según la invención

- 40 Cuando por ejemplo un agonista μ selectivo se metaboliza en parte en un agonista de ORL1 selectivo y la mezcla resultante presenta las propiedades según la invención, es decir, la relación entre las afinidades ORL1/ μ , definida como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$, oscila entre 0,1 y 30 y el valor K_i en el receptor de opioides μ humano es de al menos 100 nM, dicha mezcla también se puede utilizar. Estas mezclas también se pueden producir a partir de compuestos que no presentan ninguna selectividad y, no obstante, están fuera del intervalo según la invención. Las propiedades según la invención se
45 pueden identificar por un lado determinando las constantes de unión de la mezcla formada *in vitro*, pudiendo determinarse las concentraciones mediante análisis HPLC-MS y, por otro lado, demostrando la aportación del componente ORL1 a la intensificación del efecto en caso de dolor crónico y/o a la reducción de los efectos secundarios típicos de μ mediante experimentos de antagonización con un antagonista de ORL1. Además, los compuestos tienen la propiedad de ser eficaces en caso de dolor agudo. También se pueden utilizar mezclas de sustancias metabólicas que
50 presenten las propiedades según la invención, correspondiendo las constantes de unión de la mezcla al intervalo según la invención y siendo demostrable la aportación a la eficacia y/o a la reducción de los efectos secundarios típicos de μ mediante experimentos de antagonización.

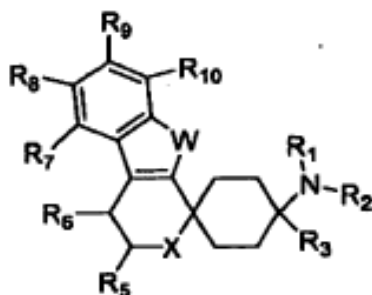
- Los efectos de los compuestos según la invención también se pueden lograr mediante la administración de dos o más sustancias diferentes. Esto se puede demostrar, por un lado, determinando las constantes de unión de la mezcla y, por
55 otro lado, demostrando la aportación del componente ORL1 a la intensificación del efecto en caso de dolor crónico y/o a la reducción de los efectos secundarios típicos de μ mediante experimentos de antagonización con un antagonista de ORL1. Además, los compuestos tienen la propiedad de ser eficaces en caso de dolor agudo.

Además de al menos un compuesto con las propiedades según la invención, los medicamentos según la invención contienen en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados, esto es también materiales vehículo, materiales de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes, y se pueden administrar como medicamentos líquidos en forma de soluciones para inyección, gotas o jugos, como medicamentos semisólidos en forma de granulados, pastillas, pellas, parches, cápsulas, apósitos o aerosoles. La selección de los adyuvantes, etc. y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir, por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o los ojos. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes; y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y pulverizadores. Los compuestos según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un apósito, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a utilizar por vía oral o percutánea pueden liberar los compuestos con las propiedades según la invención, o una combinación según la invención, de forma retardada. En principio también se pueden añadir a los medicamentos según la invención otros principios activos conocidos por los especialistas.

La cantidad de principio activo a administrar a los pacientes varía en función del peso del paciente, del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0,005 a 20 mg/kg, preferentemente de 0,05 a 5 mg/kg, de al menos un compuesto o una combinación con las propiedades según la invención.

Los compuestos A1 a A10, que presentan todos ellos las propiedades según la invención, entran dentro del grupo de los derivados de ciclohexano espirocíclicos. Estos compuestos tienen afinidad por el receptor opioide- μ y/o el receptor de ORL1. No obstante, un subgrupo de estos compuestos presenta las propiedades según la invención.

Los compuestos del grupo de los derivados de ciclohexano espirocíclicos de fórmula general I



donde

R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, H o CH_3 , no siendo R^1 y R^2 iguales a H al mismo tiempo;

R^3 representa fenilo, bencilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con F, Cl, OH, CN u OCH_3 ;

W representa NR^4 , O o S;

siendo R^4 H, alquilo(C_{1-5}), fenilo, fenilo unido a través de un grupo alquilo(C_{1-3}), COR^{12} , SO_2R^{12} ; donde

R^{12} significa H, alquilo(C_{1-7}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono- o polisustituido con OH, F o $\text{COOalquilo}(\text{C}_{1-4})$; cicloalquilo(C_{4-6}); arilo o heteroarilo, no sustituido o mono- o polisustituido con F, Cl, Br, CF_3 , OCH_3 , alquilo(C_{1-4}) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con F, Cl, CN, CF_3 , OCH_3 u OH; o fenilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-3}) saturado o insaturado, no sustituido o mono- o polisustituido con F, Cl, Br, CF_3 , OCH_3 , alquilo(C_{1-4}) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con F, Cl, CN, CF_3 , OCH_3 u OH; o cicloalquilo(C_{5-6}) unido a través de un alquilo(C_{1-3}) saturado o insaturado; OR^{13} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

R^5 representa H; COOR^{13} , CONR^{13} , OR^{13} , alquilo(C_{1-5}) saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o mono- o polisustituido con OH, F, CF_3 o CN;

R^6 representa H;

o R^5 y R^6 significan juntos $(\text{CH}_2)_n$, con $n = 2, 3, 4, 5$ o 6 , pudiendo también sustituirse algunos átomos de hidrógeno individuales por F, Cl, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , CN o alquilo(C_{1-5});

R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan, independientemente entre sí H, F, Cl, Br, NO_2 , CF_3 , OH, OCH_3 , CN, COOR^{13} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo(C_{1-5}), heteroarilo, no sustituido o mono- o polisustituido con bencilo, CH_3 , Cl, F, OCH_3 u OH;

siendo R^{13} igual a H o alquilo(C_{1-5}); significando R^{14} y R^{15} , independientemente entre sí, H o alquilo(C_{1-5});

X representa O, S, SO, SO_2 o NR^{17} ; donde R^{17} representa H, alquilo(C_{1-5}) saturado o insaturado, lineal o ramificado; COR^{12} o SO_2R^{12} ;

- 5 en forma de sus diastereoisómeros puros, sus racematos, sus enantiómeros puros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; como bases o en forma de sales, en particular de sales fisiológicamente tolerables o sales de ácidos o cationes fisiológicamente tolerables

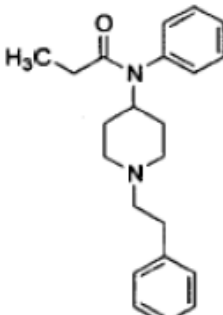
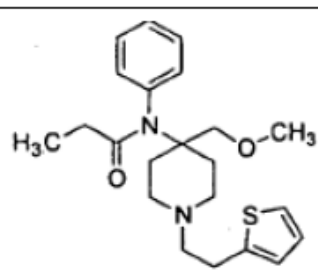
- 10 que presentan una afinidad por el receptor opioide- μ de al menos 100 nM (valor K_i humano) y afinidad por el receptor de ORL-1, siendo la relación entre las afinidades ORL1/ μ , definida como $1/[K_i(ORL1)/K_i(\mu)]$, de 0,1 a 30, también son adecuados para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor polineuropático diabético, el dolor post-operatorio o dolores en caso de neuralgias postzoster.

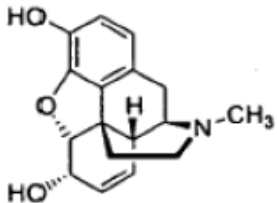
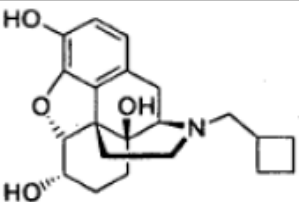
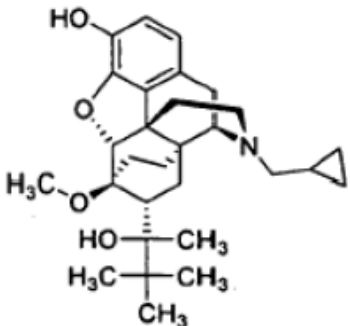
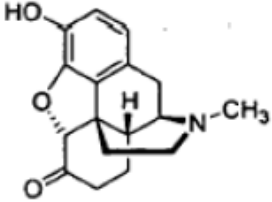
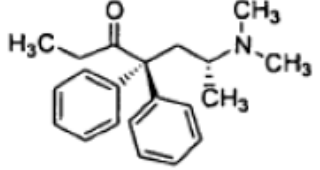
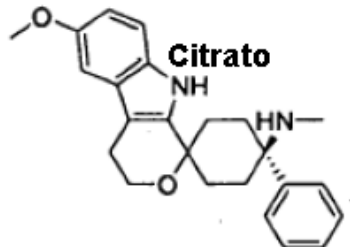
Ejemplos

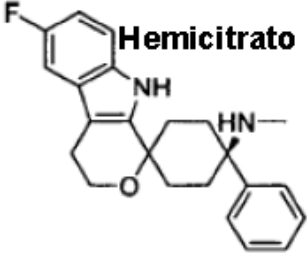
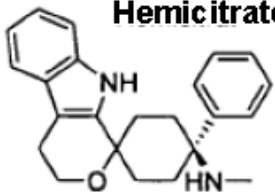
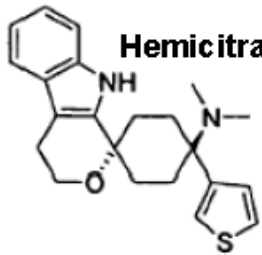
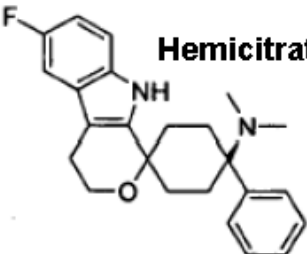
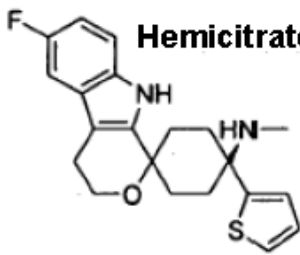
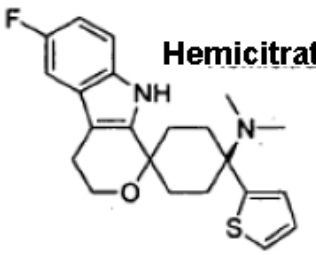
Abreviaturas utilizadas

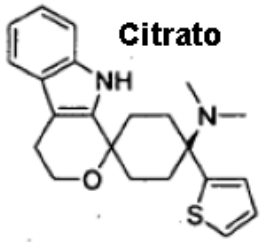
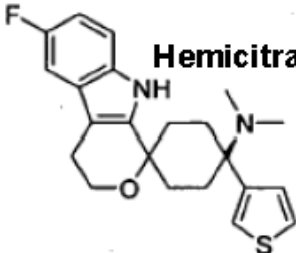
- AUC Área bajo la curva
- CFA Adyuvante Completo de Freund (Complete Freund's Adjuvant)
- 15 DBTC Dicloruro de dibutilestaño
- MPE Efecto máximo posible

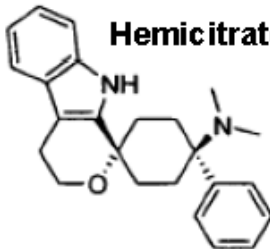
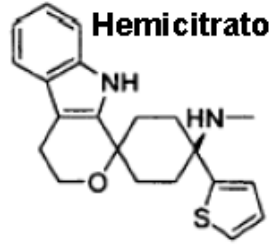
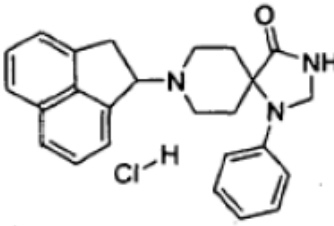
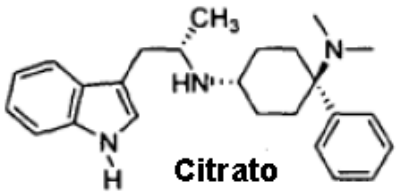
- 20 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos. En ellos se utilizan representantes típicos de agonistas μ , agonistas de μ /ORL1 mixtos, agonistas de ORL1 y un antagonista de ORL1. Como antagonista de μ se utiliza el compuesto naloxona, que ya se emplea clínicamente. Estos ejemplos de compuestos se someten a numerosos análisis que documentan la posición de excepción de los compuestos con las propiedades según la invención.

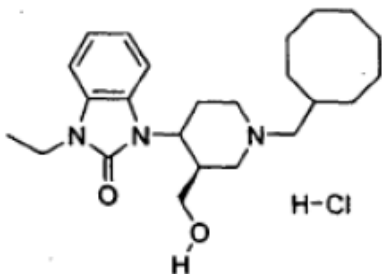
Nombre	Estructura	Fuente o procedimiento de preparación
B1 (fentanilo)		Obtenible comercialmente
B2 (sufentanilo)		Obtenible comercialmente

B3 (morfina)		Obtenible comercialmente
B4 (oxicodona)		Obtenible comercialmente
B5 (buprenorfina)		Obtenible comercialmente
B6 (hidromorfona)		Obtenible comercialmente
B7 (L-metadona)		Obtenible comercialmente
B8	 Citrato	Síntesis análoga a A1

A1		Ejemplo 49, EP1560835 hemicitrato de 1,1-(3-metilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropiran-[3,4-b]indol
A2		Ejemplo 28, EP1560835 hemicitrato de 1,1-(3-metilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol
A3		Ejemplo 8, WO200566183, hemicitrato de 1,1-[3-dimetilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol
A4		Ejemplo 24, EP1560853 hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol
A5		Ejemplo 15, WO200566183, citrato de 1,1-[3-metilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]-6-fluoroindol
A6		Ejemplo 10, WO200566183 hemicitrato de 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]-6-fluoroindol

A7	 Citrato	Ejemplo 7, WO200566183 citrato de 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol
A8	 Hemicitrato	Ejemplo 13, WO200566183 hemicitrato de 1,1-[3-dimetilamino-3-(3-tienil)-pentam etilen]-1,3,4,9-tetra- hidropiran[3,4-b]-6-fluoroindol

A9	 Hemicitrato	Ejemplo 3, EP1560835 hemicitrato de 1,1-[3-dimetilamino-3-fenil-pentam etilen]-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol
A10	 Hemicitrato	Ejemplo 14, WO200566183 citrato de 1,1-[3-metilamino-3-(2-tienil)pentam etilen]-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol
A11	 Citrato	EP 08856514
B9	 Citrato	Ejemplo 59, EP1392641 + separación de enantiómeros

B10 (nociceptina)	Péptido, ligando endógeno	Obtenible comercialmente
B11		Antagonista de ORL1 WO 9854 168

Medición de la unión a ORL1

Los derivados de ciclohexano de fórmula general I se han analizado en un ensayo de unión a receptor con ^3H -nociceptina/orfanina FQ con membranas de células ORL1 de CHO recombinantes. Este sistema de ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el método presentado por Ardati y col. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, pp. 816-824). La concentración de ^3H -nociceptina/orfanina FQ en estos ensayos era de 0,5 nM. Los ensayos de unión se llevaron a cabo en cada caso con 20 μg de proteína de membrana por cada 200 μl de carga en Hepes 50 mM, pH 7,4, MgCl_2 10 mM y EDTA 1 mM. La unión al receptor ORL1 se determinó utilizando en cada caso 1 mg de perlas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg), con una hora de incubación de la carga a TA y medición subsiguiente en un contador de escintilación Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica en la Tabla 1 en forma de valor K_i nanomolar o en % de inhibición con $c = 1 \mu\text{M}$.

Medición de la unión a μ

La afinidad de receptor por el receptor opiáceo- μ humano se determinó en una carga homogénea en placas de microtitulación. Para ello, se incubaron series de diluciones de las sustancias a ensayar en cada caso durante 90 minutos a temperatura ambiente con una preparación de membrana receptora (15-40 μg proteína por 250 μl de carga de incubación) de células K1 de CHO, que expresan el receptor opiáceo- μ humano (preparación de membrana receptora RB-HOM de la firma NEN, Zaventem, Bélgica), en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [^3H]-naloxona (NET719, firma NEN, Zaventem, Bélgica) y 1 mg de perlas WGA-SPA (Wheat germ agglutinin SPA Beads de la firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania), en un volumen total de 250 μl . Como tampón de incubación se utilizaron 50 mmol/l de Tris-HCl complementados con un 0,05% en peso de azida sódica y un 0,06% en peso de seroalbúmina bovina. Para determinar la unión no específica se añadieron además 25 $\mu\text{mol/l}$ de naloxona. Después de transcurrir noventa minutos de incubación, las placas de microtitulación se centrifugaron durante 20 minutos a 1.000 g y se midió la radiactividad en un β -counter (Microbeta-Trilux, firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determinó el desplazamiento porcentual del ligando radiactivo de su unión al receptor opiáceo- μ humano con una concentración de las sustancias de ensayo de 1 $\mu\text{mol/l}$, indicándose como inhibición porcentual (% de inhibición) de la unión específica. Partiendo del desplazamiento porcentual, mediante diferentes concentraciones de los compuestos a ensayar de fórmula general I se calcularon en parte las concentraciones de inhibición IC_{50} , que provocan un desplazamiento de un 50 por ciento del ligando radiactivo. Por conversión con la relación de Cheng-Prusoff se obtuvieron los valores K_i para las sustancias de ensayo.

La siguiente tabla muestra un resumen de los valores K_i de los compuestos de los ejemplos.

Sustancia	K _i (ORL1)	K _i (μ-OR)	Relación ORL1:μ ¹	Clasificación
B1 (fentanilo)	1600 nM	7,9 nM	---	Agonista μ
B2 (sufentanilo)	145 nM	0,8 nM	---	Agonista μ
B3 (morfina)	> 1 μM	9 nM	---	Agonista μ
B4 (oxicodona)	> 10 μM	130 nM	---	Agonista μ
B5 (buprenorfina)	36 nM	0,3 nM	---	Agonista opioide (comp. ORL1 débil)
B6 (hidromorfona)	> 10 μM	4 nM	---	Agonista μ
B7 (L-metadona)	> 1 μM	7 nM	---	Agonista μ
B8	70 nM	2,4 nM	0,03 (1:30)	Agonista μ, agonista débil ORL1
A1	14 nM	1,8 nM	0,1 (1:10)	Agonista ORL1/μ mixto
A2	1,7 nM	0,4 nM	0,25 (1:4)	Agonista ORL1/μ mixto
A3	0,3 nM	0,1 nM	0,3 (1:3)	Agonista ORL1/μ mixto
A4	2 nM	1 nM	0,5 (1:2)	Agonista ORL1/μ mixto
A5	2 nM	1 nM	0,5 (1:2)	Agonista ORL1/μ mixto
A6	1 nM	1 nM	1 (1:1)	Agonista ORL1/μ mixto
A7	9,4 nM	0,3 nM	1 (1:1)	Agonista ORL1/μ mixto
A8	0,5	1,3 nM	2 (2:1)	Agonista ORL1/μ mixto
A9	0,5 nM	1 nM	2 (2:1)	Agonista ORL1/μ mixto
A10	0,2 nM	0,5 nM	2 (2:1)	Agonista ORL1/μ mixto
A11	1 nM	23 nM	20 (20:1)	Agonista ORL1; comp. μ relativamente débil
B9	0,4 nM	55 nM	140 (140:1)	Agonista ORL1; comp. μ relativamente débil
B10 (nociceptina)	0,3 nM	-250 nM	800:1	Agonista ORL1; ligando endógeno
¹ Definición: 1/[K _{i(ORL1)} /K _{i(μ)}]				

Comparación de la eficacia analgésica (como ED₅₀, % MPE) en el modelo de dolor agudo (*Tail-flick*, rata/ratón) y en modelos de dolor neuropático (Chung, rata; Bennett, rata/ratón):

Prueba de analgesia en el ensayo Tail-flick (coletazo) en ratones

- 5 La eficacia analgésica del compuesto de ensayo se analizó en el ensayo de rayo focal (*Tail-flick*) en ratones de acuerdo con el método de D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74-79 (1941)). Para ello se utilizaron ratones NMRI con un peso entre 20 y 24 g. Los animales se introdujeron individualmente en jaulas de ensayo especiales y la base de la cola se sometió a un rayo de calor enfocado desde una lámpara eléctrica (tipo tail-flick 55/12/10.fl, Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se ajustó de modo que el tiempo transcurrido desde el momento de encender la lámpara hasta la retirada repentina de la cola (latencia de dolor) fuera de 2,5 - 5 segundos en el caso de los animales no tratados. Antes de la administración de un compuesto de ensayo, los animales se sometieron dos veces a un ensayo previo en un plazo de 30 minutos, calculándose el valor medio de estas mediciones como valor medio previo al ensayo. La medición
- 10

del dolor se llevó a cabo 20, 40 y 60 minutos después de la administración intravenosa. El efecto analgésico se determinó como el aumento de la latencia del dolor (% MPE) de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$$

- 5 En esta fórmula, T_0 es el tiempo de latencia antes de la administración de la sustancia y T_1 es el tiempo de latencia después de la administración de la sustancia. T_2 es el tiempo de exposición máximo (12 segundos).

Para determinar la dependencia de la dosis, el compuesto de ensayo se administró en dosis crecientes de forma 3-5 logarítmica, incluyendo en cada caso la dosis umbral y la dosis efectiva máxima, determinándose los valores ED_{50} con ayuda de un análisis de regresión. Se calcula la ED_{50} con el efecto máximo, 20 minutos después de la administración de la sustancia vía intravenosa.

10 *Prueba de analgesia en el ensayo Tail-flick en ratas*

- La eficacia analgésica de los compuestos de ensayo se analizó en el ensayo de rayo focal (*Tail-flick*) en ratas de acuerdo con el método de D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). Para ello se utilizaron ratas Sprague Dawley hembra con un peso entre 134 y 189 g. Los animales se introdujeron individualmente en jaulas de ensayo especiales y la base de la cola se sometió a un rayo de calor enfocado desde una lámpara eléctrica (tipo tail-flick 15 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se ajustó de modo que el tiempo transcurrido desde el momento de encender la lámpara hasta la retirada repentina de la cola (latencia de dolor) fuera de 2,5 - 5 segundos en el caso de los animales no tratados. Antes de la administración de un compuesto de ensayo, los animales se sometieron dos veces a un ensayo previo en un plazo de 30 minutos, calculándose el valor medio de estas mediciones como valor medio previo al ensayo. La medición del dolor se llevó a cabo 20, 40 y 60 minutos después de la administración 20 intravenosa. El efecto analgésico se determina como el aumento de la latencia del dolor (% MPE) de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$$

En esta fórmula, T_0 es el tiempo de latencia antes de la administración de la sustancia y T_1 es el tiempo de latencia después de la administración de la sustancia. T_2 es el tiempo de exposición máximo (12 segundos).

- 25 Para determinar la dependencia de la dosis, el compuesto de ensayo correspondiente se administró en dosis crecientes de forma 3-5 logarítmica, incluyendo en cada caso la dosis umbral y la dosis efectiva máxima, determinándose los valores ED_{50} con ayuda de un análisis de regresión. Se calcula ED_{50} con el efecto máximo, 20 minutos después de la administración de la sustancia por vía intravenosa.

Tail-flick con intensidad reducida del rayo focal en ratas

- 30 El efecto modulador de las sustancias de ensayo sobre los estímulos térmicos agudos se analizó en el ensayo de rayo focal (*Tail-flick*) en ratas de acuerdo con el método de D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). Para ello se utilizaron ratas Sprague Dawley macho (criador: Janvier, Le Genest St. Isle, Francia) con un peso entre 200 y 250 g. Los animales se introdujeron individualmente en compartimentos de ensayo especiales y la base de la cola se sometió a un rayo focal de un analgesímetro (modelo 2011, Rhema Labortechnik, Hofheim, Alemania). Los grupos 35 estaban formados por 10 animales. La intensidad del rayo focal se ajustó de modo que el tiempo transcurrido desde el momento de encender el rayo focal hasta la retirada repentina de la cola (latencia de retirada) fuera de 12 - 13 segundos en el caso de los animales no tratados. Antes de la administración de una sustancia según la invención se determinó la latencia de retirada dos veces con un intervalo de cinco minutos, definiéndose el valor medio como tiempo de latencia de control. La medición de la latencia de retirada de la cola se llevó a cabo por primera vez 10 minutos después de la 40 administración intravenosa de la sustancia. Después de atenuarse el efecto antinociceptivo (después de 2-4 horas) se realizaron las mediciones a intervalos de 30 minutos hasta un máximo de 6,5 horas después de la administración de la sustancia. El efecto antinociceptivo o pronociceptivo se determina como el aumento o la disminución, respectivamente, de la latencia de retirada de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$(\% \text{ MPE}) = [(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$$

- 45 T_0 : tiempo de latencia de control antes de la administración de la sustancia; T_1 : tiempo de latencia después de la administración de la sustancia; T_2 : tiempo de exposición máximo del rayo focal (30 segundos); MPE: efecto máximo posible.

Mediante análisis de varianza (mediciones repetidas ANOVA) se investigaron las diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de sustancias y el grupo de excipientes. El nivel de significación se ajusta a $\leq 0,05$.

Modelo de Chung: Dolor mononeuropático después de ligadura del nervio espinal

Animales: Se mantuvieron ratas Sprague Dawley macho (140 - 160 g) de un criador comercial (Janvier, Genest St. Isle, Francia) bajo un ritmo de luz-oscuridad de 12:12 h. Los animales disponían de alimento y agua corriente *ad libitum*. Entre el suministro de los animales y la operación se dejó una pausa de una semana. Después de la operación, los animales se analizaron varias veces durante un período de 4-5 semanas, manteniendo un tiempo de eliminación de al menos una semana.

Descripción del modelo: Se administró una anestesia con pentobarbital (Narcoren®, 60 mg/kg i.p., Merial GmbH, Hallbergmoos, Alemania) y se expusieron los nervios espinales L5, L6 izquierdos retirando una parte del músculo paravertebral y una parte del proceso espinal izquierdo del cuerpo vertebral lumbar L5. Los nervios espinales L5 y L6 se aislaron con cuidado y se ataron con una ligadura fuerte (NC-silk black, USP 5/0, metric 1, Braun Melsungen AG, Melsungen, Alemania) (Kim y Chung 1992). Después de la ligadura, se suturaron los músculos y tejidos adyacentes y la herida se cerró con grapas metálicas.

Después de una semana de recuperación, los animales se introdujeron en jaulas con suelo de alambre para medir la alodinia mecánica. Se determinó el umbral de retirada de la pata trasera ipsilateral y/o contralateral mediante un filamento electrónico de Frey (Somedic AB, Malmö, Suecia). La mediana de cinco estimulaciones da como resultado el momento de medición. Los animales se analizaron 30 minutos antes de la administración de las sustancias de ensayo o el excipiente y en diferentes momentos después de la misma. Los datos se determinan como el porcentaje del efecto máximo posible (% MPE) a partir de los ensayos previos de los animales individuales (= 0% MPE) y los valores de ensayo de un grupo de control simulado independiente (= 100% MPE). Alternativamente, los umbrales de retirada se representan en gramos.

Evaluación estadística: En el momento del efecto máximo se determinan los valores ED₅₀ y los rangos de confianza del 95% por análisis de regresión semilogarítmicos. Los datos se analizan mediante un análisis de varianza con mediciones repetidas y un análisis post hoc (retrospectivo) según Bonferroni. La cantidad de animales por grupo era de 10.

Referencias: Kim, S.H. y Chung, J.M., An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain, 50 (1992) 355-363.

Modelo de Bennett: Dolor neuropático en ratones y ratas

Se analizó la eficacia en el caso del dolor neuropático mediante el modelo de Bennett (chronic constriction injury; Bennett y Xie, 1988, Pain 33: 87-107).

Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley con un peso de 140 - 160 g con Narcoren y se les realizaron cuatro ligaduras flojas del nervio ciático derecho. Se anestesiaron ratones NMRI con un peso de 16 - 18 g con Ketabet-Rompun y se les realizaron tres ligaduras flojas del nervio ciático derecho. Los animales desarrollaron en la pata inervada por el nervio dañado una hipersensibilidad que, después de una fase de recuperación de una semana, se cuantificó durante aproximadamente cuatro semanas mediante una placa metálica fría a 4° (alodinia al frío). Los animales se observaron durante 2 minutos sobre dicha placa, midiéndose la cantidad de reacciones de retirada de la pata dañada. El efecto de la sustancia con respecto al valor previo a la administración de la sustancia se determinó a lo largo de una hora en cuatro momentos diferentes (por ejemplo 15, 30, 45, 60 minutos después de la administración), expresándose el área bajo la curva (AUC) resultante y la inhibición de la alodinia al frío en los puntos de medición individuales como el porcentaje de efecto con respecto al control de excipiente (AUC) o con respecto al valor inicial (puntos de medición individuales). La cantidad de animales por grupo es n = 10. Se determina el nivel de significación del efecto antialodínico (* = p < 0,05) mediante un análisis de varianza con medición repetida y un análisis post hoc según Bonferroni.

Polineuropatía inducida por vincristina

Este modelo está descrito en la literatura (KO Aley, DB Reichling, JD Levine, Neuroscience 1996, 73, 259-265).

Dolor polineuropático diabético

Este modelo está descrito en la literatura (SC Ahlgren, JD Levine, Neuroscience 1993, 52, 1049-1055).

Intensificación relativa del efecto en modelos de dolor neuropático

Sustancia	Relación ORL1/μ	ED ₅₀ agudo	ED ₅₀ crónico	Vía de adm.	Factor intensif. efecto
B3 (morfina)	< 1 : 100	1,1 mg/kg ¹	3,7 mg/kg ⁴	i.v.	0,3 x
B3 (morfina)	< 1 : 100	1,1 mg/kg ¹	1,3 mg/kg ⁵	i.v.	0,8 x

Sustancia	Relación ORL1/ μ	ED ₅₀ agudo	ED ₅₀ crónico	Vía de adm.	Factor intensif. efecto
B3 (morfina)	< 1 : 100	2 μ g/animal ³	~10 μ g/anim. ⁴	i.t.	0,5 x
B4 (oxicodona)	< 1 : 100	360 μ g/kg ¹	2710 μ g/kg ⁴	i.v.	0,2 x
B4 (oxicodona)	< 1 : 100	360 μ g/kg ¹	900 μ g/kg ⁵	i.v.	0,4 x
B4 (oxicodona)	< 1 : 100	670 μ g/kg ¹	2520 μ g/kg ⁴	i.p.	0,3 x
B4 (oxicodona)	< 1 : 100	670 μ g/kg ¹	1290 μ g/kg ⁵	i.p.	0,5 x
B6 (hidromorfona)	< 1 : 100	150 μ g/kg ¹	220 μ g/kg ⁴	i.v.	0,7 x
B7 (L-metadona)	< 1 : 100	210 μ g/kg ¹	490 μ g/kg ⁴	i.v.	0,4 x
B5 (buprenorfina)	< 1 : 100	17 μ g/kg ¹	55 μ g/kg ⁴	i.v.	0,3 x
B1 (fentanilo)	< 1 : 100	10 μ g/kg	11 μ g/kg ⁴	i.v.	0,9 x
B1 (fentanilo)	< 1 : 100	43 μ g/kg ¹	230 μ g/kg ⁴	i.p.	0,2 x
B8	1 : 30	330 μ g/kg ¹	363 μ g/kg ⁴	i.v.	0,9 x
A1	1 : 10	110 μ g/kg	9 μ g/kg ⁴	i.v.	12 x
A1	1 : 10	110 μ g/kg	11 μ g/kg ⁵	i.v.	10 x
A4	1 : 2	7 μ g/kg ¹	1 μ g/kg ⁴	i.v.	7 x
A4	1 : 2	7 μ g/kg ¹	1 μ g/kg ⁵	i.v.	7 x
A5	1 : 2	71 μ g/kg ¹	8 μ g/kg ⁴	i.v.	8 x
A5	1 : 2	71 μ g/kg ¹	10 μ g/kg ⁵	i.v.	7 x
A6	1 : 1	9 μ g/kg ¹	4 μ g/kg ⁴	i.v.	2,5 x
A6	1 : 1	9 μ g/kg ¹	1 μ g/kg ⁵	i.v.	9 x
A7	1 : 1	2 μ g/kg ¹	1 μ g/kg ⁴	i.v.	2 x
A9	2 : 1	2 μ g/kg ¹	0,8 μ g/kg ⁴	i.v.	2,5 x
A11	20 : 1	> 10 μ g/an. ²	0,2 μ g/anim. ⁶	i.t.	> 50 x
A11		420 μ g/kg ²	sin datos	i.v.	

¹) Modelo *Tail-flick*, rata

²) Modelo *Tail-flick*, ratón

³) Modelo *Tail-flick* suave, rata

5 ⁴) Modelo de Chung, rata

⁵) Modelo de Bennett, rata

⁶) Modelo de Bennett, ratón

Para la representación gráfica, los valores ED₅₀ del ensayo *Tail-flick* y de los modelos de dolor neuropático se normalizaron al valor ED₅₀ en el ensayo *Tail-flick*, para representar la relación de las dosis con eficacia semimáxima correspondientes (véanse las Figuras 1 y 2).

Antagonización del componente μ y el componente ORL1 en el modelo de Chung

En experimentos de antagonización se demostró en cada caso un antagonismo parcial con naloxona (μ -OR) y B11 (ORL1-R). Los datos demuestran que los dos componentes contribuyen a la analgesia (véase la Figura 3).

- 5 Incluso en caso de una dosis muy alta de B11, es decir, en caso de un bloqueo completo del mecanismo de acción del ORL1, se mantiene el efecto analgésico de A4.

La Figura 4 muestra que, mediante la antagonización del componente μ o el componente ORL1 de A6, A5 y A1 con naloxona o B1, se mantiene en cada caso un efecto analgésico del componente no antagonizado.

Separación del efecto antinociceptivo y el efecto antialodínico en animales neuropáticos: comparación de A4 y morfina en animales neuropáticos

- 10 En el modelo de Chung, mediante el ensayo comparativo de la reacción al dolor en la pata ipsilateral y en la pata contralateral se puede diferenciar entre efecto antinociceptivo (contralateral) y efecto antialodínico (ipsilateral).

En el caso de la morfina se observa un efecto puramente antialodínico después de la administración de 1 mg/kg i.v. La eficacia máxima es del 29% MPE. Con la siguiente dosis de ensayo mayor (2,15 mg/kg i.v.) aparece ya un claro efecto antinociceptivo (Figuras 5, 5a).

- 15 En cambio, el efecto puramente antialodínico máximo del compuesto A4 es del 56% MPE. Éste se logra con una dosis de ensayo de 1 μ g/kg i.v. (Figuras 6, 6a).

Conclusión: Mediante el componente ORL1 se logra un efecto antialodínico considerablemente más fuerte que con los opioides- μ puros.

Comparación directa de A4 y morfina en animales naïve y neuropáticos

- 20 Para excluir una posible influencia de la "calidad del dolor" (*Tail-flick*, estímulo nociceptivo vs. Chung, alodinia táctil) en la comparación de la diferencia de eficacia en el dolor agudo y el dolor neuropático, se ensaya el compuesto A4 y la morfina comparativamente en animales con ligadura de nervio espinal (modelo de Chung) y animales con operación falsa. Como modelo de dolor se utiliza en todos los casos el *Tail-flick*. La comparación directa muestra que, después de desarrollarse la neuropatía, la eficacia de la morfina disminuye (lo que corresponde a la situación clínica), mientras que
- 25 la eficacia de A4 aumenta (véanse las Figuras 7 y 8).

Con una eficacia comparable de las dos sustancias en el dolor agudo (véase más abajo), el efecto antialodínico de A4 es aproximadamente 10 veces mayor que el del fentanilo.

Comparación de dolor polineuropático inducido por agentes citostáticos y dolor polineuropático inducido por diabetes

- 30 El compuesto A4 en una dosis de 1 μ g/kg muestra una eficacia significativa en el dolor polineuropático inducido por vincristina en la rata (Figura 24). Con una dosis de 0,464 mg/kg no se observa todavía ninguna eficacia significativa ($14,7 \pm 10,2\%$ MPE). Sin embargo, en el caso del dolor neuropático inducido por diabetes ya se observa una eficacia significativa a la dosis más baja analizada (0,316 μ g/kg) (Figura 26). Dentro de este intervalo de dosis no se observa todavía ningún efecto antinociceptivo. Las sustancias comparativas morfina y pregabalina utilizadas clínicamente sólo
- 35 muestran eficacia en el caso del dolor polineuropático diabético en un intervalo de dosis en el que también se observa un efecto antinociceptivo (Figuras 27, 28).

Intensificación del efecto en caso de dolor inflamatorio mediante agonistas de ORL1/ μ mixtos

a) Derivaciones *Single-Motor-Unit* en ratas espinalizadas. Comparación de animales naïve y animales con inflamación inducida por carragenina

- 40 Este modelo está descrito en la literatura (Herrero & Headley, 1996, Br J Pharmacol 118, 968-972). Veinticuatro horas después de la inducción de inflamación (100 μ l de carragenina, 1% intraplantar), el efecto antinociceptivo de A4 (medido como inhibición de la actividad de SMU después estimulación mecánica (*pinch*) o eléctrica (*wind-up*)) aumenta claramente (véanse las Figuras 10 y 10a). En cambio, el efecto antinociceptivo de la morfina no varía después de la inflamación (véanse las Figuras 11 y 11a).
- 45 Además, con este modelo también se puede demostrar un aumento del efecto del compuesto A11 después inducir una inflamación.

Hiperalgesia inducida por CFA**Hiperalgesia inducida por adyuvante completo de Freund (CFA) en ratas**

La hiperalgesia inducida por CFA constituye un modelo animal del dolor inflamatorio crónico. Se inyectaron unas ratas Sprague-Dawley macho (150 - 180 g) vía subplantar (dosis 1 mg/ml), en una única administración, 100 µl de micobacterias destruidas por calor y secadas (*Mycobacterium tuberculosis*; H37 Ra) en una mezcla de aceite de parafina y monooleato de manida como emulsionante (adyuvante completo de Freund - CFA). Un día después de la inyección de CFA se comprueba la hiperalgesia táctil con ayuda de un filamento electrónico de Frey (Somedic Sales AB, Hörby, Suecia). Para ello, los animales se introducen en una caja de plástico con un suelo de rejilla que permite acceder libremente a las dos patas traseras. La pata se estimula por vía subplantar con el filamento de Frey. Para cuantificar la sensibilidad tanto de la pata ipsilateral como de la pata contralateral (no tratada) al estímulo mecánico, el umbral de retirada de la pata se indica en gramos de presión aplicada. La estimulación se repite 4 veces en cada pata con un intervalo de 30 segundos en cada caso. A partir de cuatro valores de medición se obtiene la mediana. El umbral de retirada de la pata ipsilateral y contralateral se determina en diferentes momentos después de la inyección de CFA (1 hora, 3 horas, 1 día, 4 días), antes (= valor previo) y en diferentes momentos después de la administración de la sustancia (valor de medición). También se trata un grupo de animales de control a los que se les administra disolvente. La eficacia de la sustancia se calcula como el porcentaje de inhibición de la hiperalgesia y además como % de MPE de la siguiente manera:

$$\% \text{ inhibición de la HA} = (1 - \text{valor de medición de HA} / \text{valor previo de HA}) \times 100$$

Valor previo de HA = umbral de retirada contralateral - umbral de retirada ipsilateral antes de la administración de la sustancia.

Valor de medición de HA = umbral de retirada contralateral - umbral de retirada ipsilateral después de la administración de la sustancia.

$$\% \text{ MPE} = [(URs \text{ ipsi} - URo \text{ ipsi}) / (URo \text{ contra} - URo \text{ ipsi})] \times 100$$

URo contra = umbral de retirada de la pata contralateral no tratada.

URo ipsi = umbral de retirada de la pata ipsilateral no tratada.

URs ipsi = umbral de retirada de la pata ipsilateral tratada después de la administración.

% MPE = porcentaje del efecto máximo posible; el efecto máximo posible se define como el umbral de retirada de la pata contralateral no tratada

En total se utilizan 10 ratas por grupo de animales de ensayo (sustancia y control). El valor medio $\pm$ EEM se calcula a partir de la mediana de los animales individuales. El cálculo de la significación se realiza por ANOVA de factor dos para mediciones repetidas. La significación de la interacción sustancia-administración (tratamiento), tiempo, tiempo-tratamiento se analiza mediante estadísticas Wilks' Lambda. En caso de un efecto de tratamiento significativo se realiza un ensayo Fischer y a continuación un análisis de Dunnett post hoc (retrospectivo).

Mientras que la morfina tiende a mostrar a lo largo del período de análisis una ligera disminución del efecto antihiperálgico o un efecto antinociceptivo invariable, los efectos antihiperálgico y antinociceptivo del compuesto A4 aumentan después de 24 horas. Este efecto es estable durante al menos 4 días (véanse las Figuras 12, 12a).

Dolor inflamatorio visceral inducido por esencia de mostaza en ratones

Unos ratones NMRI macho (peso corporal 20-35 g) se habitúan sobre una parrilla de enrejado en jaulas de plexiglás (14,5 x 14,5 cm, altura 10 cm) durante aproximadamente treinta minutos. El comportamiento de los ratones frente a diez estimulaciones mecánicas mediante filamentos de Frey (1, 4, 8, 16, 32 mN) en la pared abdominal se registra como valor previo. El comportamiento se analiza según la suma de la cantidad de reacciones nocifensoras o según la calidad de estas reacciones nocifensoras y se ponderan mediante multiplicación de la cantidad de reacciones por el factor correspondiente (factor 1: ligero levantamiento del abdomen, lametones en el lugar de estimulación, alejamiento; factor 2: retirada de las patas traseras, ligero brinco de alejamiento, movimientos repentinos de las patas traseras, lametones bruscos y fuertes del lugar de estimulación; factor 3: salto de alejamiento, vocalización) y adición subsiguiente.

A continuación tiene lugar la administración de la sustancia de ensayo o el excipiente, dependiendo de la propiedad cinética de la sustancia, con un tipo de administración adecuado, en un momento adecuado, antes de la administración de esencia de mostaza. La cantidad de animales por grupo es normalmente n = 7.

Se induce una colitis aguda mediante administración rectal de 50 µl de esencia de mostaza (3,5% en PEG200). De dos a doce minutos después de la administración de la esencia de mostaza, los animales presentan un comportamiento de dolor visceral espontáneo, que se observa. La cantidad de reacciones se multiplica por el factor correspondiente (factor 1: lametones de la pared abdominal; factor 2: extensión, presión del abdomen contra el suelo, postura de puente, contracción del abdomen, movimiento hacia atrás o contracción de la musculatura de los costados) y a continuación se

realiza la suma, que representa la puntuación del dolor visceral espontáneo. Un grupo de animales recibe una administración rectal de 50 µl de PEG200 en lugar de esencia de mostaza.

De veinte a cuarenta minutos después de la administración de esencia de mostaza se observa de nuevo el comportamiento de los animales frente a diez estimulaciones mecánicas mediante filamentos de Frey (1, 4, 8, 16, 32 mN) en la pared abdominal y se cuantifica tal como se describe más arriba. La alodinia mecánica transmitida se determina a partir de la suma de las reacciones a la estimulación con el filamento de Frey con una intensidad de 1 mN. La hiperalgesia mecánica transmitida se determina a partir de la suma de las reacciones ponderadas a la estimulación con el filamento de Frey con una intensidad de 16 mN.

El efecto de la sustancia de ensayo se define en comparación con el excipiente mediante 1. inhibición del comportamiento de dolor visceral espontáneo, 2. inhibición de la alodinia mecánica transmitida y 3. inhibición de la hiperalgesia mecánica transmitida.

Los datos se examinan mediante análisis de varianza multifactorial con medición repetida y, en caso de presencia de un efecto significativo de la sustancia de ensayo ($P < 0,05$), la significación de los datos individuales se comprueba mediante un análisis post hoc según Bonferroni. En las curvas de dosis-efecto se pueden determinar los valores ED_{50} , que representan la dosis con el efecto semimáximo, mediante análisis de regresión lineal (según Christoph y col., 2005, Eur. J. Pharmacol. 507:87-98).

Los ensayos comparativos de A4 y fentanilo en un modelo de alodinia transmitida e hiperalgesia transmitida en ratones después de una inflamación visceral no neurógena inducida por esencia de mostaza mostró en los tres parámetros de dolor, pero sobre todo en la alodinia y la hiperalgesia, una eficacia considerablemente mayor del agonista de ORL1/µ mixto en comparación con el opioide-µ puro.

Alodinia transmitida

Sustancia	Relación ORL1/µ	ED_{50} agudo	ED_{50} dolor visceral	Factor de intensificación de efecto
B1 (fentanilo)	< 1 : 100	30 µg/kg i.v. ¹	47 µg/kg i.v.	0,6 x
A4	1 : 2	19 µg/kg i.v. ¹	2,8 µg/kg i.v.	7 x

¹) Tail-flick, ratón

Hiperalgesia transmitida

Sustancia	Relación ORL1/µ	ED_{50} agudo	ED_{50} dolor visceral	Factor de intensificación de efecto
B1 (fentanilo)	< 1 : 100	30 µg/kg i.v. ¹	42 µg/kg i.v.	0,7 x
A4	1 : 2	19 µg/kg i.v. ¹	3,0 µg/kg i.v.	6 x

¹) Tail-flick, ratón

La eficacia analgésica de A4 con respecto a los dos parámetros de dolor ensayados es aproximadamente de 6 a 7 veces mayor que en el caso del dolor agudo. En cambio, el efecto analgésico del fentanilo es menor en el caso del dolor inflamatorio visceral que en el caso del dolor agudo.

Efecto en modelos de dolor agudo

Los agonistas de ORL1/µ mixtos con una relación ORL1:µ de 1:10 a 30:1 demostraron una eficacia total en modelos de dolor agudo (Tail-flick, ratón y rata). La Tabla 3 muestra los resultados obtenidos en el Tail-flick (véase más arriba). Se indica el efecto por medio de ejemplos entre ORL1:µ 1:10 y 20:1. En lo que respecta a su afinidad de unión a µ-OR, la potencia está dentro del rango de los opioides estándar (sufentanilo, fentanilo, buprenorfina, oxicodona, morfina) (véase la Figura 13).

Hiperalgesia inducida por opioides

La administración crónica de opioides conduce a hiperalgesia en pacientes de dolor (véase Chu y col., 2006, J. Pain 7:43-48). Un fenómeno similar se produce también después de una administración aguda en situación de abstinencia (Angst y col., 2003, Pain 106:49-57). En el modelo animal, la administración aguda de opioides-µ puros induce una hiperalgesia transitoria (Opioid-induced Hyperalgesia. A qualitative systematic review. Angst and Clark, Anesthesiology 2006; 104:570-87), que se puede detectar por ejemplo como fase "pronociceptiva" transitoria en el modelo Soft Tail-flick. Algunos resultados correspondientes están descritos en la literatura. Esta hiperalgesia inducida por opioides se

demuestra con ayuda de un modelo *Tail-flick* modificado (25% intensidad de rayo focal) para opioides- μ puros (fentanilo y morfina). En cambio, después de la administración aguda de agonistas de ORL1/ μ mixtos (A4 y A10) no se observa ninguna hiperalgesia transitoria (Figuras 14-14c).

Determinación de la dependencia física

- 5 Se llevaron a cabo ensayos en dos modelos: abstinencia inducida por naloxona en ratones y abstinencia espontánea en ratas. En los dos modelos, los síntomas de abstinencia se reducen claramente en el caso de los agonistas de ORL1/ μ mixtos en comparación con los agonistas- μ puros.

Ensayo de saltos en ratones: ensayo para determinar la dependencia física (Saelens JK, Arch Int Pharmacodyn 190: 213-218, 1971)

- 10 Las sustancias de ensayo se administraron vía intraperitoneal un total de siete veces a lo largo de dos días. Se realizaron cinco administraciones el primer día a las 9:00, 10:00, 11:00, 13:00 y 15:00, y dos el segundo día a las 9:00 y las 11:00. Las 3 primeras administraciones a dosis crecientes (esquema de dosificación) y después se continúa con la dosis de la tercera. La abstinencia se precipita con naloxona 30 mg/kg (i.p.) 2 horas después de la última administración de la sustancia. Inmediatamente después, los animales se introdujeron en cajas de observación transparentes (altura 40 cm, diámetro 15 cm) y se contaron las reacciones de salto durante 15 minutos en periodos de 5 minutos en cada caso. También se administra morfina a cierta dosis como comparación / estándar.
- 15

La cuantificación de la abstinencia se efectúa mediante la cantidad de saltos de 0 a 10 minutos después de la administración de naloxona. Se determina la cantidad de animales por grupo con más de 10 saltos/10 minutos y se documenta como "% de animales positivos". Además se calcula la frecuencia media de salto en el grupo. Cada grupo incluye 12 animales.

- 20 Los agonistas- μ B1-B4 inducen un claro comportamiento de saltos por abstinencia. El agonista- μ B7 (L-metadona, levometadona, Figura 15) induce un comportamiento de saltos por abstinencia reducido en comparación con B1-B4, pero éste sigue siendo significativo. Los compuestos B8 y A1 también provocan en este ensayo un comportamiento de saltos por abstinencia significativo (Figuras 15a y 15b). En cambio, el compuesto A9 sólo provoca un ligero comportamiento de saltos por abstinencia, que se suprime por completo con dosis más altas (Figura 15c). Después de la administración de A4 o A7 no se producen o apenas se producen saltos por abstinencia significativos (Figuras 15d y 15e).
- 25

Abstinencia espontánea en ratas

El estudio de la abstinencia espontánea de opiáceos se llevó a cabo en 5 fases.

- 30 Fase 1 (fase de tratamiento crónico): las ratas han sido tratadas con la sustancia de ensayo durante más de 3 semanas. La administración se lleva a cabo 2 o 3 veces al día (dependiendo de la duración del efecto de la sustancia de ensayo) vía intraperitoneal.

Fase 2 (abstinencia espontánea): A continuación tiene lugar una abstinencia espontánea y un período sin tratamiento (Fase 3) de una semana. Después los animales reciben la sustancia de ensayo durante otra semana (Fase 4).

- 35 Fase 5 (abstinencia inducida por naloxona): A continuación se induce una abstinencia con naloxona (10 mg/kg i.p.).

Parámetros de medición en la abstinencia: peso de los animales, parámetros de comportamiento:

Evaluación de los (6) síntomas principales de la abstinencia: temblores, salivación, contorsiones, *wet dog shaking* (sacudidas como las de un perro mojado), brincos y saltos, rechinar de dientes.

0 = no existente, 1 = ligero, 2 = fuerte

- 40 puntuación máxima = 12

Como sustancia de referencia se emplea morfina.

El estudio de abstinencia espontánea de opiáceos se aplica de acuerdo con la descripción dada en la literatura: Jaffe JH (1990) Drug addiction and drug abuse. En: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds.) The pharmacological basis of therapeutics. Nueva York, Pergamon Press: 522-573.

- 45 Bläsing J, Herz A, Reinhold K, Zieglgänsberger S (1973) Development of physical dependence on morphine in respect to time and dosage and quantification of the precipitated withdrawal syndrome. Psychopharmacology 33: 19-38.

La Figura 16 muestra los resultados de la abstinencia espontánea.

Los compuestos A4, A7 y A9 no muestran en el ensayo de saltos ninguna sintomatología de abstinencia o al menos muestran una sintomatología de abstinencia considerablemente reducida en comparación con la morfina. El compuesto A1 (ORL1: μ 1:10) provoca un comportamiento de abstinencia en los saltos por abstinencia, sin embargo en la

- 50

abstinencia espontánea no se observa ninguna pérdida de peso significativa. En cambio, en caso de administración previa de morfina, el peso corporal de la rata disminuye aproximadamente un 10%. Por consiguiente, el compuesto A1 se caracteriza por un potencial de dependencia reducido en comparación con la morfina.

Reducción de la depresión respiratoria inducida por μ mediante un mecanismo dependiente de ORL1

5 Depresión respiratoria aguda inducida por μ en ratas

Método para la medición de $p\text{CO}_2$ y $p\text{O}_2$ en ratas (análisis de gases sanguíneos)

El efecto de la depresión respiratoria de las sustancias de ensayo se analiza después de su administración i.v. a ratas instrumentadas despiertas. El parámetro de ensayo es la variación de la presión parcial de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$) y la presión parcial de oxígeno ($p\text{O}_2$) en la sangre arterial después de la administración de la sustancia.

10 Animales de experimentación: Ratas Sprague-Dawley macho; peso: 250-275 g.

Preparación del ensayo: Al menos 6 días antes de la administración de la sustancia de ensayo se implanta, en las ratas anestesiadas con pentobarbital, un catéter PP en la arteria femoral y otro en la vena yugular. Los catéteres se llenan de una solución de heparina (4000 I.E.) y se cierran con un clavo de alambre.

15 Desarrollo del ensayo: La administración de la sustancia o el excipiente se realiza a través del catéter. Antes de la administración de la sustancia o el excipiente y en momentos definidos después de la administración de la sustancia o el excipiente se abre el catéter arterial y se lava con aproximadamente 500 μl de una solución de heparina. Después se extraen aproximadamente 100 μl de sangre del catéter y se recogen con un tubo capilar de vidrio heparinizado. El catéter se lava de nuevo con una solución de heparina y se vuelve a cerrar. La sangre arterial se mide inmediatamente después con ayuda de un aparato de análisis de gases sanguíneos (ABL 5, Radiometer GmbH, Willich, Alemania).

20 Después de un tiempo de eliminación mínimo de una semana, los animales se pueden someter de nuevo al ensayo.

Evaluación del ensayo: El aparato de análisis de gases sanguíneos suministra automáticamente los valores de $p\text{CO}_2$ y $p\text{O}_2$ de la sangre en mmHg. Los efectos de la sustancia en la presión parcial se calculan como los cambios porcentuales con respecto a los valores previos sin sustancia o excipiente. Para la evaluación estadística, los valores de medición después de la administración de la sustancia y los valores de medición en el mismo momento después de la administración del excipiente se comparan por análisis de varianza de factor uno. En caso de un efecto significativo de la sustancia se realiza un ensayo post hoc de Dunnett.

En el caso del opioide- μ puro (aquí fentanilo y oxicodona, Figuras 17 y 17a), en el momento del efecto analgésico máximo se produce un claro aumento de la $p\text{CO}_2$ arterial debido a la depresión respiratoria inducida por μ . En caso de una dosis con una eficacia del 90 - 100%, el valor de $p\text{CO}_2$ aumenta más de un 50%.

30 En comparación con esto se determina el valor de la $p\text{CO}_2$ en el caso de los agonistas de ORL1/ μ mixtos. Incluso en caso de una dosis que tenga un efecto analgésico máximo a lo largo de varias horas, la $p\text{CO}_2$ arterial después de la administración de los agonistas de ORL1/ μ mixtos sólo aumenta aproximadamente un 20 - 30 % (Figuras 17b-17e).

La causa del efecto observado se investiga con el ejemplo de A4. Para ello, en el momento 0 junto con A4 se administra (i.v.) B11 (2,15 mg/kg) con el fin de antagonizar el componente ORL1 y observar únicamente el efecto μ . En otro experimento, 20 minutos después de la administración de A4 + B11 se administra naloxona (1 mg/kg i.v.) para comprobar si el efecto de depresión respiratoria resultante es un efecto inducido exclusivamente por μ .

35 El resultado demuestra que la reducción de la depresión respiratoria mediante A4 en comparación con los opioides- μ puros se puede atribuir muy claramente al componente ORL1 (Figura 18). El valor de la $p\text{CO}_2$ aumenta después de la antagonización con B11 al valor típico de los opioides- μ puros. Si después de alcanzar el aumento máximo de la $p\text{CO}_2$ se administra naloxona, el valor disminuye de nuevo. Esto demuestra que la depresión respiratoria inducida por μ se reduce mediante el componente ORL1.

Márgenes de seguridad

La Figura 20 ilustra los márgenes de seguridad de diferentes agonistas de ORL1/ μ mixtos y agonistas- μ puros representados como la diferencia entre la dosis umbral (ED_{10}) para un aumento de la $p\text{CO}_2$ arterial y la dosis con eficacia semimáxima (ED_{50}) en el modelo de Chung.

45 La dosis umbral (ED_{10}) para un aumento de la $p\text{CO}_2$ arterial es de 3 a 20 veces mayor en el caso de los compuestos A1, A4, A5 y A7 que la dosis con eficacia semimáxima (ED_{50}) en el modelo de Chung, mientras que la dosis umbral en el caso de los agonistas- μ B1, B3 y B5 está al nivel de la dosis con eficacia semimáxima (ED_{50}) en el modelo de Chung, y en el caso de B4 es incluso claramente inferior. Por consiguiente, los márgenes de seguridad entre el efecto y los efectos secundarios son claramente mayores en el caso de los agonistas de ORL1/ μ mixtos que en el caso de los agonistas- μ .

Dependencia psíquica/adicción

Para el análisis de preferencia de lugar véase: Tzschentke, T.M., Bruckmann, W. and Friderichs, F. (2002) Lack of sensitization during place conditioning in rats is consistent with the low abuse potential of tramadol. Neuroscience Letters 329, 25-28.

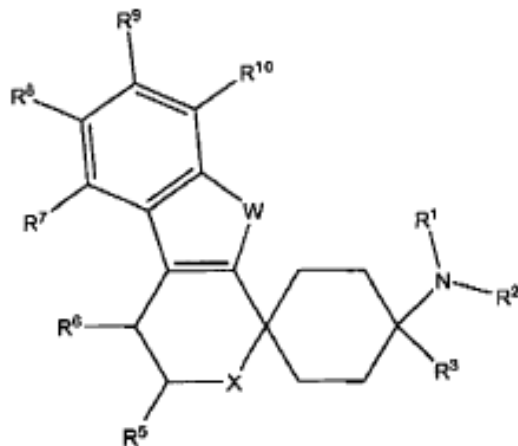
- 5 Los compuestos A4, A6 y A7 inducen una preferencia de lugar, que sin embargo es hasta 100 veces menor que en el caso de los antagonistas- μ puros B1 y B3-B5 (Figura 21).

Con el ejemplo del compuesto A7 se demuestra que esta menor preferencia de lugar es atribuible al componente ORL1. En primer lugar se ensaya la preferencia de lugar con diferentes dosis (Figura 22).

- 10 Después de la administración de A7 se lleva a cabo una antagonización con B11. Se demuestra que, después de bloquear el componente ORL1, el umbral para la inducción de preferencia de lugar se desplaza a una dosificación más baja (Figura 23). Este resultado demuestra que el componente ORL1 debilita el acondicionamiento de lugar inducido por μ -OR.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos que presentan una afinidad por el receptor opioide- μ de al menos 100 nM (valor K_i humano) y una afinidad por el receptor de ORL-1, oscilando la relación entre las afinidades ORL1/ μ , definida como $1/[K_i(\text{ORL1})/K_i(\mu)]$, entre 0,1 y 30, y que consisten en derivados de ciclohexano espirocíclicos de fórmula general (I)



(I)

donde

R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, H o CH_3 , no siendo R^1 y R^2 iguales a H al mismo tiempo;

R^3 representa fenilo, bencilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con F, Cl, OH, CN u OCH_3 ;

- 10 W representa NR^4 , O o S; siendo R^4 H, alquilo(C_{1-5}), fenilo, fenilo unido a través de un grupo alquilo(C_{1-3}), COR^{12} , SO_2R^{12} , donde R^{12} significa H, alquilo(C_{1-7}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono- o polisustituido con OH, F o $\text{COOalquilo}(\text{C}_{1-4})$; cicloalquilo(C_{4-6}); arilo o heteroarilo, no sustituido o mono- o polisustituido con F, Cl, Br, CF_3 , OCH_3 , alquilo(C_{1-4}) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con F, Cl, CN, CF_3 , OCH_3 u OH; o fenilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-3}) saturado o insaturado, no sustituido o mono- o polisustituido con F, Cl, Br, CF_3 , OCH_3 , alquilo(C_{1-4}) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con F, Cl, CN, CF_3 , OCH_3 u OH; o cicloalquilo(C_{5-6}) unido a través de un alquilo(C_{1-3}) saturado o insaturado; OR^{13} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$,

R^5 representa H; COOR^{13} , CONR^{13} , OR^{13} , alquilo(C_{1-5}) saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o mono- o polisustituido con OH, F, CF_3 o CN;

R^6 representa H;

- 20 o R^5 y R^6 significan juntos $(\text{CH}_2)_n$, con $n = 2, 3, 4, 5$ o 6 , pudiendo también sustituirse algunos átomos de hidrógeno individuales por F, Cl, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , CN o alquilo(C_{1-5});

R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan, independientemente entre sí H, F, Cl, Br, NO_2 , CF_3 , OH, OCH_3 , CN, COOR^{13} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo(C_{1-5}), heteroarilo, no sustituido o mono- o polisustituido con bencilo, CH_3 , Cl, F, OCH_3 u OH; siendo R^{13} igual a H o alquilo(C_{1-5}); significando R^{14} y R^{15} , independientemente entre sí, H o alquilo(C_{1-5});

- 25 X representa O, S, SO, SO_2 o NR^{17} ; donde R^{17} representa H, alquilo(C_{1-5}) saturado o insaturado, lineal o ramificado; COR^{12} o SO_2R^{12} ;

en forma de sus diastereoisómeros puros, sus racematos, sus enantiómeros puros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; como bases o en forma de sales, en particular de sales fisiológicamente tolerables o sales de ácidos o cationes fisiológicamente tolerables.

- 30 - para su utilización en caso de anestesia;
- para su utilización en el tratamiento del dolor concomitante con una anestesia;
- para su utilización en el tratamiento del dolor neuropático seleccionado de entre el grupo consistente en dolor neuropático crónico, dolor polineuropático y dolor polineuropático inducido por agentes citostáticos.

2. Compuestos para su utilización en el tratamiento del dolor neuropático crónico según la reivindicación 1, caracterizados porque se utilizan en una dosis al menos 2 veces más pequeña que la dosis utilizada en caso de dolor agudo.

3. Compuestos para su utilización según la reivindicación 2, caracterizados porque se utilizan en una dosis al menos 5 veces más pequeña que la dosis utilizada en caso de dolor agudo.
4. Compuestos para su utilización según la reivindicación 1, seleccionados entre el grupo consistente en
hemicitrato de 1,1-(3-metilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol;
5 hemicitrato de 1,1-(3-metilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol;
hemicitrato de 1,1-[3-dimetilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol;
hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol;
cittrato de 1,1-[3-metilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]-6-fluoroindol;
hemicitrato de 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]-6-fluoroindol;
10 cittrato de 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol;
hemicitrato de 1,1-[3-dimetilamino-3-(3-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]-6-fluoroindol;
hemicitrato de 1,1-[3-dimetilamino-3-fenilpentametileno]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol; y
cittrato de 1,1-[3-metilamino-3-(2-tienil)pentametileno]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol.
5. 1,1-(3-metilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol en forma de un
15 diastereoisómero puro o en forma de mezcla de estereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en forma de una base o en forma de una sal fisiológicamente tolerable; para su utilización en el tratamiento del dolor neuropático.
6. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol en forma de un diastereoisómero puro o en forma de mezcla de estereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en forma de una base o en forma de una sal fisiológicamente tolerable; para su utilización en el tratamiento del dolor neuropático.

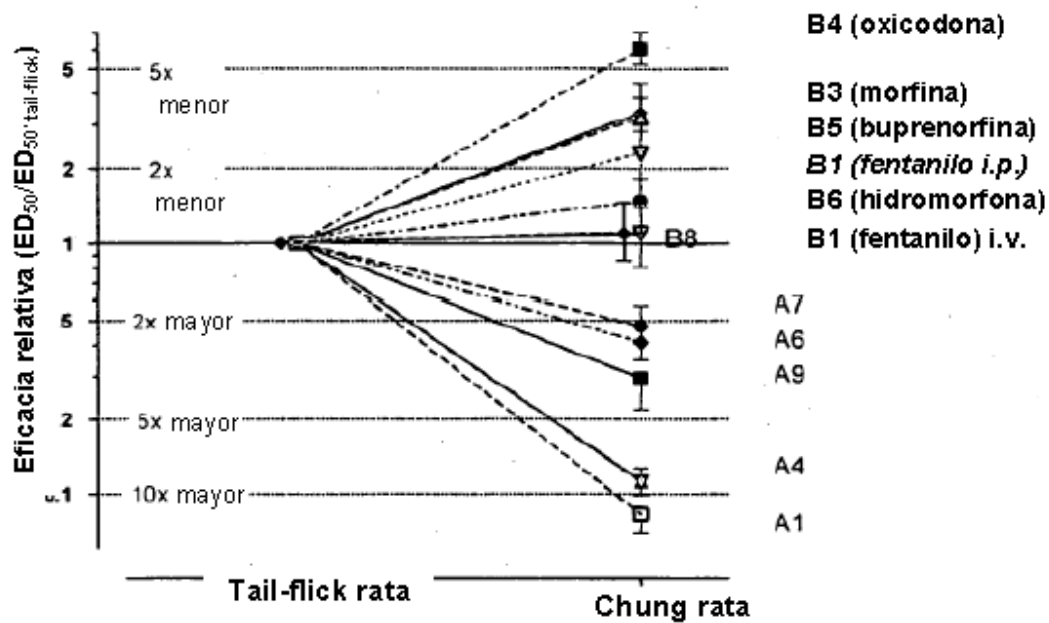


Figura 1: Efecto analgésico en el dolor agudo y el dolor neuropático, modelo de Chung

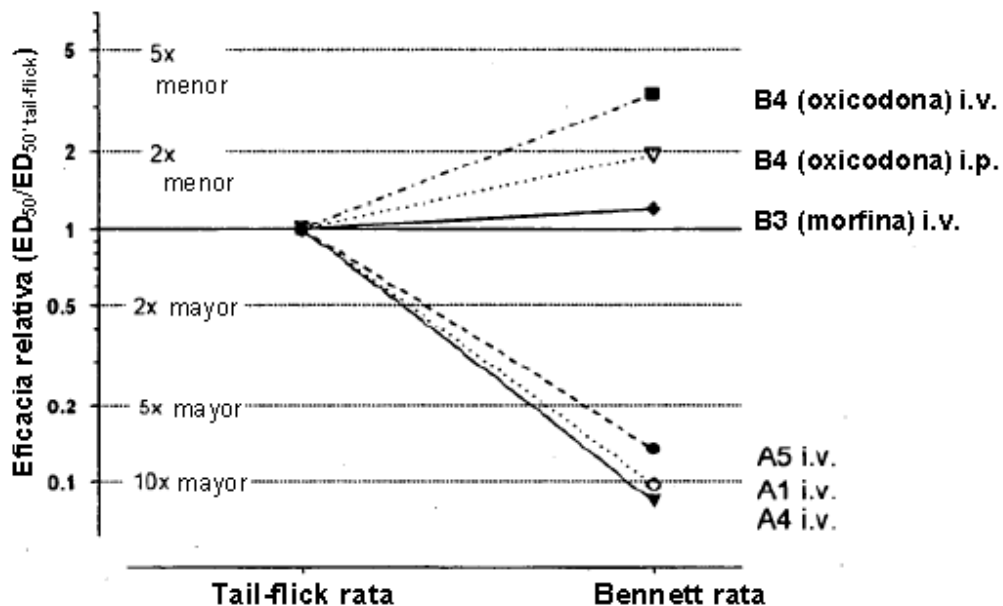


Figura 2: Comparación de la eficacia analgésica en el dolor agudo y en el modelo neuropático, modelo de Bennett.

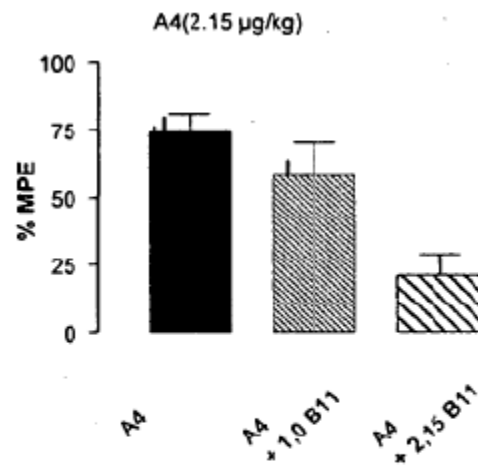


Figura 3: Antagonización del efecto antinociceptivo mediante B11, modelo de Chung 30 minutos (indicaciones de dosis B11 en mg/kg).

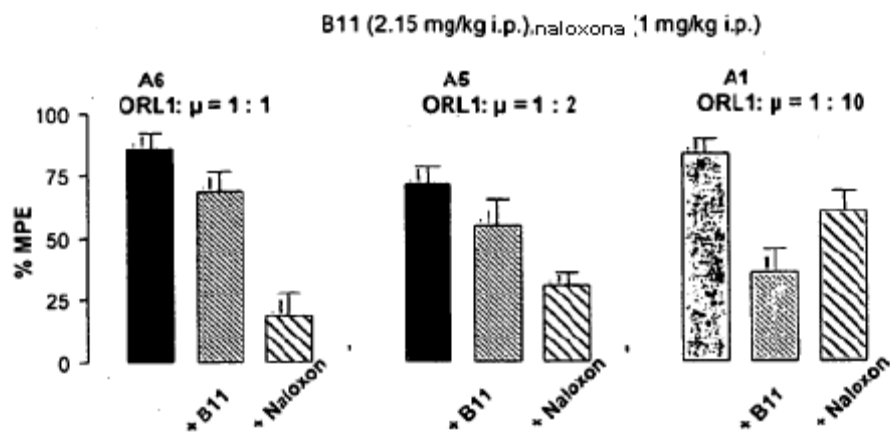


Figura 4: Antagonización del efecto antinociceptivo mediante B11 y naloxona, modelo de Chung 30 minutos.

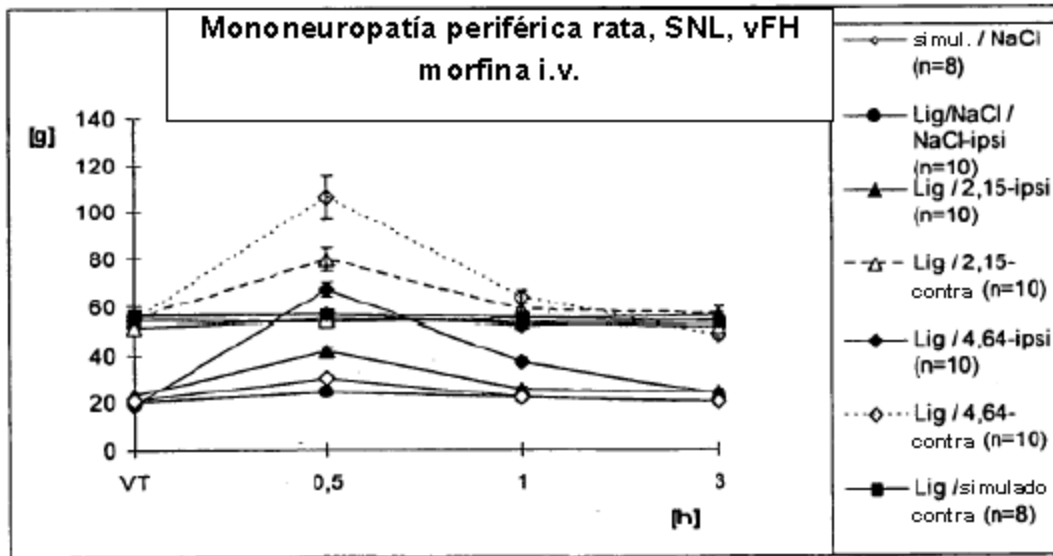


Figura 5: Separación del efecto antinociceptivo y el efecto antialodínico en animales neuropáticos, morfina.

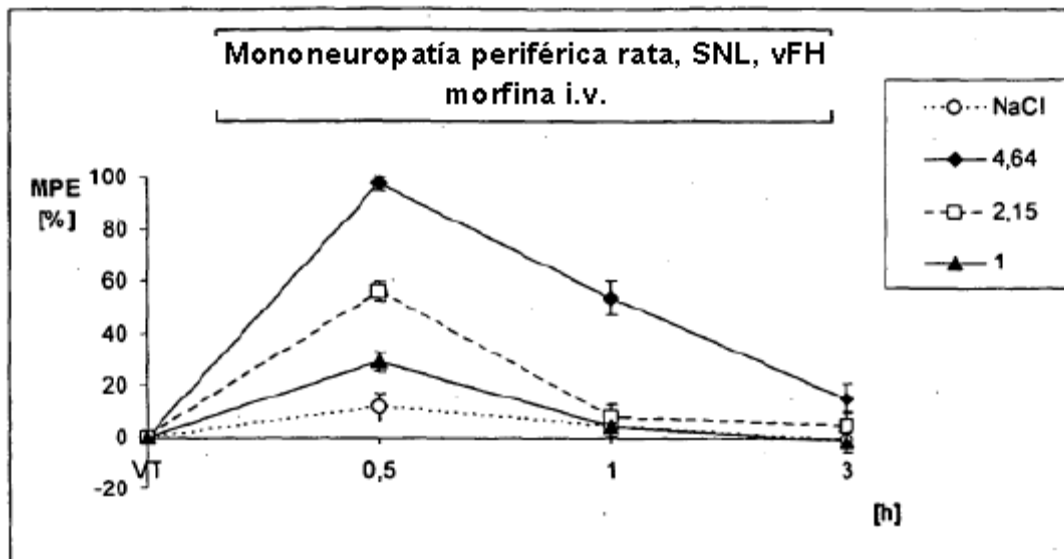


Figura 5a: Separación del efecto antinociceptivo y el efecto antialodínico en animales neuropáticos, morfina.

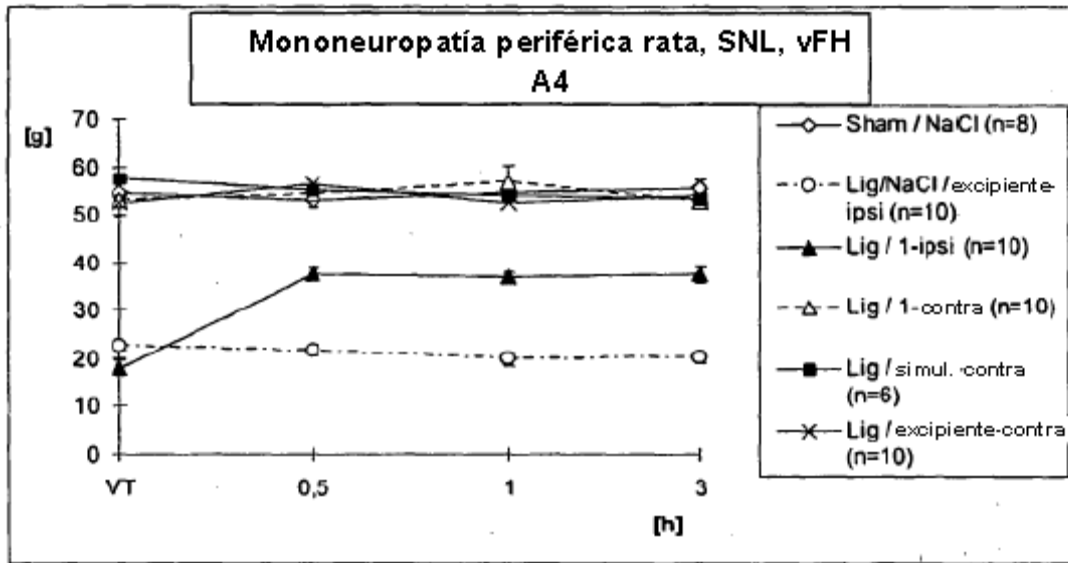


Figura 6: Separación del efecto antinociceptivo y el efecto antialodínico en animales neuropáticos, A4.

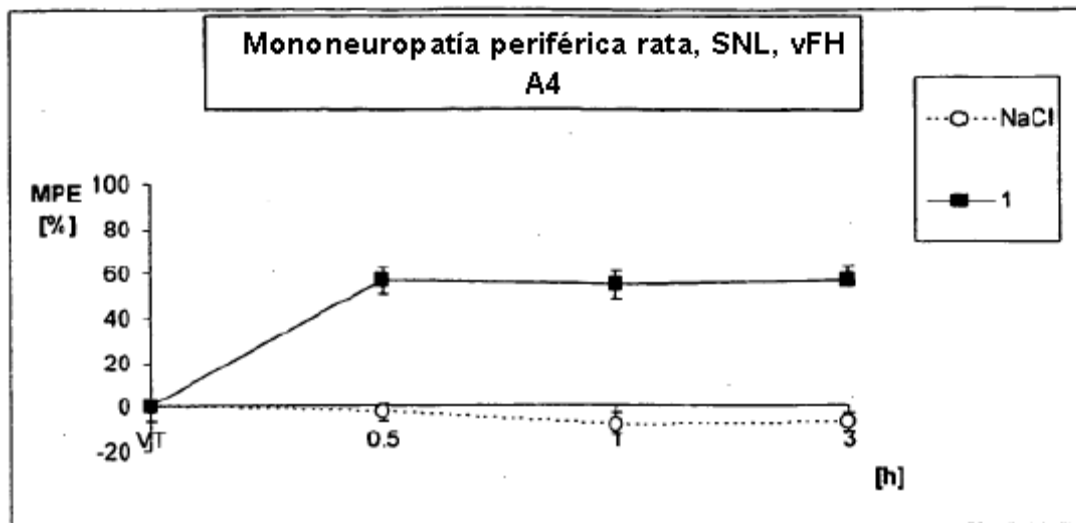


Figura 6a: Separación del efecto antinociceptivo y el efecto antialodínico en animales neuropáticos, A4.

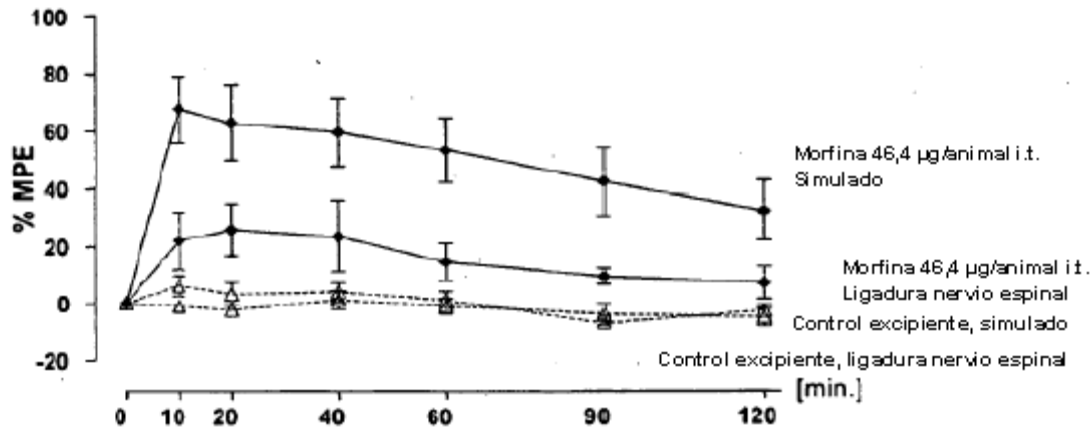


Figura 7: Morfina en animales naive y neuropáticos, comparación.

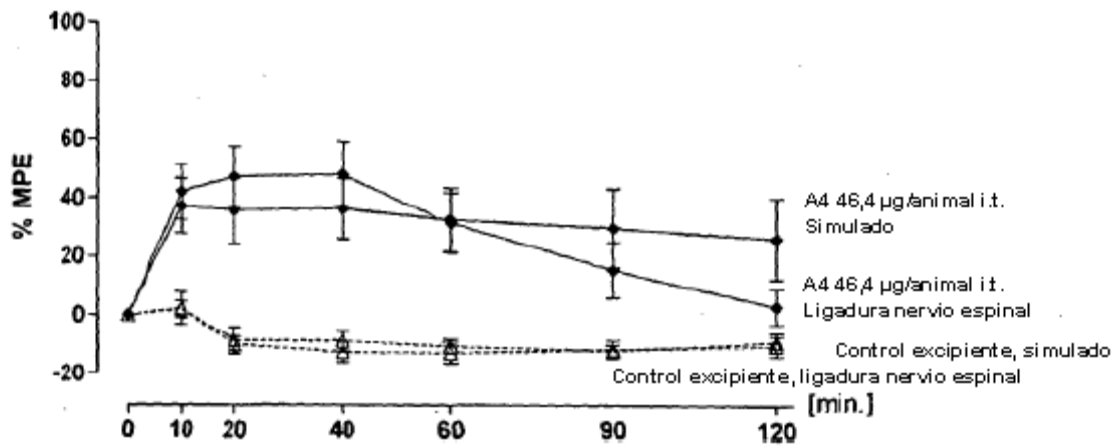


Figura 8: A4 en animales naive y neuropáticos, comparación.

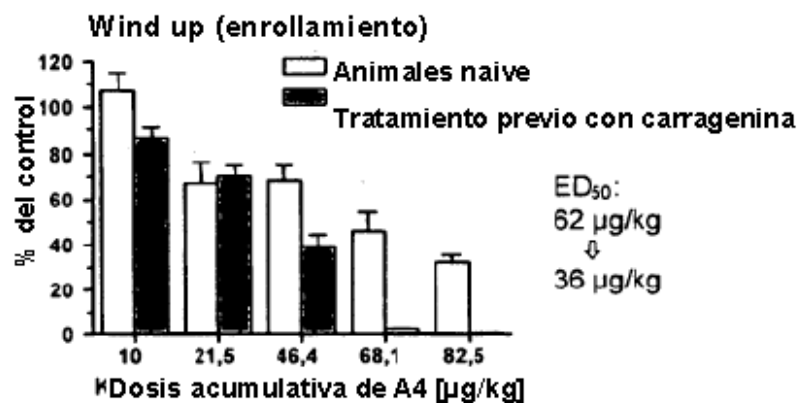


Figura 9: Dolor inflamatorio: derivaciones *Single-Motor-Unit* en ratas espinalizadas, comparación de animales naive y animales tratados previamente con carragaenina, A4.

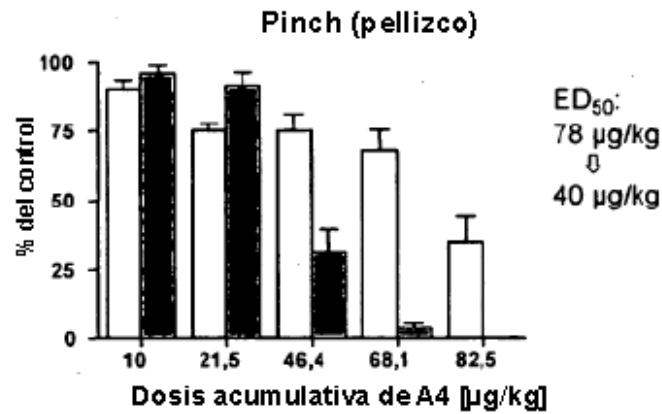


Figura 10: Dolor inflamatorio: derivaciones *Single-Motor-Unit* en ratas espinalizadas, comparación de animales naive y animales tratados previamente con carragena, A4.

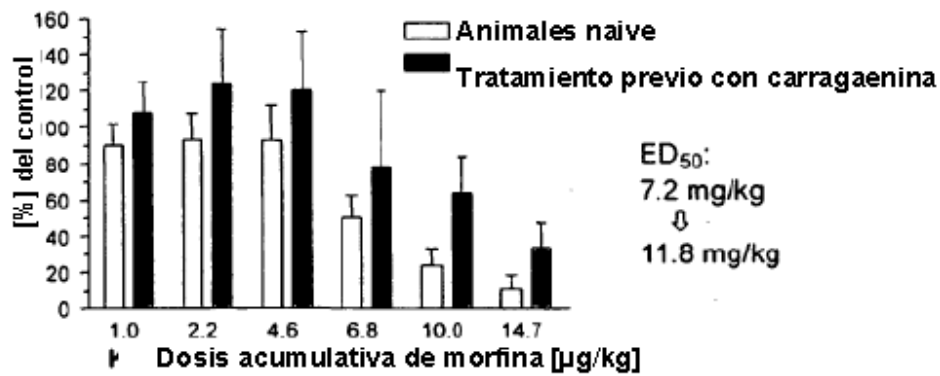


Figura 11: Dolor inflamatorio: derivaciones *Single-Motor-Unit* en ratas espinalizadas, comparación de animales naive y animales tratados previamente con carragena, morfina.

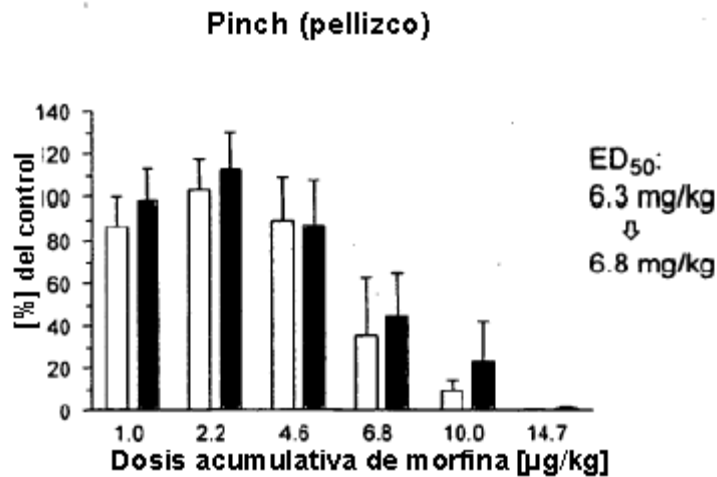


Figura 11a: Dolor inflamatorio: derivaciones *Single-Motor-Unit* en ratas espinalizadas, comparación de animales naive y animales tratados previamente con carragaenina, morfina.

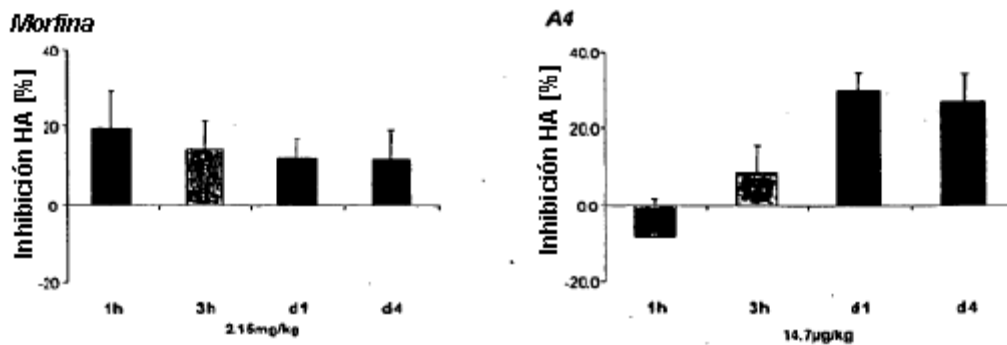


Figura 12: Hiperalgesia inducida por CFA en ratas: determinación del efecto antinociceptivo (incluyendo el efecto antihiperálgico) (en función del tiempo - 1 hora a 4 días después de la administración de CFA).

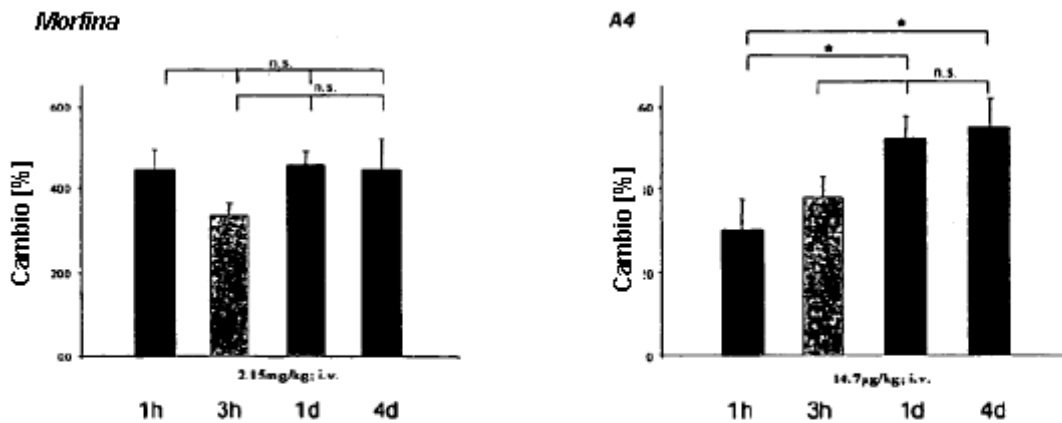


Figura 12a: Cambio del efecto antinociceptivo (incluyendo el efecto antihiperálgico).

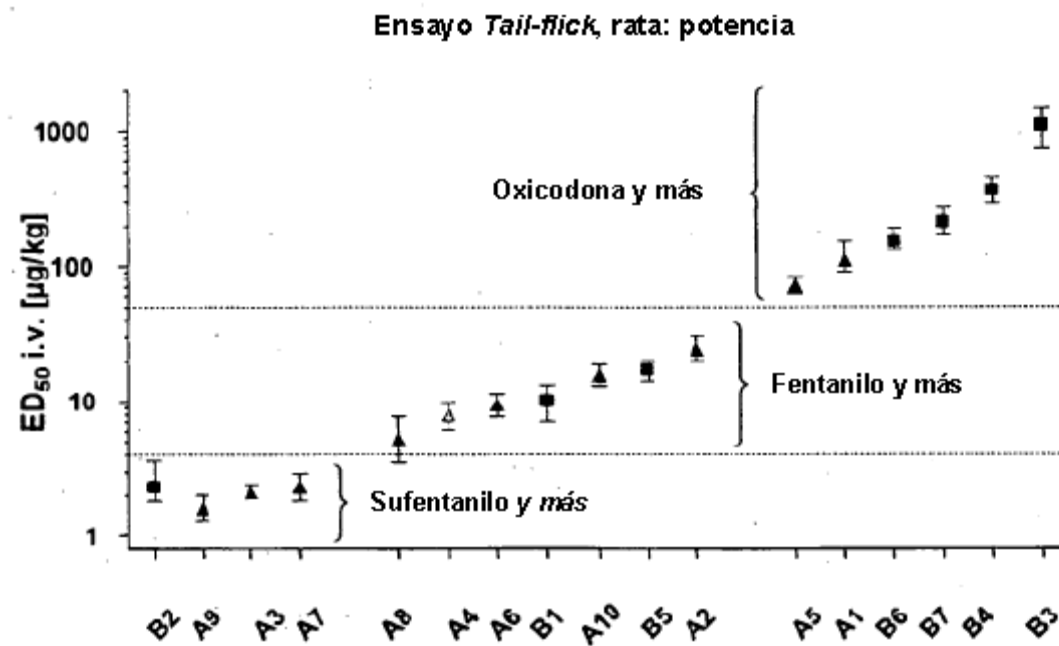


Figura 13: Comparación de las dosis con eficacia semimáxima de agonistas de ORL1/µ mixtos y opioides estándar después de administración de bolo i.v. en un modelo de dolor agudo en roedores (*Tail-flick*, rata).

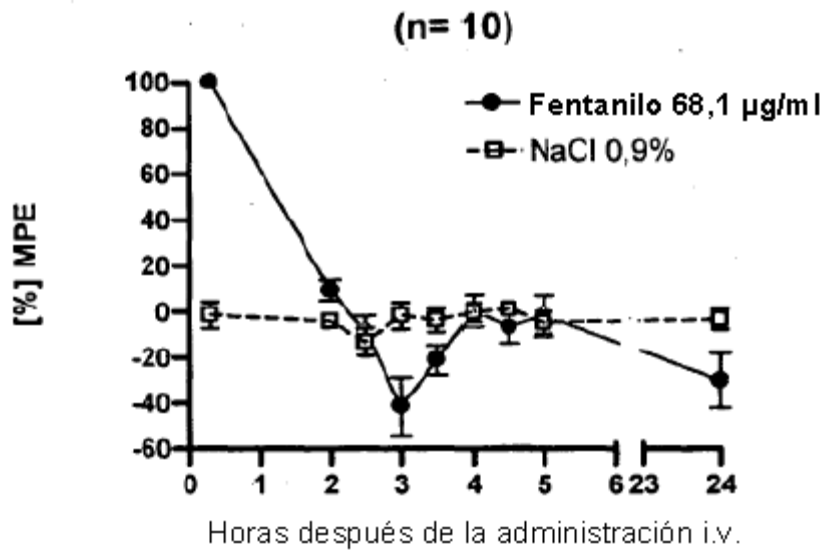


Figura 14: Aparición de hiperalgesia transitoria después de la administración de fentanilo.

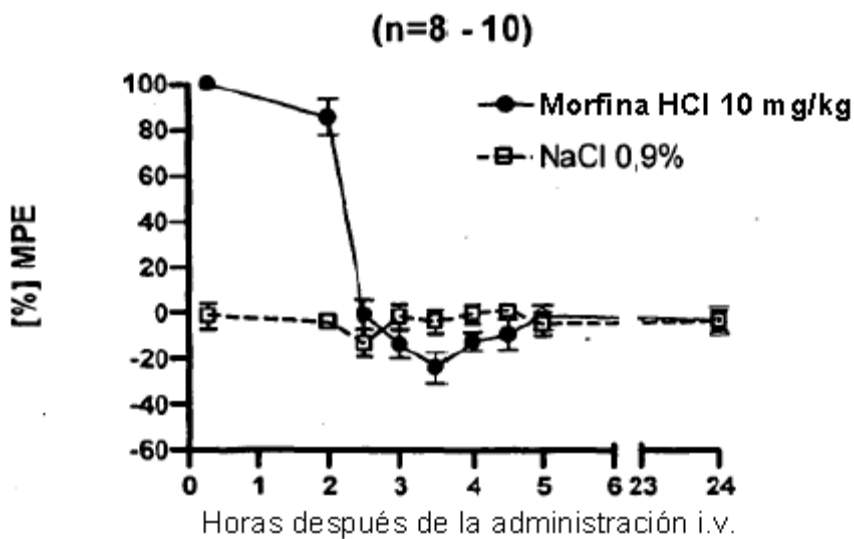


Figura 14a: Aparición de hiperalgesia transitoria después de la administración de morfina.

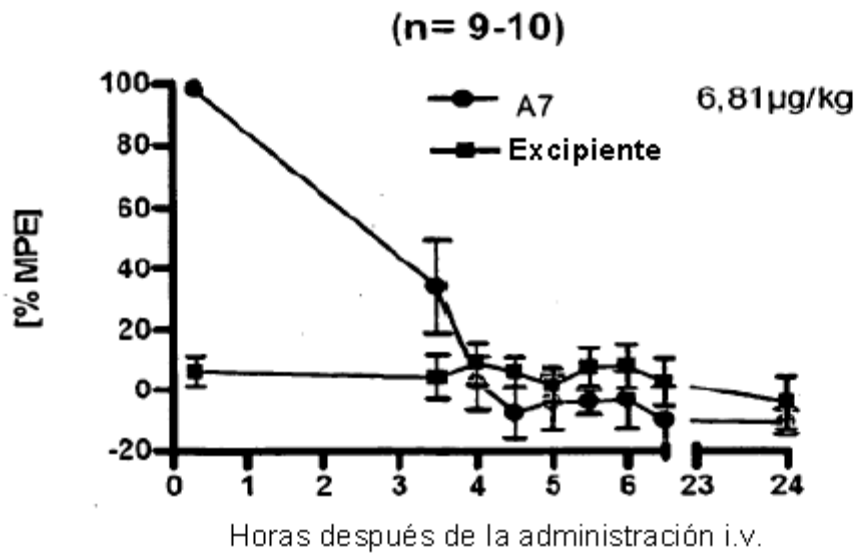


Figura 14b: Aparición de hiperalgesia transitoria después de la administración de A7.

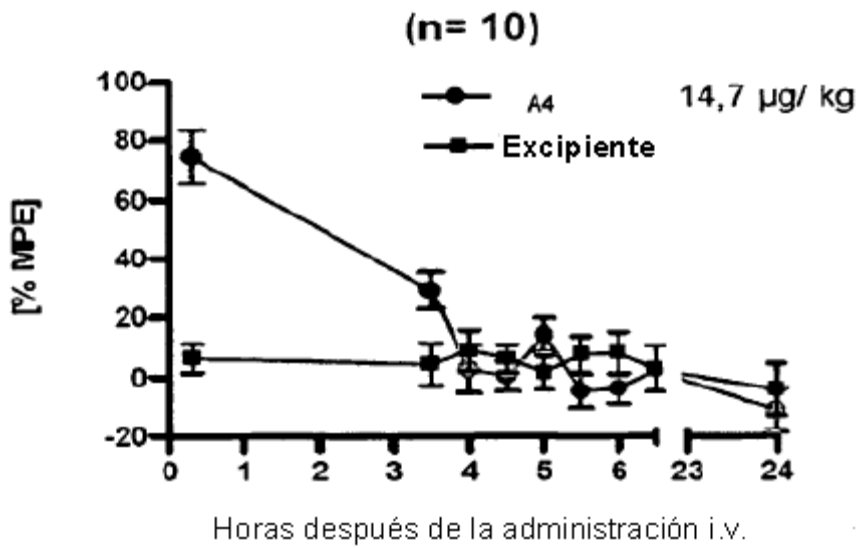


Figura 14c: Aparición de hiperalgesia transitoria después de la administración de A4.

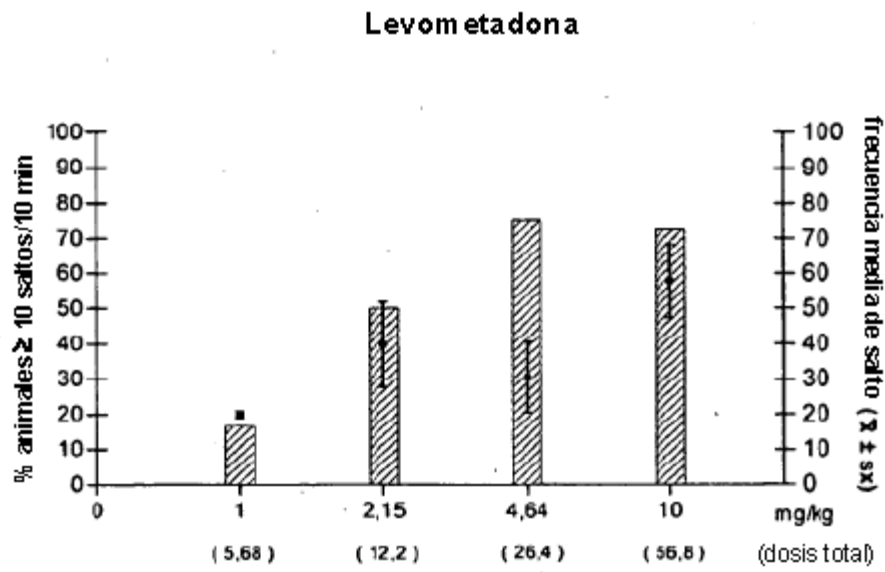


Figura 15: Saltos por abstinencia después de la administración de levometadona.

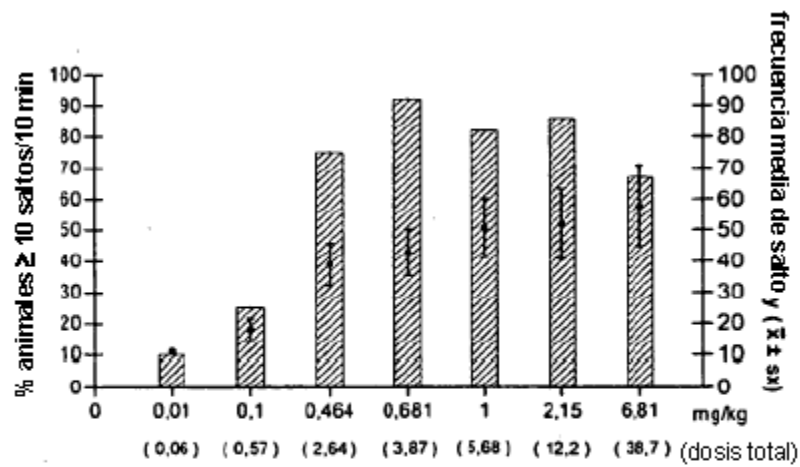


Figura 15a: Saltos por abstinencia después de la administración de B8.

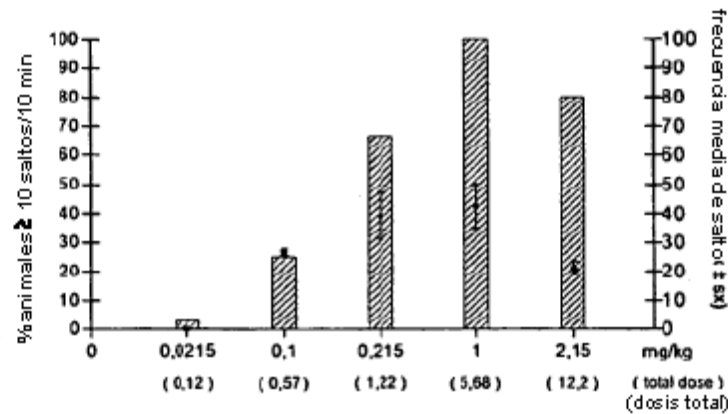


Figura 15b: Saltos por abstinencia después de la administración de A1.

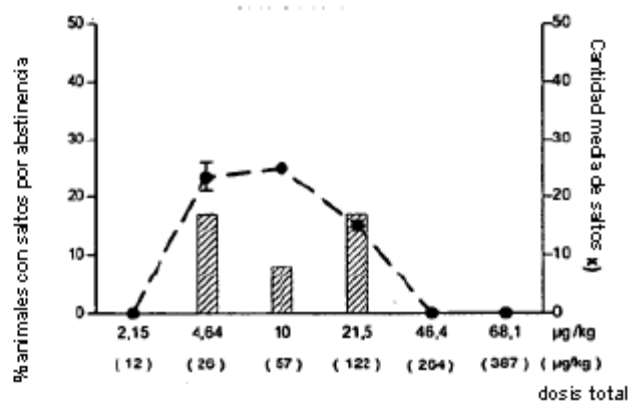


Figura 15c: Saltos por abstinencia después de la administración de A9.

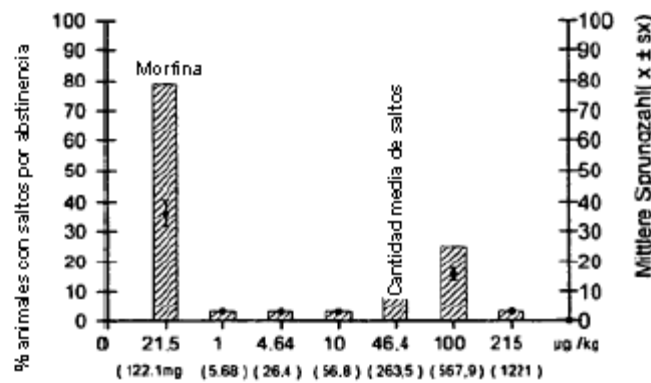


Figura 15d: Saltos por abstinencia después de la administración de A4 con morfina como sustancia comparativa.

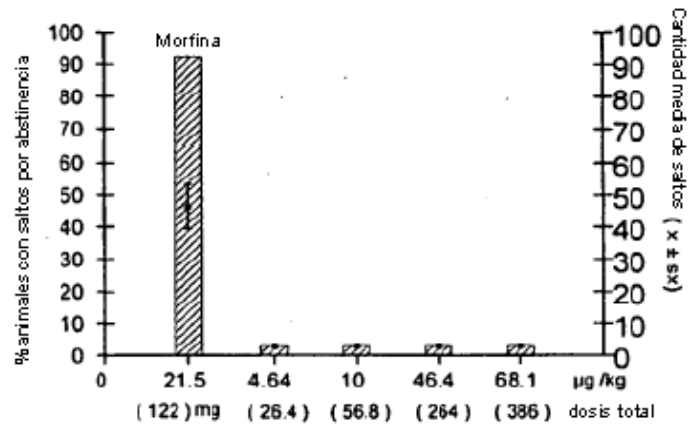


Figura 15e: Saltos por abstinencia después de la administración de A7 con morfina como sustancia comparativa.

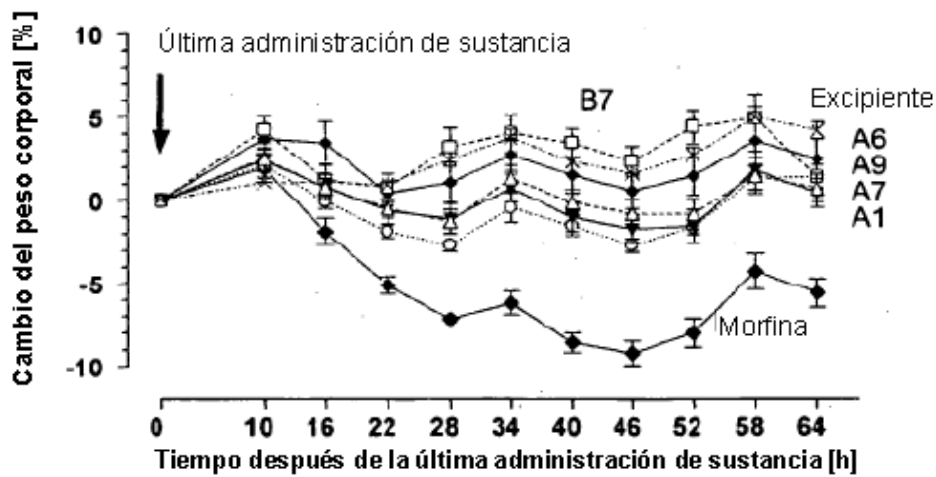


Figura 16: Abstinencia espontánea

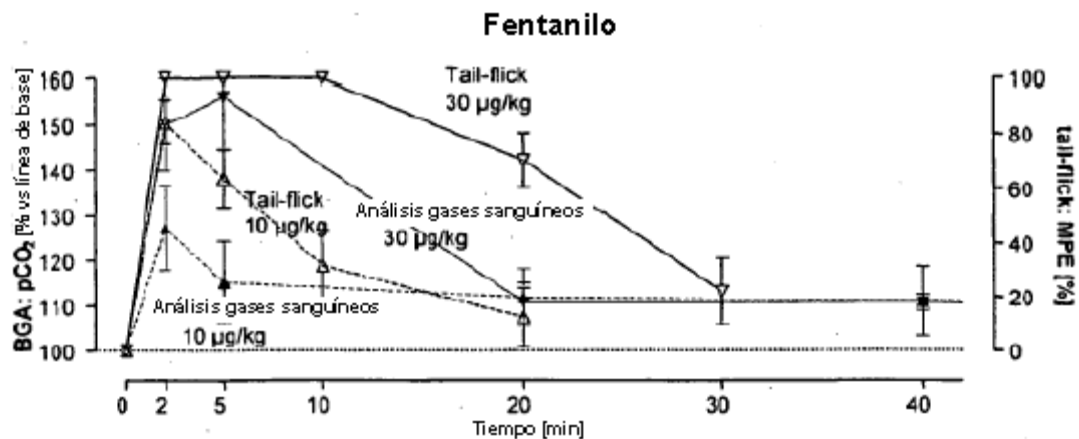


Figura 17: Desarrollo en el tiempo del efecto analgésico en el ensayo *Tail-flick* y comparación del mismo con el desarrollo en el tiempo de la pCO₂ arterial tanto en caso de una dosis con pleno efecto analgésico como en caso de la dosis analgésica umbral (administración en cada caso por bolo i.v.).

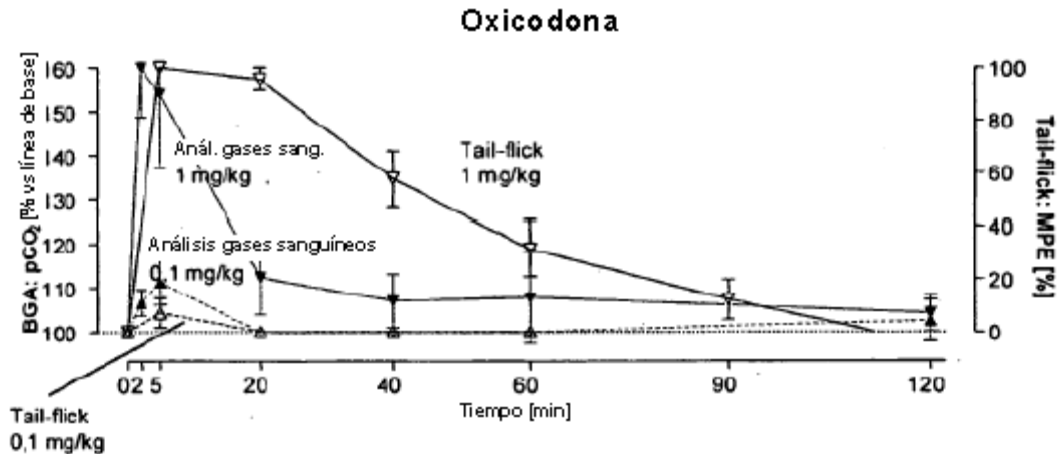


Figura 17a: Desarrollo en el tiempo del efecto analgésico en el ensayo *Tail-flick* y comparación del mismo con el desarrollo en el tiempo de la pCO₂ arterial tanto en caso de una dosis con pleno efecto analgésico como en caso de la dosis analgésica umbral (administración en cada caso por bolo i.v.).

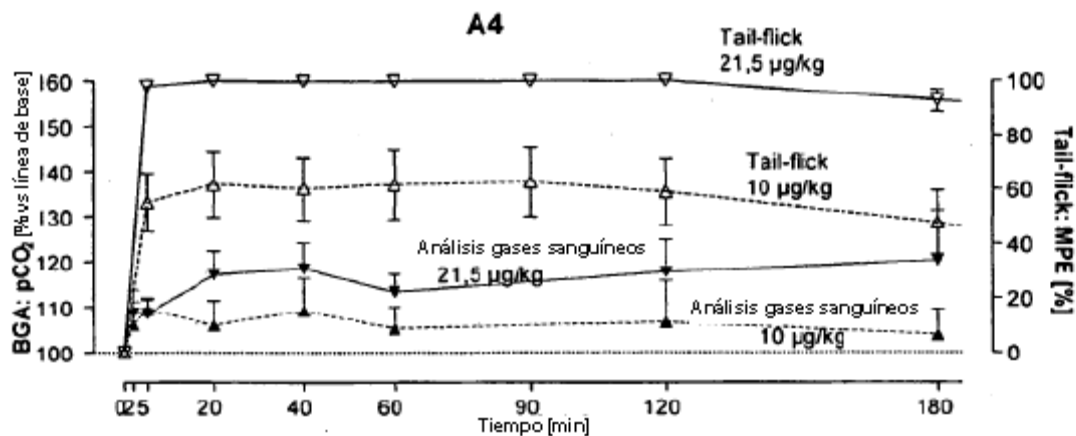


Figura 17b: Desarrollo en el tiempo del efecto analgésico en el ensayo *Tail-flick* y comparación del mismo con el desarrollo en el tiempo de la pCO₂ arterial tanto en caso de una dosis con pleno efecto analgésico como en caso de la dosis analgésica umbral (administración en cada caso por bolo i.v.).

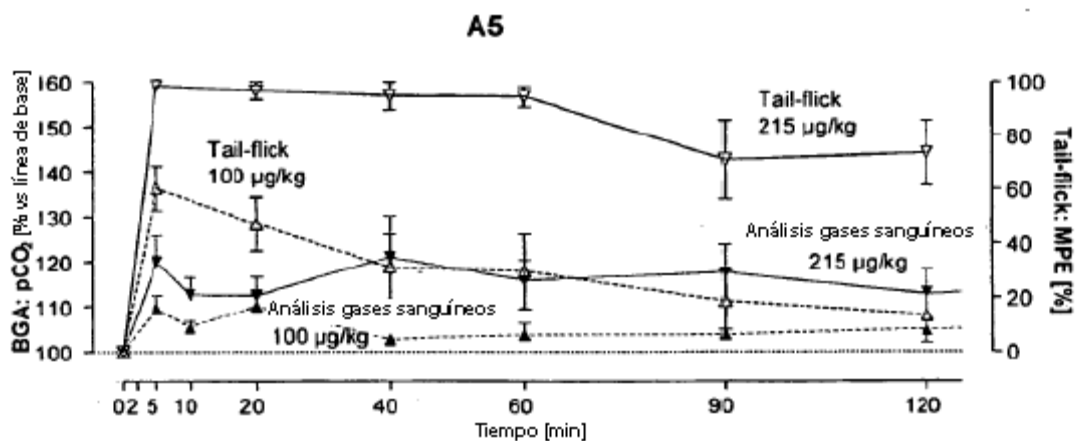


Figura 17c: Desarrollo en el tiempo del efecto analgésico en el ensayo *Tail-flick* y comparación del mismo con el desarrollo en el tiempo de la pCO₂ arterial tanto en caso de una dosis con pleno efecto analgésico como en caso de la dosis analgésica umbral (administración en cada caso por bolo i.v.).

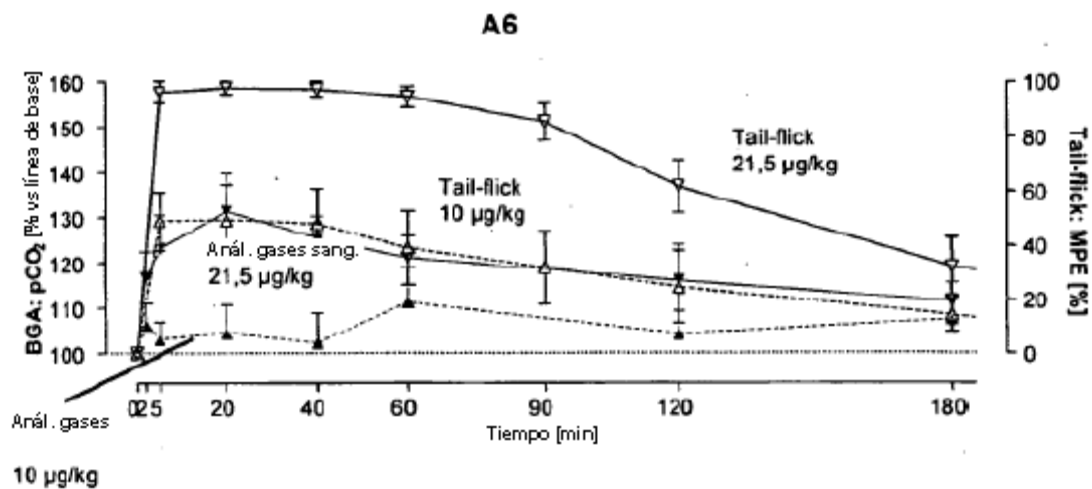


Figura 17d: Desarrollo en el tiempo del efecto analgésico en el ensayo *Tail-flick* y comparación del mismo con el desarrollo en el tiempo de la pCO₂ arterial tanto en caso de una dosis con pleno efecto analgésico como en caso de la dosis analgésica umbral (administración en cada caso por bolo i.v.).

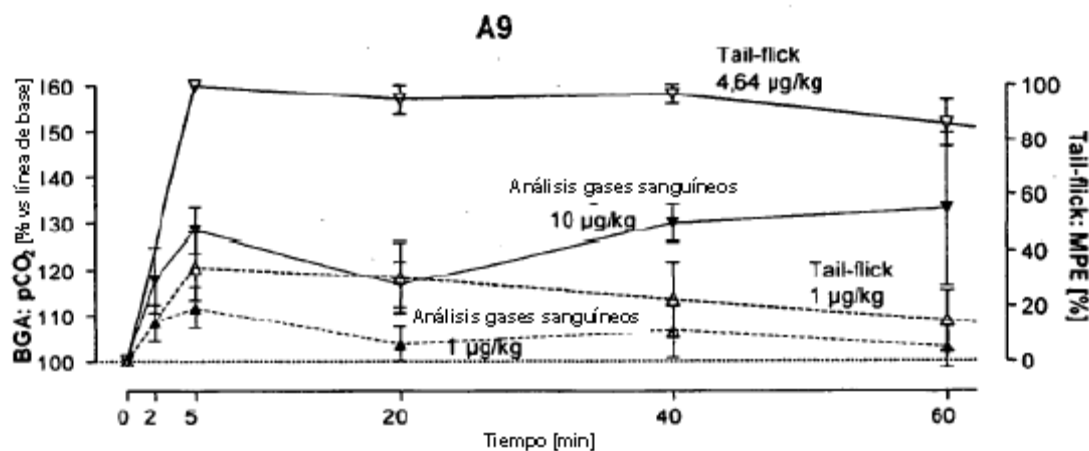


Figura 17e: Desarrollo en el tiempo del efecto analgésico en el ensayo *Tail-flick* y comparación del mismo con el desarrollo en el tiempo de la pCO₂ arterial tanto en caso de una dosis con pleno efecto analgésico como en caso de la dosis analgésica umbral (administración en cada caso por bolo i.v.).

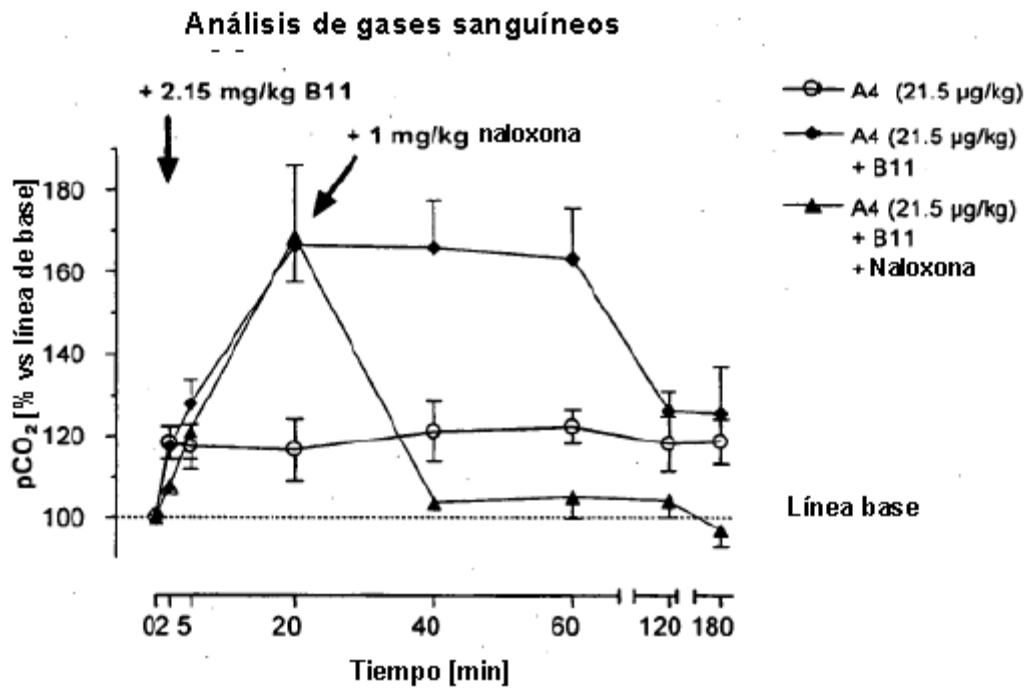


Figura 18: Demostración del efecto positivo de los agonistas de ORL1/ μ mixtos en la depresión respiratoria por medio de experimentos de antagonización.

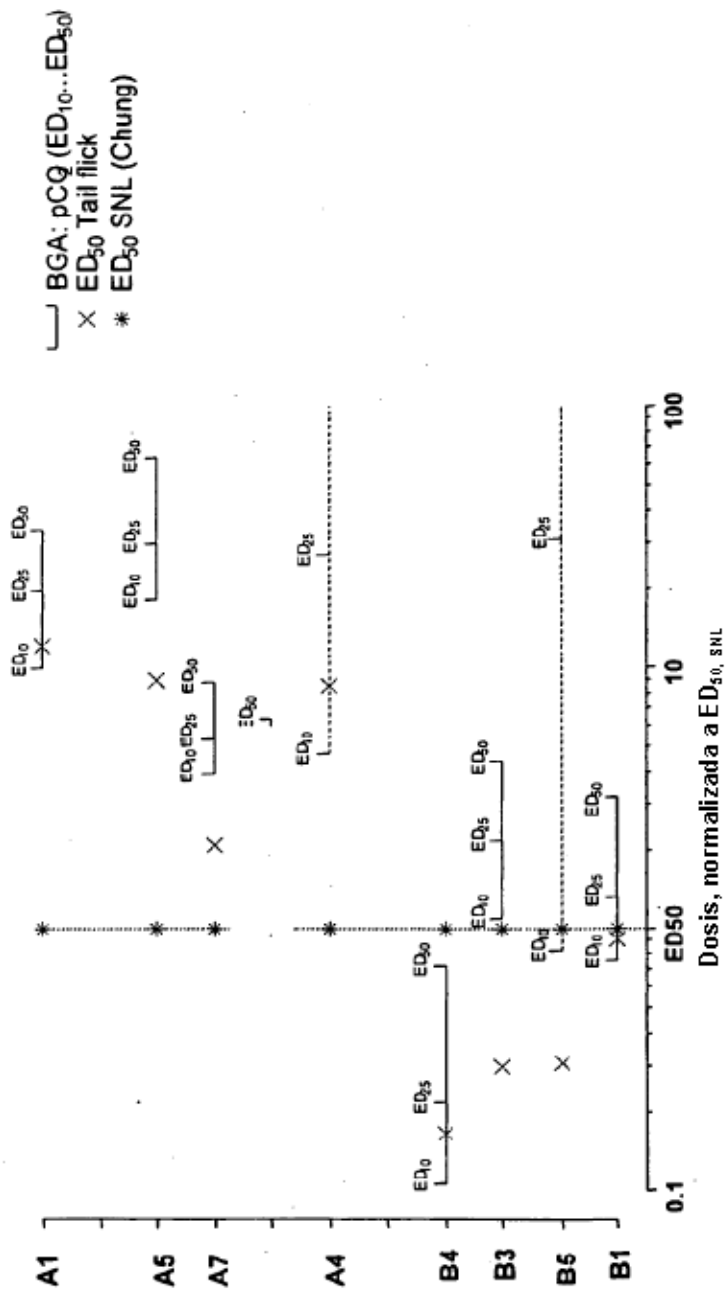


Figura 20: Márgenes entre analgesia y efectos secundarios mediante el ejemplo de la comparación de la depresión respiratoria en caso de opioides μ puros y en caso de agonistas de ORL1/ μ mixtos.

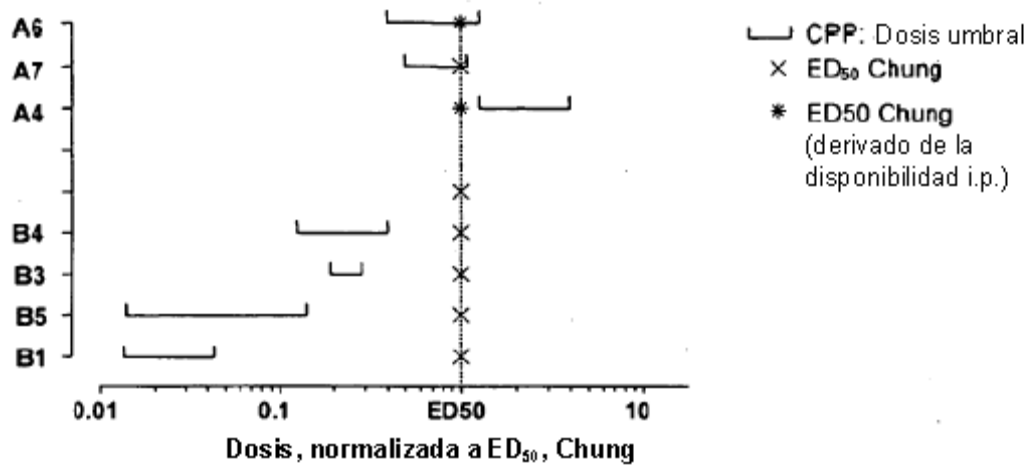


Figura 21: Márgenes entre analgesia y efectos secundarios mediante el ejemplo de la comparación de la dependencia psíquica en caso de opioides μ puros y en caso de agonistas de ORL1/ μ mixtos.

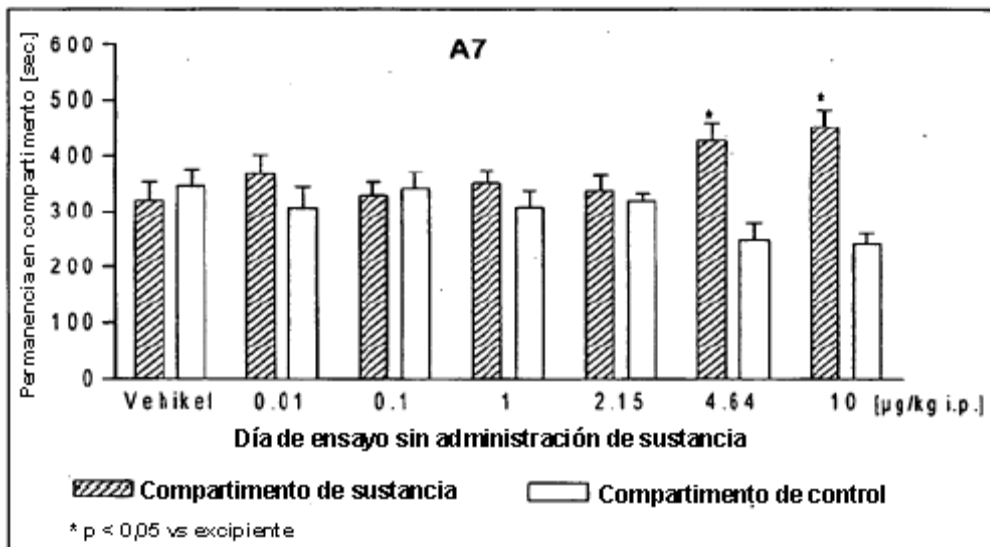


Figura 22: Preferencia de lugar observada después de la administración de A7.

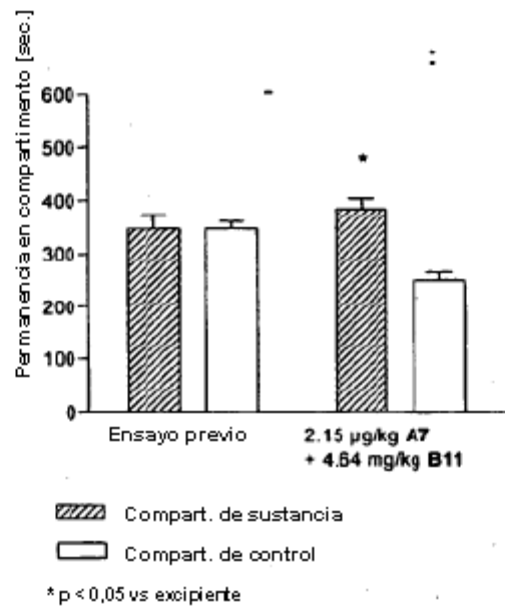


Figura 23: Intensificación de la preferencia de lugar después de la antagonización del componente ORL1.

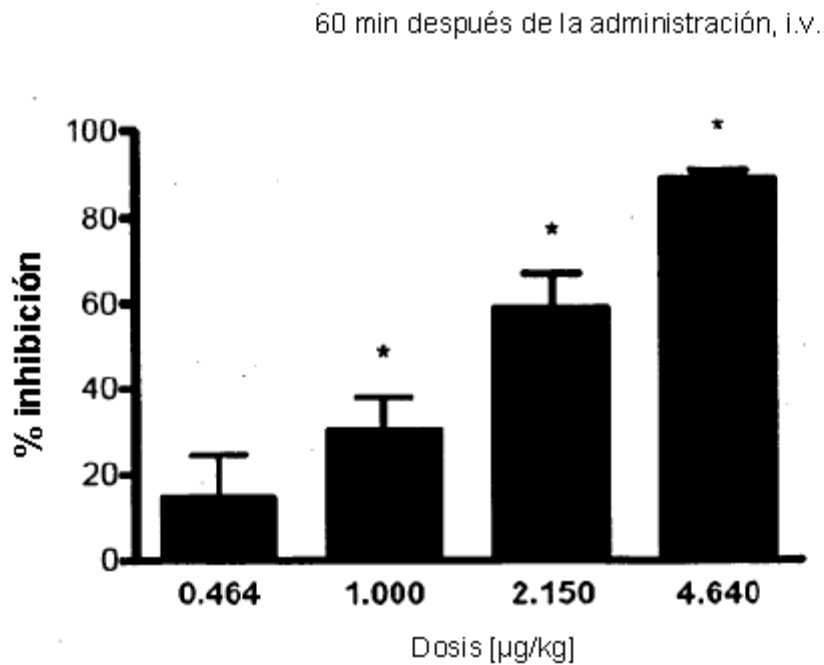


Figura 24: Dolor polineuropático inducido por agentes citostáticos, A4.

60 min después de la administración, i.p.

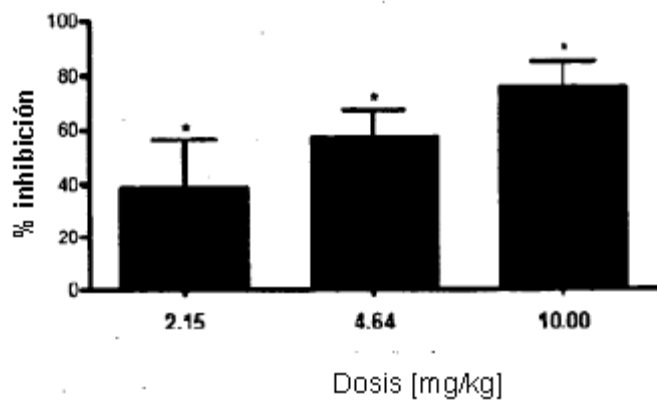
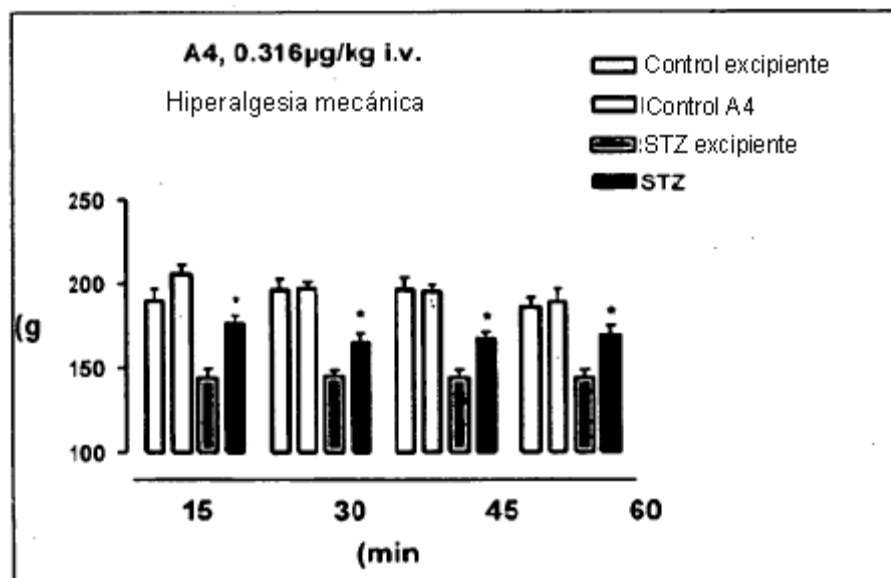
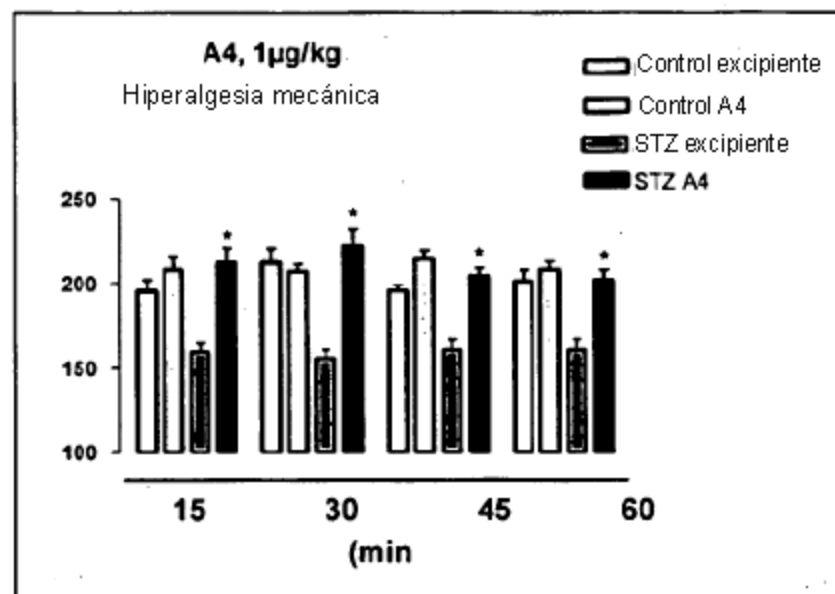


Figura 25: Dolor polineuropático inducido por agentes citostáticos, morfina.

a)



b)



c)

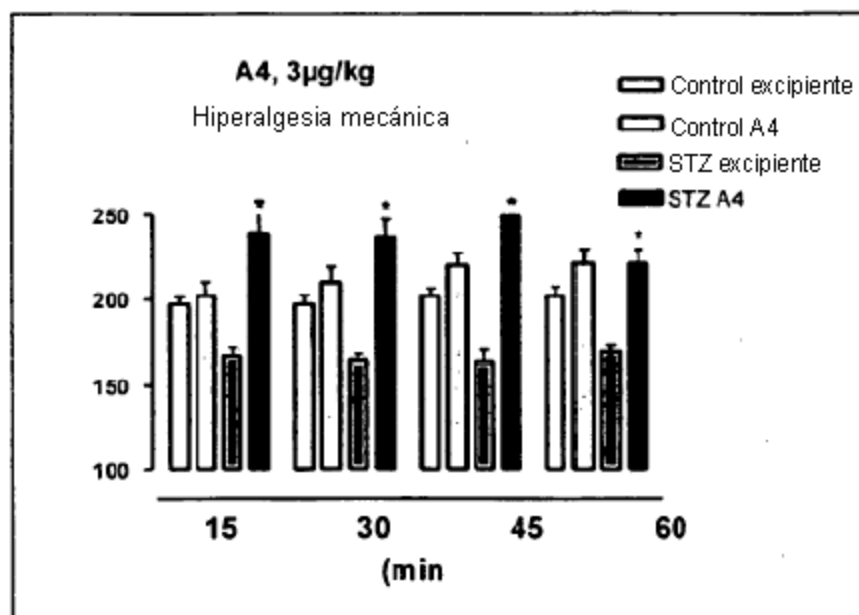
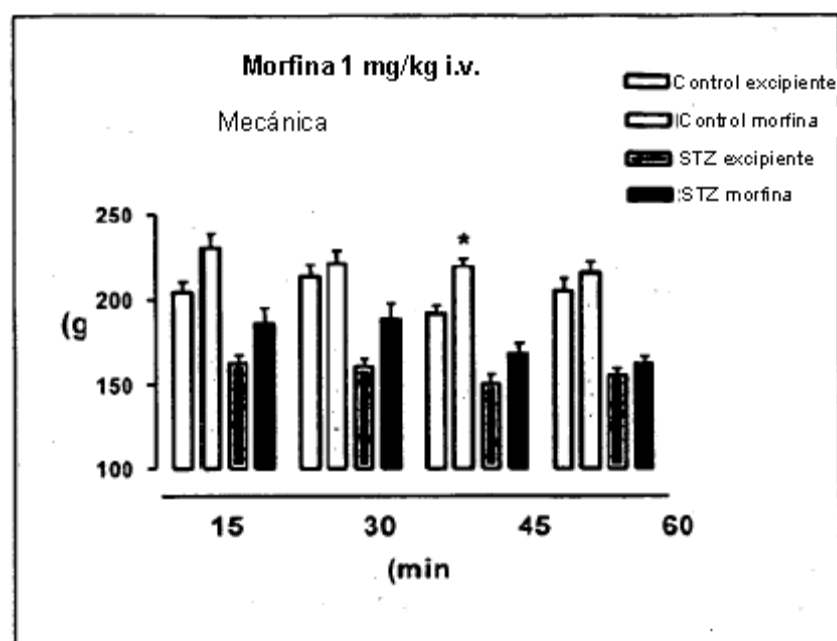


Figura 26: Dolor polineuropático inducido por STZ, A4, tres dosis.



b)

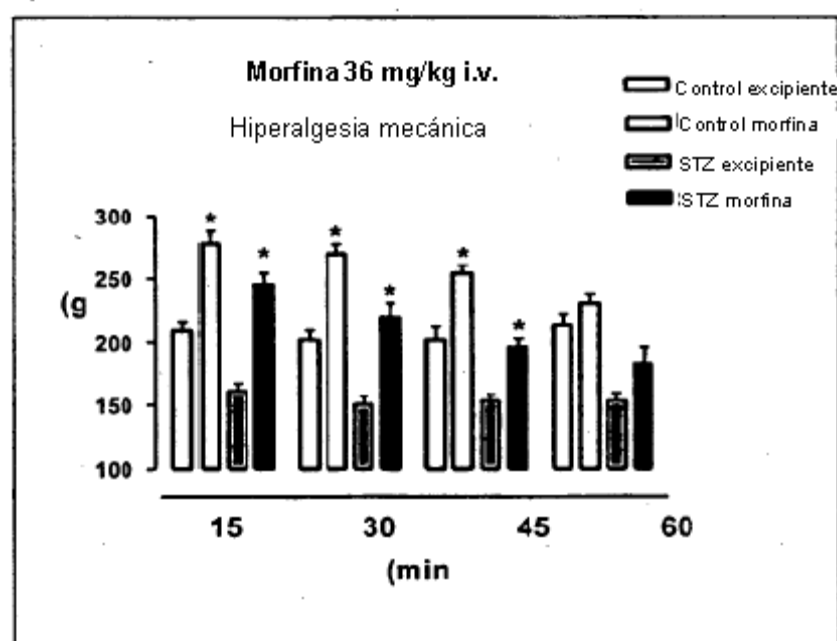
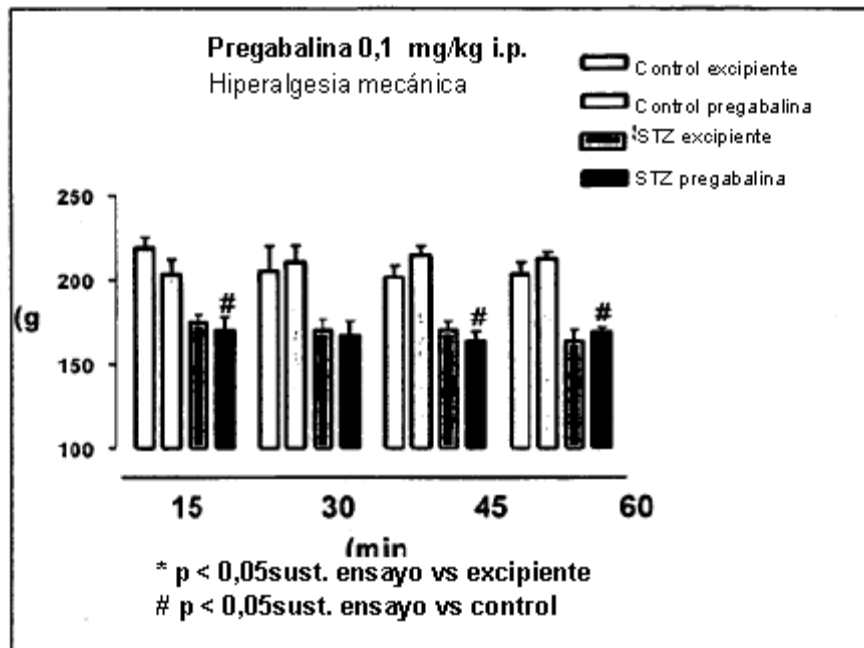
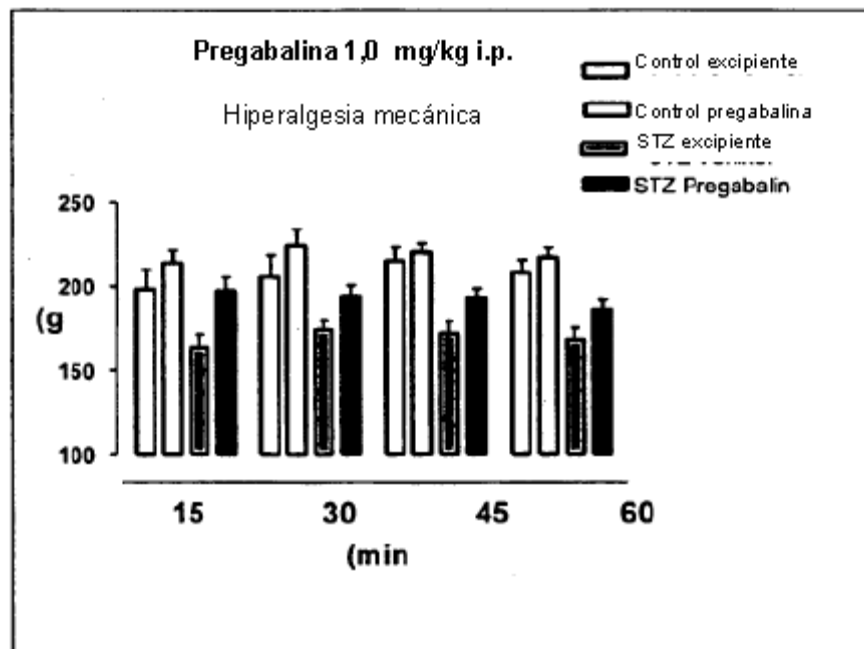


Figura 27: Dolor polineuropático inducido por STZ, morfina, dos dosis.

a)



b)



c)

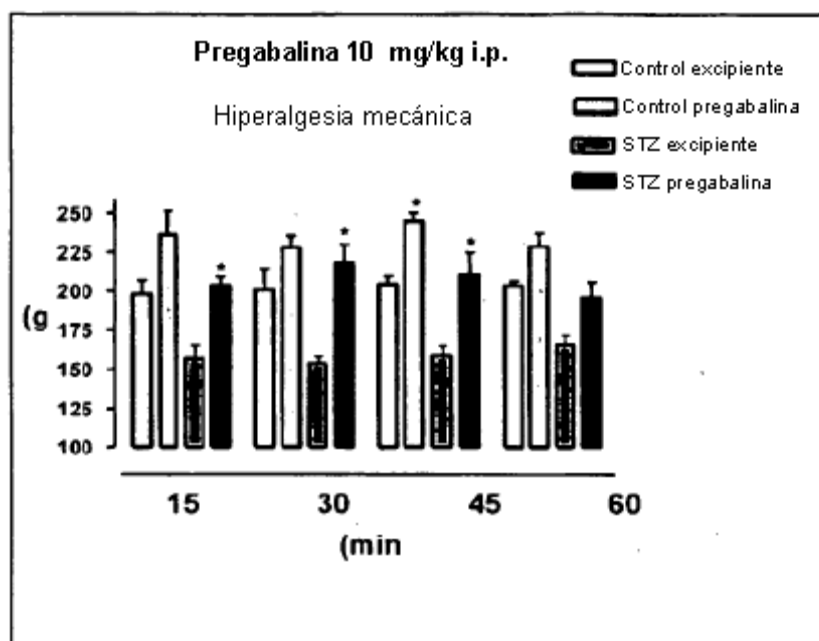


Figura 28: Dolor polineuropático inducido por STZ, pregabalina, tres dosis.