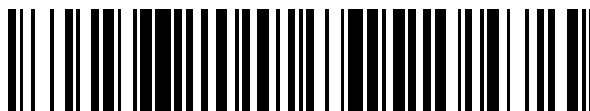


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 360**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 231/22 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2009 E 09735235 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2276744**

54 Título: **1-Aril-3-aminoalcoxi-pirazoles como ligandos sigma que potencian el efecto analgésico de opioides y atenúan la dependencia de los mismos**

30 Prioridad:

25.04.2008 EP 08380122

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.01.2015

73 Titular/es:

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)
Avda Mare de Déu de Montserrat 221
08041 Barcelona, ES

72 Inventor/es:

BUSCHMANN, HELMUT HEINRICH;
VELA-HERNÁNDEZ, JOSÉ MIGUEL y
ZAMANILLO-CASTANEDO, DANIEL

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 526 360 T3

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

DESCRIPCIÓN

1-Aril-3-aminoalcoxi-pirazoles como ligandos sigma que potencian el efecto analgésico de opioides y atenúan la dependencia de los mismos

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a la potenciación del efecto analgésico de opioides y opiáceos, así como a la atenuación de la adicción a los mismos. Más específicamente, la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica de un grupo de ligandos del receptor sigma y ligandos del receptor opioide para potenciar el efecto analgésico de los opioides y opiáceos y, al mismo tiempo, para reducir la dependencia inducida por los mismos.

Antecedentes de la invención

- 10 Los opioides y opiáceos son potentes analgésicos ampliamente usados en la práctica clínica. Los fármacos opioides y opiáceos se clasifican por su selectividad de unión con los receptores celulares y tejidos diferenciados a los que se une un tipo de fármaco específico como ligando. Estos receptores incluyen los receptores mu (μ), delta (δ), kappa (κ) y nociceptivos.

- 15 Los conocidos narcóticos opiáceos, tales como la morfina y sus análogos, son selectivos frente a los receptores mu de opioides. Los receptores mu median analgesia, depresión respiratoria e inhibición del tránsito gastrointestinal. Los receptores kappa median analgesia y sedación. Sin embargo, a pesar de su buena actividad como analgésicos, los opioides y opiáceos presentan el inconveniente de causar dependencia.

- 20 Los receptores sigma son un tipo de receptores no opiáceos de gran interés farmacológico debido a su papel en procesos relacionados con la analgesia. Los sitios de unión sigma presentan una afinidad preferente por los isómeros dextrógiros de ciertos benzomorfanos opiáceos, tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)pentazocina, así como por algunos narcolépticos tales como haloperidol. El receptor sigma posee al menos dos subtipos, que se pueden distinguir mediante isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacológicos. SKF 10047 presenta una afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 (σ -1) y una afinidad micromolar por el sitio sigma 2 (σ -2). El haloperidol muestra afinidades similares para ambos subtipos.

- 25 Se ha descrito que algunos ligandos sigma, en combinación con opioides u opiáceos, son capaces de modular el efecto analgésico de estos. Se sabe, por ejemplo, que el haloperidol potencia la actividad de diferentes opiáceos, tales como morfina, DADL o bremazocina [*Chichenkov, O.N. et al.*: Effect of haloperidol on the analgesic activity of intracisternally and intrathecally injected opiate agonists, *Farmakologiya i Toksikologiya* (Moscú) (1985), 48(4), 58-61]. *Chien C. et al.* también han mencionado el efecto sinérgico de la combinación de haloperidol y morfina [Selective antagonism of opioid analgesia by a sigma system, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1994), 271, 1583-1590, y Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats, *Neurosci. Lett.* (1995), 190, 137-139], y *Marazzo A. et al.* han mostrado la capacidad del ligando sigma (+)-MR200 para modular la analgesia mediada por el receptor de κ -opioide. *Mei J. et al.* han confirmado la importancia de los receptores sigma-1 como sistema modulador de la actividad analgésica de los fármacos opiáceos [Sigma1 receptor modulation of opioid analgesia in the mouse, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2002), 300(3), 1070-1074]. No obstante, en todos estos casos persiste el problema de la dependencia inducida por los opioides y opiáceos.

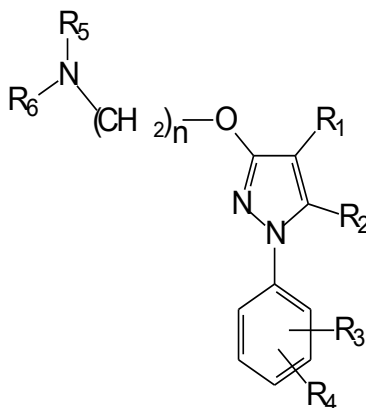
- 40 Uno de los planteamientos farmacológicos propuestos para resolver el problema de la dependencia de opioides y opiáceos ha consistido en la coadministración de opioides u opiáceos y ligandos sigma. Por ejemplo, se ha visto que el agonista del receptor sigma-1, SA4503, ejerce un efecto modulador sobre la adicción a morfina [Nomura, M. et al.: Studies on drug dependence (Rept. 322): Attenuation of morphine- and psychostimulants-induced place preference by sigma1 receptor agonist SA4503, *72nd Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society* (Sapporo, Japón, marzo de 1999)]. También el agonista sigma-1 DHEA ha mostrado cierta capacidad para atenuar el desarrollo de la dependencia a morfina [Noda, Y. et al.: A neuroactive steroid, dehydroepiandrosterone sulfate, attenuates the development of morphine dependence: an association with sigma1 receptors, *31st Annual Meeting of the Society of Neuroscience* (San Diego, noviembre de 2001)]. El documento EP1130018 describe el uso de ligandos sigma para el tratamiento de la adicción farmacológica a morfina, cocaína y metanfetamina. Sin embargo, ninguno de estos planteamientos muestra una potenciación del efecto analgésico de la morfina.

Por lo tanto, resulta deseable encontrar ligandos sigma que sean capaces de potenciar sinérgicamente el efecto analgésico de opioides u opiáceos mientras que se atenúa, al mismo tiempo, la dependencia de los mismos.

Sumario de la invención

50 Los inventores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que ciertos ligandos sigma específicos muestran la capacidad de potenciar sinérgicamente los efectos analgésicos de opioides u opiáceos mientras que reducen al mismo tiempo la dependencia inducida por los mismos.

Un objetivo de la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica de al menos un ligando sigma y al menos un ligando del receptor opioide, en la que el ligando sigma tiene la fórmula general (I):



(I)

5 en la que

R₁ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, arilaquilo, heterociclilo no aromático, heterociclilo aromático, heterocicilalquilo, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

10 R₂ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, arilaquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, arilaquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno, o ellos forman juntos un sistema de anillos condensados;

15 R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, arilaquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno, o forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo;

n se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

20 t es 1, 2 o 3;

R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclilo, alcoxi, ariloxi o halógeno;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 En el presente documento, también se describe la administración simultánea, separada o secuencial de una combinación tal como se define anteriormente para potenciar el efecto analgésico de un opioide u opiáceo y/o reducir su dependencia.

Breve descripción de las figuras

30 Figura 1: Efectos de dosis/respuesta de la administración aguda del compuesto 63 (10, 20, 40 y 80 mg/kg, i.p.) en el ensayo de retirada de la cola en ratones CD-1 macho de tipo salvaje (A) y en ratones CD-1 deficientes en σ 1R (B). Los compuestos se inyectaron 30 min antes del ensayo. Los datos, obtenidos a partir de 12 animales (A) o 10 (B) por grupo, se representan como media \pm ESM de la latencia de retirada de la cola (s). ***p < 0,001 frente al grupo tratado con vehículo (HPMC al 0,5 %) (ANOVA seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Newman-Keuls).

35 Figura 2: Efectos de dosis/respuesta de la administración aguda de morfina (1,25, 2,5, 5 y 10 mg/kg, sc) en el ensayo de retirada de la cola en ratones CD-1 macho de tipo salvaje. Los compuestos se inyectaron 30 min antes del ensayo. Los datos, obtenidos a partir de 8 animales por grupo, se representan como media \pm ESM de la latencia

de retirada de la cola (s). *p < 0,05, ***p < 0,001 frente al grupo tratado con vehículo (solución salina) (ANOVA seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Newman-Keuls).

Figura 3: Efectos de dosis/respuesta de la administración aguda de morfina (1,25, 2,5, 5 y 10 mg/kg, sc) en el ensayo de retirada de la cola en ratones CD-1 macho deficientes en σ 1R. Los compuestos se inyectaron 30min antes del ensayo. Los datos, obtenidos a partir de 10 a 11 animales por grupo, se representan como media \pm ESM de la latencia de retirada de la cola (s). ***p < 0,001 frente al grupo tratado con vehículo (solución salina) (ANOVA seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Newman-Keuls).

Figura 4: Curvas sigmoidales de dosis/respuesta de morfina (1,25, 2,5, 5 y 10 mg/kg, sc) en el ensayo de retirada de la cola en ratones CD1 macho de tipo salvaje y deficientes en σ 1R. Los compuestos se inyectaron 30 min antes del ensayo. Los datos, obtenidos a partir de 8 a 11 animales por grupo, se representan como porcentajes medios \pm ESM de analgesia (%). Encarte: Latencia de retirada de la cola de ambos grupos (de tipo salvaje y deficiente en σ 1R) tratados con vehículo. *p < 0,05, ***p < 0,001 frente al grupo correspondiente tratado con vehículo (solución salina) (ANOVA seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Newman-Keuls).

Figura 5A: Potenciación de las acciones antinociceptivas de morfina (2 mg/kg, sc) mediante el compuesto 63 (10, 20, 40 mg/kg, ip) en el ensayo de retirada de la cola en ratones CD-1 macho de tipo salvaje. Los compuestos se inyectaron 30 min antes del ensayo. Los datos, obtenidos a partir de 11 a 12 animales por grupo, se representan como media \pm ESM de la latencia de retirada de la cola (s). ***p < 0,001 frente al grupo tratado con vehículo, ####p < 0,001 frente al grupo tratado con morfina (2 mg/kg) (ANOVA seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Newman-Keuls). B) Representación de las curvas sigmoidales de dosis/respuesta.

Figura 6: Curvas sigmoidales de dosis/respuesta de morfina (1, 2, 4 y 10 mg/kg, sc) y de la combinación del compuesto 63 (40 mg/kg, ip) con morfina (1, 2 y 4 mg/kg, sc) en el ensayo de retirada de la cola en ratones CD-1 macho de tipo salvaje. Los compuestos se inyectaron 30 min antes del ensayo. Los datos, obtenidos a partir de 10 a 11 animales por grupo, se representan como porcentajes medios \pm ESM de analgesia (%). **p < 0,01; ***p < 0,001 frente al grupo correspondiente tratado con vehículo (ANOVA seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Newman-Keuls). #p < 0,05 frente al grupo correspondiente tratado con morfina (2 y 4 mg/kg) (test t no apareado).

Figura 7: Efecto antinociceptivo de morfina (MOR) y de la combinación de morfina + compuesto 63 en el ensayo de retirada de la cola en ratones CD-1 machos de tipo salvaje y deficientes en σ 1R. Los compuestos se inyectaron por vía intraperitoneal 30 min antes del ensayo. Las dosis de los fármacos se expresan en mg/kg (entre paréntesis en el gráfico). Los datos, obtenidos a partir de 6 a 14 animales por grupo, se representan como media \pm ESM de la latencia de retirada de la cola (s). ***p < 0,001 frente al grupo de tipo salvaje tratado con vehículo; ####p < 0,001 frente al grupo de tipo salvaje tratado con MOR + compuesto 63 (ANOVA seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Newman-Keuls).

Figura 8: Efecto sinérgico potenciado de los compuestos 63 y 11 en la analgesia mediada por morfina en comparación con el bien conocido ligando sigma BD1063.

Figura 9: Efecto del compuesto 63 (25 mg/ml, s.c.) en los efectos gratificantes inducidos por morfina en el paradigma de condicionamiento al lugar (valores de puntuación).

Figura 10: Efecto del compuesto 63 (25 mg/kg, s.c.) en los efectos gratificantes inducidos por morfina en el paradigma de condicionamiento al lugar. Tiempo que pasan en el compartimiento asociado al fármaco durante las fases de preconditionamiento y de ensayo.

40 Descripción detallada de la invención

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se da a conocer en la solicitud previa WO2006021462.

Por el término “sal” debe entenderse cualquier forma de un compuesto activo usado de acuerdo con esta invención en la que dicho compuesto se encuentra en forma iónica o está cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o está en solución. Esta definición también incluye sales de amonio cuaternario y complejos de la molécula activa con otras moléculas e iones, en particular complejos formados por interacciones iónicas. La definición incluye en particular sales fisiológicamente aceptables; debe entenderse que este término es equivalente al de “sales farmacéuticamente aceptables”.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere, en el contexto de esta invención, a cualquier sal que se tolere fisiológicamente (lo que normalmente significa que no es tóxica, en particular, como resultado del contraión) cuando se usa de manera adecuada para un tratamiento, aplicado o usado, en particular, en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales fisiológicamente aceptables se pueden formar con cationes o bases, y en el contexto de esta invención se entienden como sales formadas por al menos un compuesto usado de acuerdo con la invención, normalmente un ácido (desprotonado), tal como un anión, y al menos un catión fisiológicamente tolerado, preferentemente inorgánico, especialmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren especialmente las sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, así como las que se forman con cationes amonio

(NH₄⁺). Las sales preferidas son aquéllas que se forman con (mono)- o (di)sodio, (mono)- o (di)potasio, magnesio o calcio. Estas sales fisiológicamente aceptables también se pueden formar con aniones o ácidos, y en el contexto de esta invención se entienden como sales formadas por al menos un compuesto usado de acuerdo con la invención, normalmente protonado, por ejemplo en nitrógeno, tal como un catión, y al menos un anión fisiológicamente tolerado, en particular cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye en el contexto de esta invención específicamente una sal formada por un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados, en particular cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de este tipo de sales son las que se forman con: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

Por el término "solvato" de acuerdo con esta invención debe entenderse cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que dicho compuesto se une mediante un enlace no covalente a otra molécula (normalmente un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, como, por ejemplo, metanolato.

En una realización preferida, R₁ en compuestos de fórmula I se selecciona entre H, -COR₈ o alquilo. Más preferiblemente, R₁ se selecciona entre H, metilo o acetilo. Una realización más preferida es cuando R₁ es H.

En otra realización preferida, R₂ representa H o alquilo, más preferiblemente metilo.

En todavía otra realización preferida de la invención, R₃ y R₄ se encuentran en las posiciones meta y para del grupo fenilo, y preferiblemente, se seleccionan independientemente entre halógeno o alquilo.

En una realización especialmente preferida de la invención, tanto R₃ como R₄ forman, junto con el grupo fenilo, un sistema de anillos condensados, más preferiblemente un sistema de anillo de naftilo.

Asimismo, en el contexto de la presente invención, se prefieren las realizaciones en las que n se selecciona entre 2, 3, 4.

Finalmente, en otra realización se prefiere que R₅ y R₆ formen juntos un grupo morfolin-4-ilo.

En variantes preferidas de la invención, se abarca la combinación de al menos un opioide u opiáceo con al menos un compuesto de fórmula I seleccionado entre:

[1] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilo]etil}morfolina

[2] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilo]-N,N-dietil-etanamina

[3] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol

[4] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol

[5] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilo]etil}piperidina

[6] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilo]etil}-1H-imidazol

[7] 3-{1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilo]etil}piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina

[8] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilo]etil}-4-metilpiperazina

[9] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilo]etil}piperazina-carboxilato de etilo

[10] 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilo]etil)-piperazin-1-il)etanona

[11] 4-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilo]etil}morfolina

[12] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol

[13] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol

[14] 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilo]etil}piperidina

[15] 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilo]etil}-1H-imidazol

[16] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-ilo]etil}morfolina

[17] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol

[18] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol

- [19] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [20] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol
- [21] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
- [22] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina
- 5 [23] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol
- [24] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina
- [25] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metilpiperazina
- [26] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1H-imidazol
- [27] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina
- 10 [28] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-fenilpiperidina
- [29] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona
- [30] 2-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
- [31] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- [32] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
- 15 [33] 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- [34] 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [35] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-piperidina
- [36] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
- [37] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- 20 [38] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
- [39] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- [40] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [41] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [42] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina
- 25 [43] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}pirrolidin-3-amina
- [44] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- [45] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- [46] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
- [47] 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- 30 [48] 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [49] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [50] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina
- [51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-2,6-dimetilmorfolina
- [52] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina
- 35 [53] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol
- [55] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina

- [56] N-bencil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-metilbutan-1-amina
- [57] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-(2-metoxietil)-N-metilbutan-1-amina
- [58] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}tiomorfolina
- [59] 1-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1H-pirazol-4-il]etanona
- 5 [60] 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona
- [61] 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona
- [62] 1-{1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(dietilamino)etoxi]-5-metil-1H-pirazol-4-il}etanona
- [63] 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- [64] N,N-dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etanamina
- 10 [65] 1-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [66] 5-metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol

o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Los opioides y opiáceos son compuestos que se unen a receptores opioides. Los compuestos que se unen al receptor opioide dentro del alcance de la presente invención incluyen opiáceos naturales, tales como morfina, codeína y tebaina; opiáceos semisintéticos, derivados de opioides naturales, tales como hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, oximorfona, desomorfina, diacetilmorfina, nicomorfina, dipropanoil morfina, bencilmorfina y etilmorfina; opioides completamente sintéticos, tales como fentanilo, petidina, metadona, tramadol y propoxifeno; y péptidos opioides endógenos, producidos de manera natural en el cuerpo, tales como endorfinas, encefalinas, dinorfinas y endomorfina y sus análogos. Preferiblemente, el ligando de receptores opioides utilizado según esta invención es morfina o sus análogos.

20

El término "análogo" en el contexto de esta invención se refiere a cualquier entidad estructuralmente derivada u homóloga a un compuesto que se une a un receptor opioide y provoca un efecto analgésico. Los ejemplos de análogos según esta definición incluyen los análogos de morfina dados a conocer, por ejemplo, en el documento EP0975648 o EP0793364.

25 La combinación preferida de la invención comprende la combinación de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y morfina.

La combinación de la invención se puede formular para su administración simultánea, separada o secuencial con al menos un portador, aditivo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En consecuencia, la combinación de los dos compuestos activos puede administrarse:

30 a) Como una combinación que es parte de la misma formulación farmacéutica, en cuyo caso los dos compuestos activos se administrarían siempre simultáneamente.

b) Como combinación de dos unidades, cada una de las cuales con una de las sustancias activas, lo que da lugar a la posibilidad de administrarlas simultáneamente, secuencialmente o por separado. En una realización particular, el ligando sigma se administra independientemente del opioide u opiáceo (es decir, en dos unidades) pero al mismo tiempo. En otra realización particular, se administra primero el ligando sigma y después se administra el opioide u opiáceo por separado o secuencialmente. En todavía otra realización particular se administra primero el opioide u opiáceo y después, por separado o secuencialmente, el ligando sigma, tal como se define.

35

Cada una de estas formas particulares y diferentes de administración produce el efecto deseado: potenciar sinérgicamente la analgesia del opioide u opiáceo y/o atenuar su dependencia.

40 Los coadyuvantes o aditivos se pueden seleccionar entre vehículos, excipientes, materiales de refuerzo, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, saborizantes tales como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios pueden incluir ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o vehículos para la administración parenteral. La elección de estos coadyuvantes y/o aditivos y las cantidades que se han de usar dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

45 La combinación farmacéutica de acuerdo con la invención se puede adaptar a cualquier forma de administración, ya sea la vía oral o la parenteral, por ejemplo pulmonar, nasal, rectal y/o intravenosa. Por lo tanto, la formulación de acuerdo con la invención puede adaptarse para la administración tópica o sistémica, en particular para la administración dérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral.

Las preparaciones adecuadas para la aplicación oral son comprimidos, píldoras, gomas de mascar, cápsulas, gránulos, gotas o jarabes.

Las preparaciones adecuadas para la aplicación parenteral son soluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles o aerosoles.

- 5 La combinación de la invención se puede formular como depósitos en forma disuelta o en parches para la aplicación percutánea.

Las aplicaciones cutáneas incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

La forma preferida de aplicación rectal es por medio de supositorios.

- 10 La combinación de al menos un opioide u opiáceo y al menos un compuesto de fórmula general I es adecuada para uso en la potenciación del efecto analgésico de los opioides u opiáceos y/o para reducir su dependencia. Estas combinaciones podrían administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente.

La combinación de la invención muestra tanto el efecto de potenciar la analgesia producida por los opioides u opiáceos como el de reducir su dependencia, pero en cualquier caso podría usarse solo para lograr uno de estos objetivos.

- 15 Por ejemplo, para la coadministración de un compuesto de fórmula (I) y un opioide u opiáceo podría dirigirse solo a maximizar el efecto analgésico del opioide u opiáceo. En esta situación, será posible conseguir el beneficio añadido de mantener el mismo nivel analgésico mientras que se reduce la dosificación del opioide u opiáceo.

En otra realización, la administración puede estar destinada únicamente a atenuar la dependencia o adicción inducida por los opioides u opiáceos.

- 20 En una realización preferida, la invención comprende el uso de una combinación tal como se define en el presente documento tanto para potenciar el efecto analgésico de los opioides u opiáceos como para reducir, al mismo tiempo, la dependencia inducida por los mismos.

- 25 El régimen de dosificación que debe administrarse al paciente depende del peso del paciente, del tipo de aplicación y del estado y la gravedad de la enfermedad. Un régimen de dosificación preferido comprende una administración de un compuesto de fórmula (I) en un intervalo de 0,5 a 100 mg/kg y del opioide u opiáceo de 0,15 a 15 mg/kg y se administra diariamente en una o varias dosis.

- 30 Otro objeto de la invención se basa en el descubrimiento de que los ligandos sigma son capaces al mismo tiempo de potenciar sinérgicamente el efecto analgésico de los opioides y opiáceos y de reducir la dependencia inducida por los mismos. Este aspecto de la invención comprende una combinación de al menos un ligando sigma y al menos un compuesto opioide u opiáceo. La combinación se administra entonces de manera simultánea, separada o sucesiva para potenciar el efecto analgésico del opioide u opiáceo y reducir su dependencia.

En otra realización de la presente invención, el opiáceo usado es preferiblemente morfina o análogos de la misma.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención.

Ejemplo 1: efecto sinérgico del compuesto 63 en la analgesia mediada por morfina

a) Modulación de la analgesia mediada por morfina en el ensayo de retirada de la cola

- 35 La analgesia inducida por la combinación del compuesto 63, un ligando sigma-1, y morfina se valoró tras el ensayo de retirada de la cola según el procedimiento descrito por Carlsson et al. [Neurosci. Lett., 21 de noviembre de 1986; 71(3):356-60] en ratones CD-1 de tipo salvaje (WT) y en ratones deficientes en sigma-1 (KO).

- 40 En primer lugar, se evaluó la eficacia del compuesto 63 solo en ratones WT y KO mediante su administración a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg, i.p.). El compuesto 63 no tenía un efecto significativo sobre la latencia de respuesta, excepto a la concentración más alta ensayada. Como cabía esperar, este efecto no se presentaba siquiera en los ratones KO (véase la figura 1).

- 45 Por el contrario, la morfina provocó un claro efecto analgésico dependiente de la dosis tanto en los ratones WT como KO, con una eficacia y potencia similares (DE_{50} 3,5 y 3,7 mg/kg para WT y KO, respectivamente), lo que indica que los ratones KO perciben la analgesia de morfina de forma normal en estas condiciones del ensayo de retirada de la cola (véanse las figuras 2, 3 y 4).

A continuación, se evaluó la analgesia producida por la combinación del compuesto 63 y morfina en ratones WT. La figura 5 muestra la potenciación de la acción antinociceptiva de la morfina (2 mg/kg, s.c.) por el compuesto 63, representada mediante la latencia de retirada de la cola (A) y el porcentaje de analgesia (B).

5 Como se muestra en la figura 6, las curvas sigmoidales de dosis/respuesta en ratones CD1 WT obtenidas con la combinación de morfina (1, 2 y 4 mg/kg, s.c.) y el compuesto 63 (40 mg/kg, i.p.) muestran un aumento significativo en el porcentaje de analgesia de la combinación en comparación con la morfina sola (1, 2, 4 y 10 mg/kg, s.c.) y una disminución significativa en la DE₅₀ de la combinación (DE₅₀ = 1,33) frente a la morfina sola (DE₅₀ = 3,21). La combinación de morfina con 40 mg/kg del compuesto 63 aumenta 2,4 veces la potencia analgésica de la morfina sola.

En los grupos de ratones que recibieron morfina solamente (1 mg/kg) y en combinación con el compuesto 63 (40 mg/kg) se encontró tan solo un 10 % de analgesia con morfina sola (no significativo) y un 55 % de analgesia con la combinación. Sin embargo, este efecto sinérgico desaparece cuando la combinación se administra a ratones deficientes en sigma-1 (KO), como se muestra en la figura 7.

10 *b) Modulación de la analgesia mediada por morfina en el ensayo de placa caliente*

15 Con el fin de estudiar adicionalmente el efecto del compuesto 63 en la analgesia mediada por morfina, los experimentos se realizaron en el ensayo de placa caliente (respuestas integradas a nivel supraespal) descrito por Janicki et al. [Pharmacol. Biochem. Behave., abril de 1979; 10(4):623-6]. Se examinó el efecto del compuesto 63 en la analgesia mediada por morfina: Los grupos de ratones recibieron morfina sola (2,5 mg/kg) y en combinación con el compuesto 63 (40 mg/kg). Cuando se realizó el ensayo de placa caliente a 50 °C, los autores encontraron un 45 % de actividad analgésica con morfina sola y un 83 % con la combinación de morfina y el compuesto 63. Cuando se realizó a 55 °C, la morfina produjo un 43 % de actividad analgésica y la combinación, un 94 %. Por lo tanto, el compuesto también es capaz de potenciar la analgesia mediada por morfina en el ensayo de placa caliente.

20 **Ejemplo 2: efecto sinérgico potenciado de los compuestos 63 y 11 en la analgesia mediada por morfina en comparación con el bien conocido ligando sigma BD1063**

Se evaluó el efecto analgésico de dos de los compuestos de la invención (compuesto 63 y compuesto 11) y del ligando sigma-1 conocido BD1063 en combinación con morfina en ratones CD-1 de tipo salvaje (WT) mediante el ensayo de retirada de la cola según el ejemplo 1. Los compuestos 63 y 11 y BD1063 se administraron por vía i.p. en dosis individuales de 40 mg/kg 30 minutos antes de la administración de morfina (1 mg/kg, s.c.).

25 Los resultados mostrados en la figura 8 demuestran que todas las combinaciones de ligando sigma con morfina potencian el efecto analgésico de morfina, aunque este efecto es más pronunciado en el caso de la coadministración con los compuestos 63 y 11 de la presente invención.

30 **Ejemplo 3: atenuación de la dependencia inducida por morfina mediante la coadministración con el compuesto 63**

35 La atenuación del efecto adictivo de la morfina mediante el compuesto 63 se ensayó en el modelo del paradigma de condicionamiento al lugar. El paradigma de condicionamiento al lugar es un modelo de conducta que se usa en ratones para evaluar las posibles propiedades gratificantes/aversivas de un fármaco. En este paradigma, los efectos gratificantes del fármaco se asocian con las características físicas de un entorno y, por lo tanto, los ratones preferirán pasar más tiempo en el entorno asociado con un fármaco que posee propiedades gratificantes. Este modelo también permite estudiar los efectos aversivos de un fármaco, y en este caso el ratón evitará quedarse en el compartimiento asociado con el fármaco que posee propiedades aversivas.

40 El propósito era el de evaluar los efectos inducidos por la administración del compuesto 63 en el paradigma de condicionamiento al lugar en ratones y su capacidad para modificar las propiedades gratificantes de la morfina en este paradigma. Se ensayaron dos dosis diferentes de morfina, y el compuesto 63 se administró en una dosis individual calculada a partir de los datos obtenidos previamente en el modelo del dolor neuropático (datos no mostrados).

45 Se usaron ratones CD-1 macho (Charles River, Francia) que pesaban entre 20 y 22 g al comienzo del experimento. Los ratones se identificaron con una marca en la cola y se alojaron individualmente en condiciones de laboratorio controladas, manteniéndose la temperatura a 21 ± 1 °C, la humedad a 55 ± 10 % y un ciclo de luz controlado (la luz se enciende a las 08:00 h y se apaga a las 20:00 h). Todos los experimentos se llevaron a cabo en una habitación insonorizada. Los ratones tenían acceso a comida y agua a voluntad, excepto durante el ensayo de comportamiento. Todos los procedimientos experimentales y la cría de animales se efectuaron conforme a las directrices éticas normalizadas (Directrices de la Comunidad Europea para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio) y fueron aprobados por el comité ético local.

Se ensayaron los siguientes grupos experimentales:

- 50 Grupo 1 (n = 12): sol. salina + sol. salina
 Grupo 2 (n = 14): morfina (1,5 mg/kg, s.c.) + sol. salina
 Grupo 3 (n = 11): morfina (5 mg/kg, s.c.) + sol. salina
 Grupo 4 (n = 12): sol. salina + compuesto 63 (25 mg/kg, s.c.)

Grupo 5 (n = 11): morfina (1,5 mg/kg, s.c.) + compuesto 63 (25 mg/kg, s.c.)

Grupo 6 (n = 12): morfina (5 mg/kg, s.c.) + compuesto 63 (25 mg/kg, s.c.)

5 Las propiedades gratificantes de la morfina y el posible efecto gratificante/aversivo del compuesto 63 se evaluaron usando un aparato adaptado al paradigma de preferencia condicionada al lugar. El aparato constaba de dos
10 compartimientos cuadrados principales separados por una división central triangular. Durante la fase de
precondicionamiento se colocó cada ratón en el centro de la división central, desde la cual podía acceder libremente a
ambos compartimientos del aparato de condicionamiento durante 18 min, y se registró el tiempo que pasaba en cada
compartimiento. Los tratamientos se compensaron entre los compartimientos con el fin de usar un procedimiento
15 imparcial. Para la fase de condicionamiento, los ratones se trataron durante 6 días con inyecciones alternantes de
fármacos (morfina y/o compuesto 63) o solución salina. La solución salina y el compuesto 63 se administraron 30 min
antes que la morfina o la inyección de solución salina. Inmediatamente después de la administración de morfina o
solución salina los ratones se encerraron durante 20 min en el compartimiento correspondiente usando paredes de tipo
20 puerta de guillotina. Los fármacos se administraron en los días 1, 3 y 5 y la solución salina en los días 2, 4 y 6. Los
animales control recibieron solución salina todos los días. La fase de ensayo se realizó igual que la fase de
precondicionamiento, es decir, con acceso libre a ambos compartimientos durante 18 min, y se registró el tiempo que
pasaban en cada compartimiento. Para cada ratón se calculó una puntuación basada en la diferencia entre los tiempos
que pasaba en el compartimiento asociado al fármaco durante el postcondicionamiento y el precondicionamiento. Los
datos se expresaron como valores de puntuación del tiempo bruto (segundos) (figura 9) y como el tiempo pasado en el
compartimiento asociado al fármaco durante las fases de precondicionamiento y de ensayo (segundos) (figura 10). Los
valores de puntuación del tiempo se compararon usando ANOVA de un solo factor (entre sujetos) seguido de una
comparación post hoc de Dunnett. Los valores del tiempo que pasó cada grupo de ratones en el compartimiento
asociado al fármaco durante las mediciones de precondicionamiento y postcondicionamiento se compararon usando un
Test T de Student de dos colas para datos apareados.

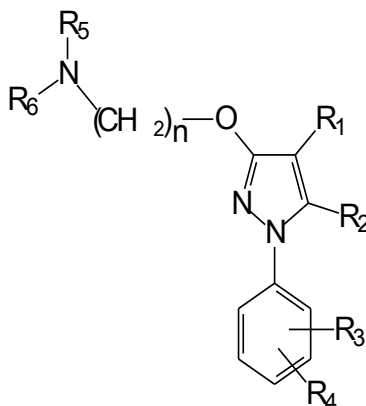
Los resultados mostrados en las figuras 9 y 10 permiten sacar las siguientes conclusiones:

- 25 - *La morfina administrada a una dosis de 5 mg/kg inducía efectos gratificantes que se manifestaban en una preferencia
condicionada al lugar:* No se observó ningún efecto cuando la morfina se administraba a una dosis de 1,5 mg/kg. Estas
dosis eficaces y no eficaces de morfina se usaron para evaluar las posibles interacciones con el compuesto 63.
- 30 - *El compuesto 63 (25 mg/kg) no producía ningún efecto de condicionamiento al lugar cuando se administraba solo.*
Este resultado sugiere que el compuesto 63 no produce efectos gratificantes ni aversivos cuando se administra a esta
dosis.
- *El compuesto 63 (25 mg/kg) atenúa los efectos gratificantes inducidos por la morfina en el paradigma de
condicionamiento al lugar.* Por lo tanto, el compuesto 63 suprimía las respuestas gratificantes producidas por la dosis
eficaz de morfina (5 mg/kg) y no producía ninguna respuesta condicionada cuando se asociaba con la dosis no eficaz
de morfina (1,5 mg/kg).

35

REIVINDICACIONES

1.- Una combinación farmacéutica de al menos un ligando sigma y al menos un ligando del receptor opioide, en el que el ligando sigma tiene la fórmula general (I)



5 (I)

en la que

R₁ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, arilaquilo, heterociclilo no aromático, heterociclilo aromático, heterociclilalquilo, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

10 R₂ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, arilaquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

15 R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, arilaquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno, o ellos juntos forman un sistema de anillos condensados;

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, arilaquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno; o forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo;

20 n se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

t es 1, 2 o 3;

R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclilo, alcoxi, ariloxi o halógeno;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 2.- Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R₁ se selecciona entre H, -COR₈ y alquilo.

3.- Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que R₂ es H o alquilo.

4.- Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que R₃ y R₄ están situados en las posiciones meta y para del grupo fenilo.

30 5.- Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre halógeno y alquilo.

6.- Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que R₃ y R₄ forman juntos un sistema de anillo de naftilo condensado.

7.- Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que n se selecciona entre 2, 3 y 4.

8.- Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que R₅ y R₆ forman juntos un grupo mofolin-4-ilo.

9.- Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula I se selecciona entre:

- [1] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- 5 [2] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
- [3] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- [4] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [5] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [6] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol
- 10 [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina
- [8] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-4-metilpiperazina
- [9] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina-carboxilato de etilo
- [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-piperazin-1-il)etanona
- [11] 4-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- 15 [12] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- [13] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [14] 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [15] 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol
- [16] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- 20 [17] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- [18] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [19] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [20] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol
- [21] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
- 25 [22] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina
- [23] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol
- [24] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina
- [25] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metil-piperazina
- [26] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1H-imidazol
- 30 [27] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina
- [28] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-fenilpiperidina
- [29] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona
- [30] 2-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
- [31] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- 35 [32] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietil-etanamina
- [33] 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol

- [34] 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [35] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [36] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
- [37] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- 5 [38] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
- [39] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- [40] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [41] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [42] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina
- 10 [43] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}pirrolidin-3-amina
- [44] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- [45] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- [46] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
- [47] 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- 15 [48] 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [49] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [50] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina
- [51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-2,6-dimetilmorfolina
- [52] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina
- 20 [53] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol
- [55] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina
- [56] N-bencil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-metilbutan-1-amina
- [57] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-(2-metoxietil)-N-metilbutan-1-amina
- [58] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}tiomorfolina
- 25 [59] 1-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1H-pirazol-4-il]etanona
- [60] 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona
- [61] 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona
- [62] 1-{1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(dietilamino)etoxi]-5-metil-1H-pirazol-4-il}etanona
- [63] 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- 30 [64] N,N-dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etanamina
- [65] 1-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [66] 5-metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 10.- Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el ligando del receptor opioide comprende morfina.

11.- Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la combinación comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y morfina.

- 12.- Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en la potenciación del efecto analgésico de opioides u opiáceos y/o para reducir la dependencia inducida por los mismos.
- 13.- Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en la potenciación del efecto analgésico de opioides u opiáceos.
- 5 14.- Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en la reducción de la dependencia inducida por opioides u opiáceos.
- 15.- Una combinación de al menos un ligando sigma y al menos un compuesto opioide u opiáceo para la administración simultánea, separada o secuencial para su uso en la potenciación del efecto analgésico de opioides u opiáceos y para reducir la dependencia inducida por los mismos.
- 10 16.- Una combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el ligando del receptor opioide comprende morfina.

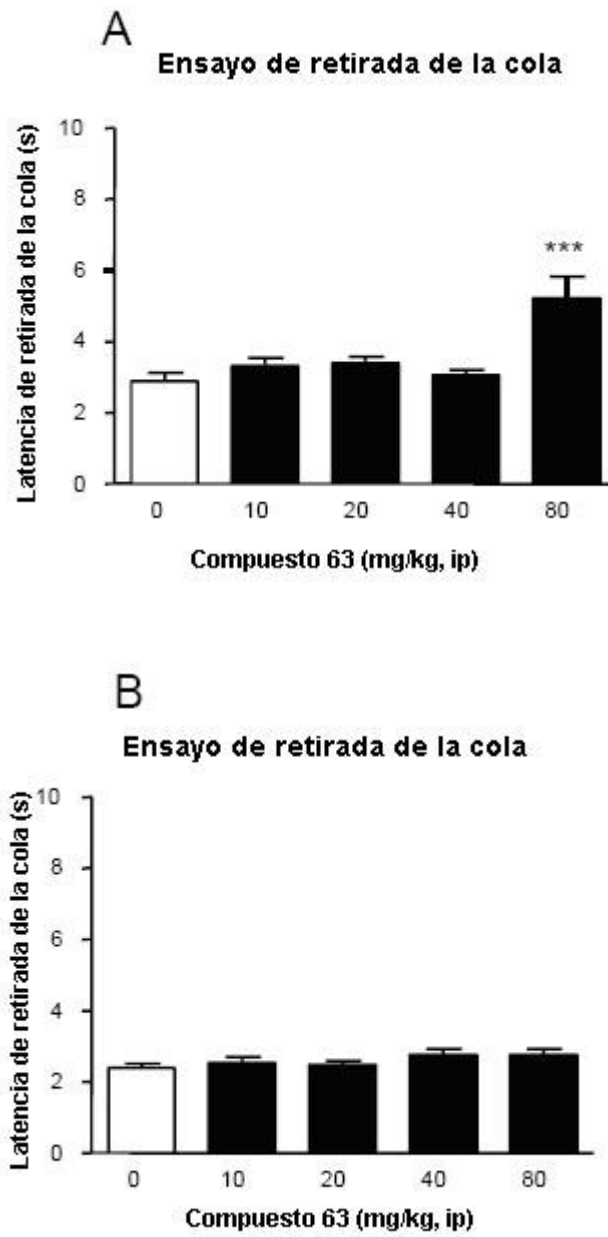


FIGURA 1

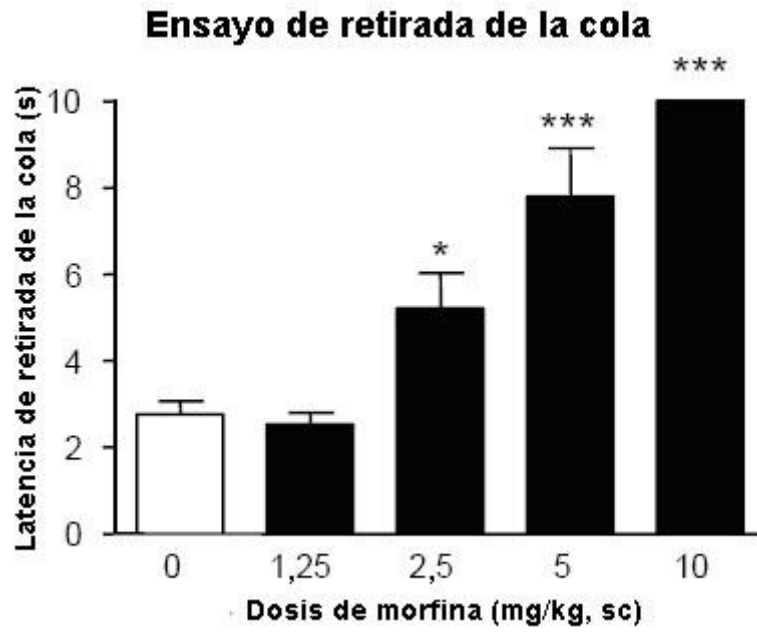


FIGURA 2

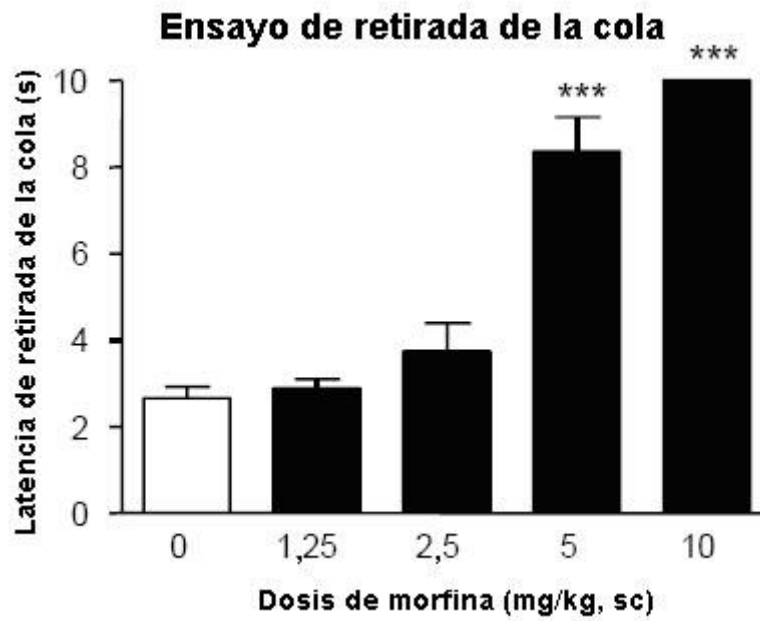


FIGURA 3

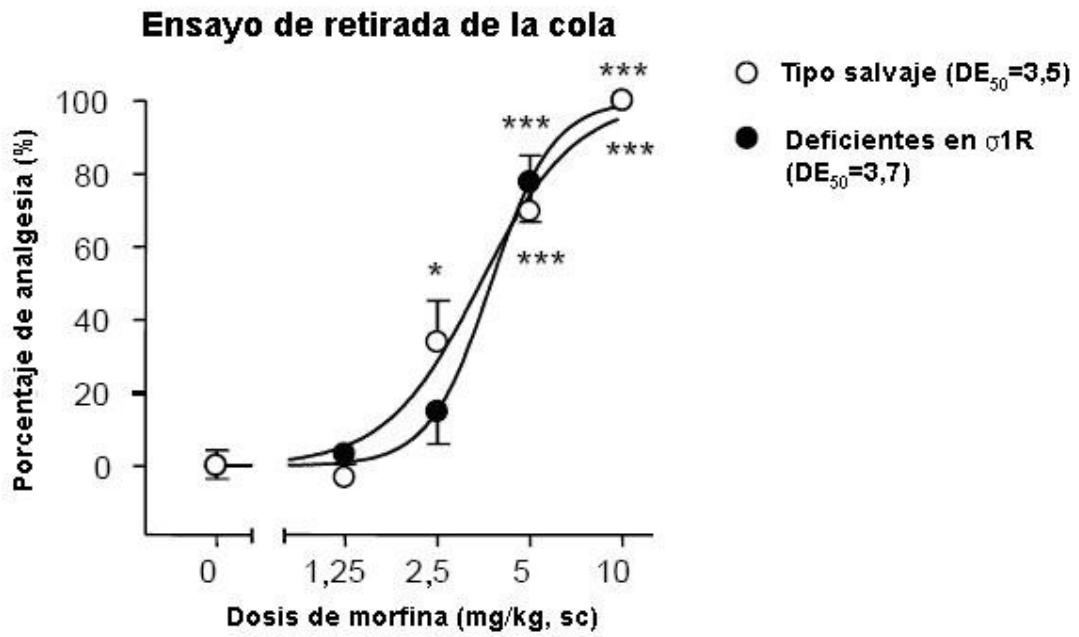


FIGURA 4

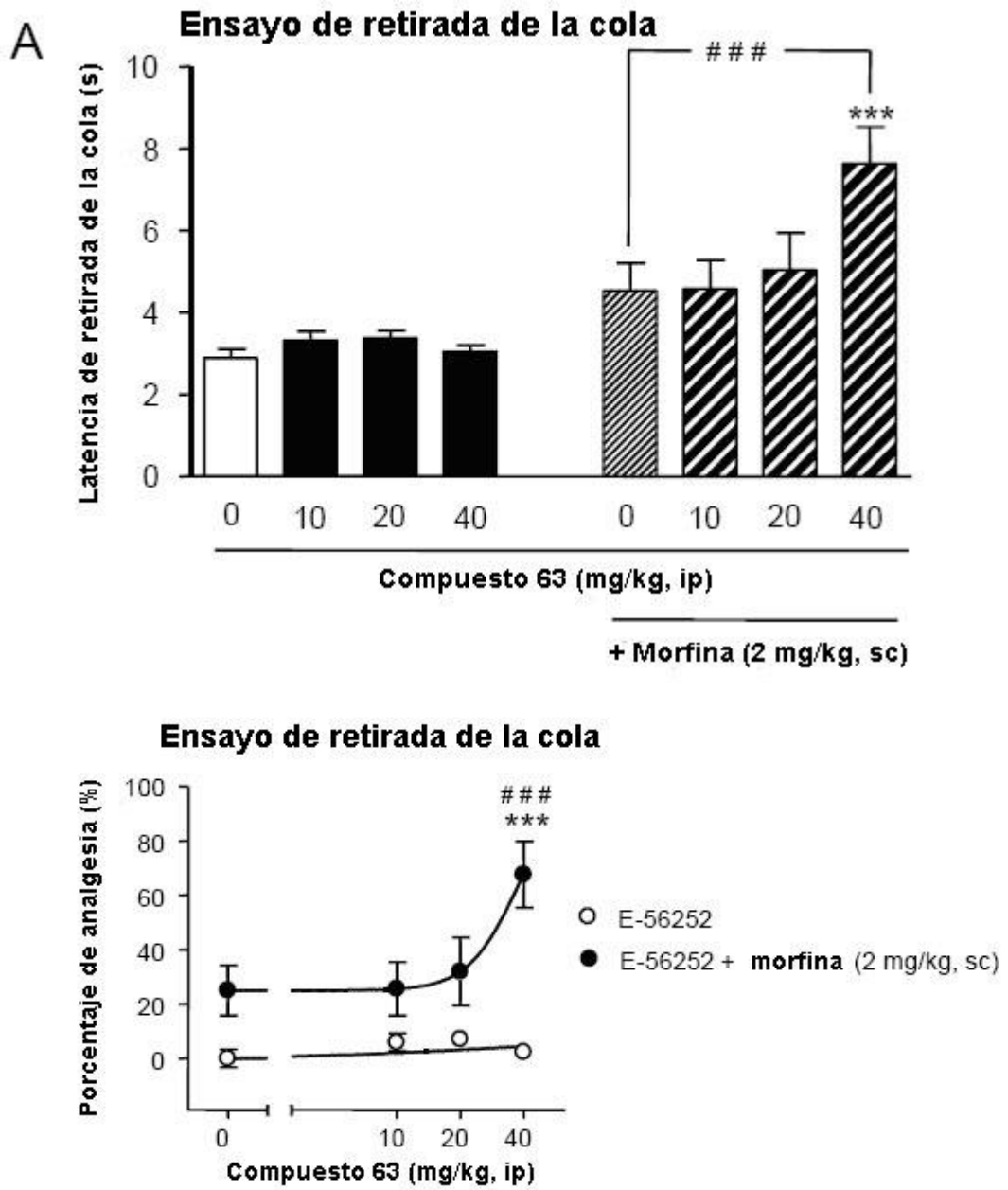


FIGURA 5

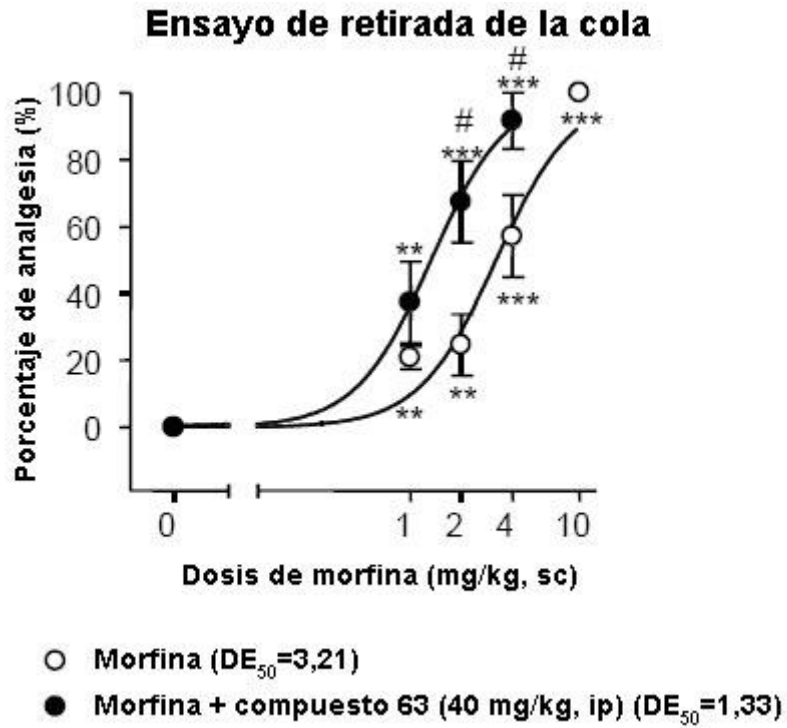


FIGURA 6

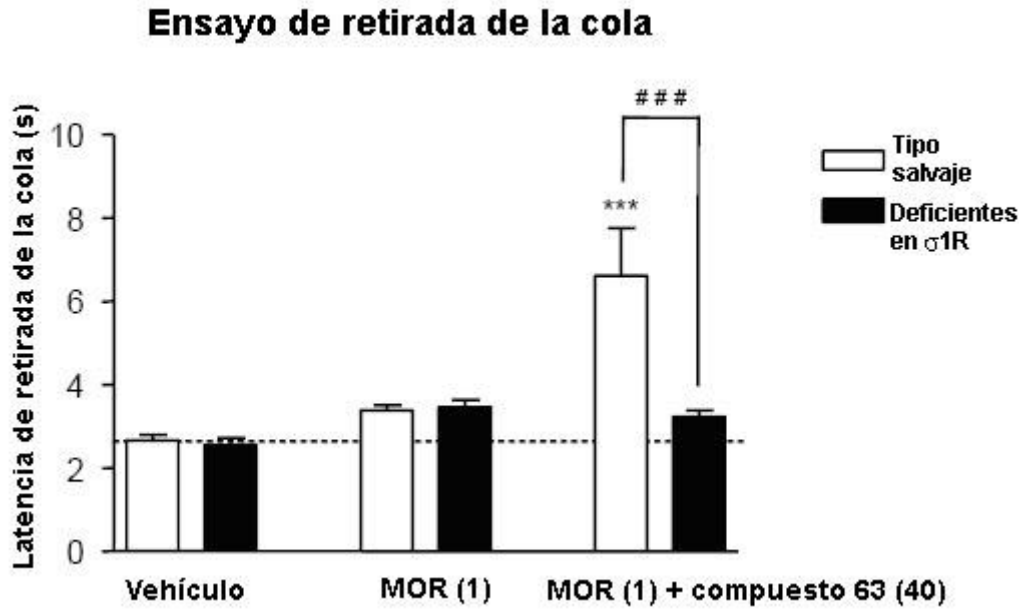


FIGURA 7

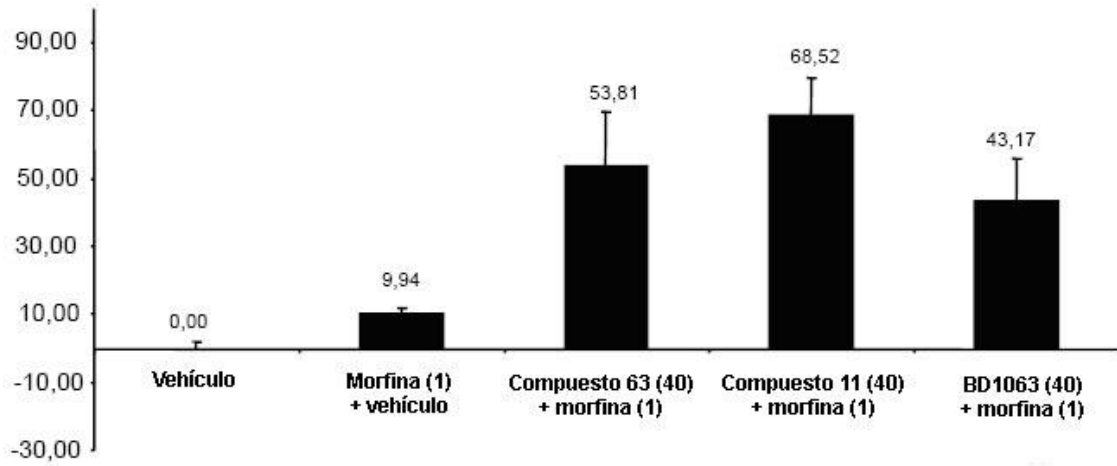
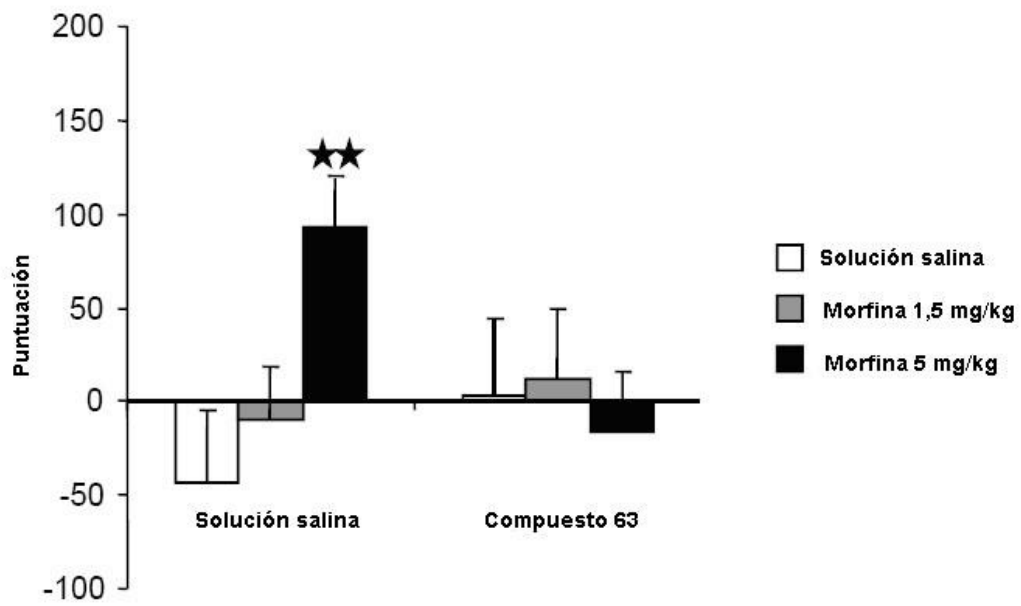
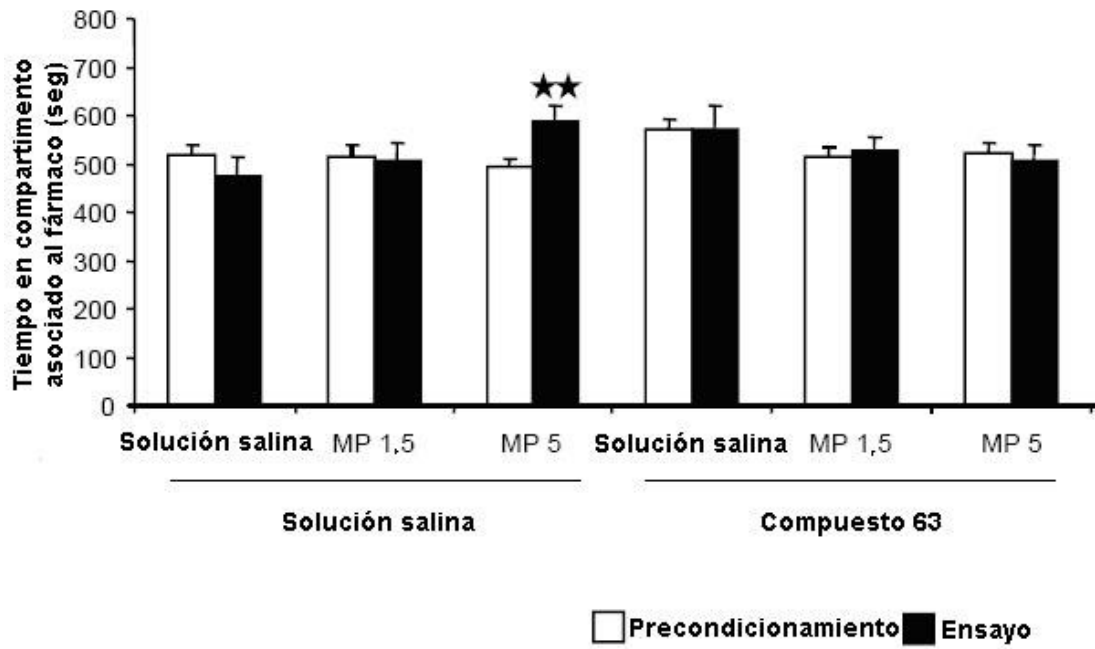


FIGURA 8



** P < 0,01, frente al grupo de solución salina correspondiente (test de Dunnett)

FIGURA 9



★ P < 0,05, ★★ P < 0,01, frente al precondicionamiento (test t de Student)

FIGURA 10