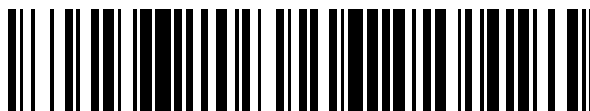


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 315**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2011 E 11793736 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2646435**

54 Título: **Derivados de 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol y su uso en potenciar el efecto de analgésicos opioides**

30 Prioridad:

03.12.2010 EP 10382326

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

07.06.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TORRENS JOVER, ANTONI y
CUBERES-ALTISENT, MARÍA ROSA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 573 315 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

Derivados de 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol y su uso en potenciar el efecto de analgésicos opioides.

Campo de la invención

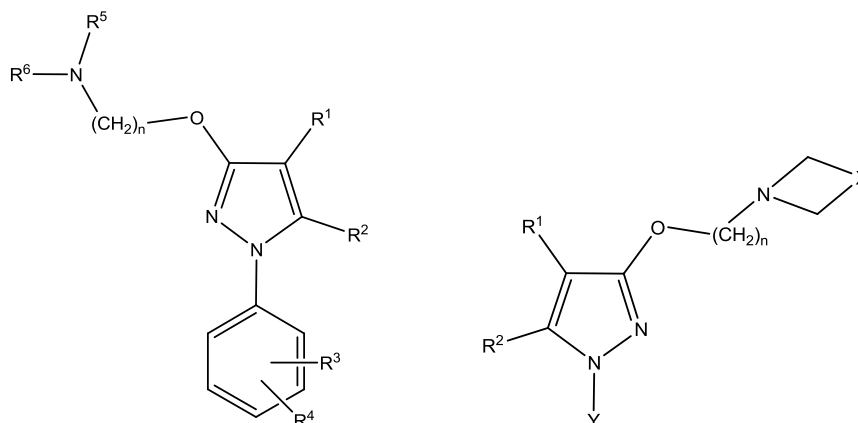
5 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad farmacológica y más particularmente a algunos derivados de pirazol, a procedimientos de preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en la terapia y/o la profilaxis del dolor así como a su uso en la potenciación del efecto analgésico de opioides y opiáceos.

Antecedentes

10 El tratamiento de afecciones de dolor es de gran importancia en medicina. En la actualidad existe una necesidad mundial para terapia del dolor adicional. El requisito urgente de un tratamiento específico de afecciones de dolor se documenta en el gran número de trabajos científicos que han surgido recientemente en el campo de analgésicos aplicados.

15 DOLOR se define por la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) como “una experiencia emocional y sensorial desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrito en cuanto a daño de este tipo” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). Aunque es un procedimiento complejo influenciado tanto por factores fisiológicos como psicológicos y es siempre subjetivo, pueden clasificarse sus causas o síndromes. El dolor puede clasificarse basándose en criterios temporales, etiológicos o fisiológicos. Cuando el dolor se clasifica según el tiempo, puede ser agudo o crónico. Las clasificaciones etiológicas de dolor son maligno o no maligno. Una tercera clasificación es la fisiológica, que incluye dolor nociceptivo (resulta de la detección mediante transductores especializados en tejidos unidos a fibras A-delta y C), que puede dividirse en tipos de dolor somático y visceral y dolor neuropático (resulta de la irritación o daño al sistema nervioso), que puede dividirse en dolor neuropático periférico y central. El dolor es una reacción fisiológica normal del sistema somatosensorial frente a la estimulación nociva que alerta al individuo de daño del tejido real o potencial. Ello cumple una función protectora de informarnos sobre lesión o enfermedad y habitualmente remite cuando se completa la cicatrización o se cura la afección. Sin embargo, el dolor puede resultar de un estado patológico caracterizado por uno o más de lo siguiente: dolor en la ausencia de un estímulo nocivo (dolor espontáneo), duración aumentada de respuesta a una estimulación breve (dolor en curso o hiperpatía), reducción del umbral de dolor (alodinia), aumento de la sensibilidad a la estimulación por encima del umbral (hiperalgesia), propagación de dolor e hiperalgesia a tejido no lesionado (denominado dolor e hiperalgesia secundaria) y sensaciones anómalas (por ejemplo, disestesia, parestesia).

30 Los documentos WO2006021462 y WO2007098953 describen compuestos que contienen pirazol útiles en la terapia del dolor, en general y más particularmente, en el tratamiento del dolor neuropático o alodinia. Estos compuestos tienen la siguiente estructura química:



35 Por otro lado, los opioides y opiáceos son analgésicos potentes ampliamente usados en la práctica clínica. Los opiáceos se refieren a alcaloides extraídos de las vainas de amapola (adormidera; *Papaver somniferum*) y sus homólogos semisintéticos que se unen a los receptores de opioides. Fundamentalmente para denominarse opiáceo bien ha de ser un agonista de receptor de opioides natural o bien ha de iniciar el proceso de refinado con una de las moléculas alcaloides naturales. Una vez alterado químicamente, tal como por el procedimiento para convertir morfina en heroína, entonces se denomina el fármaco un opiáceo semisintético u opioide semisintético -los términos pueden usarse indistintamente. Los opiáceos semisintéticos (u opioides semisintéticos) incluyen heroína (diamorfina), oxicodona, hidrocodona, dihidrocodieno, hidromorfona, oximorfona, buprenorfina y etorfina. Por el contrario, opioide es un término general usado para cualquier fármaco que se une a los receptores de opioides. Los opioides incluyen todos los opiáceos así como cualquier fármaco sintetizado que se une a receptores de opioides. Los opioides sintéticos incluyen metadona, petidina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo, carfentanilo,

tramadol, tapentadol y loperamida.

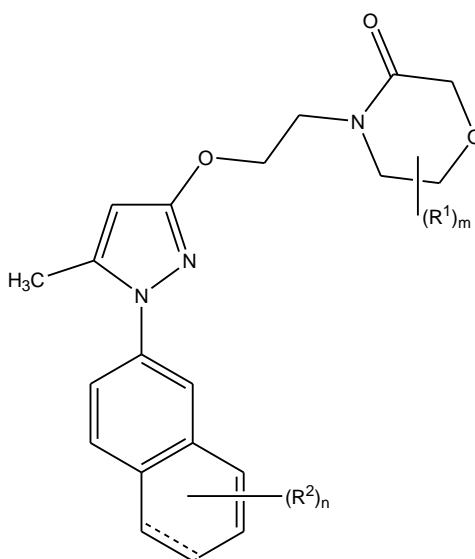
Los analgésicos opioides se recomiendan para el tratamiento de dolor moderado a intenso incluyendo el que se produce tras cirugía y traumatismo y en muchos pacientes con cáncer.

- 5 A pesar de este antecedente, todavía existe una necesidad en la técnica de proporcionar compuestos alternativos útiles en la terapia de dolor, en general y más particularmente, en el tratamiento de dolor neuropático o alodinia. Asimismo, sería altamente deseable disponer de nuevos compuestos que potencien el efecto analgésico de opioides y opiáceos.

Breve descripción de la invención

- 10 Los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente una familia de derivados de pirazol que son particularmente eficaces en la terapia de dolor. Además, han demostrado que la administración de estos nuevos compuestos en conjunción con un opioide u opiáceo puede potenciar sorprendentemente de manera sinérgica los efectos analgésicos del último.

Por tanto, un aspecto de la invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I):



- 15 en la que

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, halógeno, hidroxilo y alcoxi C_{1-6} ;

n y m se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

la línea discontinua (representada por ----) representa un doble enlace opcional

- 20 o una sal, un isómero, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente o una sal, un isómero, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 Otro aspecto de esta invención se refiere a un medicamento o composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente, o una sal, un isómero, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente, o una sal, un isómero, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un medicamento, particularmente para la prevención y/o el tratamiento de dolor.

- 30 Otro aspecto de esta invención se refiere a una combinación para la administración simultánea, separada o secuencial que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente, o una sal, un isómero, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un opioide u opiáceo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de dolor.

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una combinación según se define

anteriormente en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de dolor.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de dolor, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto que necesita un tratamiento o profilaxis de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una combinación según se define anteriormente.

- 5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente, o una sal, un isómero, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la potenciación de los efectos analgésicos de un opioide u opiáceo.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente, o una sal, un isómero, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para la potenciación de los efectos analgésicos de un opioide u opiáceo.

Estos aspectos y realizaciones preferidas de los mismos también se definen adicionalmente en las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: protocolo de prueba para todas las pruebas con filamentos de von Frey.

Figura 2: prueba de analgesia crónica del ejemplo n.º 1 frente a capsaicina (prueba aguda).

- 15 **Figura 3:** potenciación de analgesia con morfina mediante el ejemplo n.º 1 en la prueba de la sacudida de la cola en ratones. La administración conjunta de diferentes dosis del ejemplo n.º 1 (5-20 mg/kg, i.p.) con una dosis fija de morfina (2 mg/kg, s.c.) aumentó de manera dependiente de la dosis la eficacia analgésica de morfina. Cada símbolo es la media de los porcentajes de analgesia \pm E.E.M. (N = 8 – 12 ratones / grupo). Grupos con * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ "ejemplo n.º 1 + morfina" frente a "ejemplo n.º 1 + vehículo" (prueba de comparación múltiple de Bonferroni post-ANOVA).
- 20

Descripción detallada de la invención

En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el significado detallado a continuación.

25 Tal como se usa en el presente documento alquilo C₁₋₆, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo y 2-metilbutilo. Asimismo, alquilo C₁₋₄, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como un arilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquilio, etc. Si está sustituido con arilo se tiene un radical "aralquilo", tal como bencilo y fenetilo.

30 El término alcoxi C₁₋₆ significa alquilo C₁₋₆ o un radical alquil C₁₋₆ éter, en el que el término alquilo C₁₋₆ es según se define anteriormente. Asimismo, el término alcoxi C₁₋₄ significa alquilo C₁₋₄ o un radical alquil C₁₋₄ éter, en el que el término alquilo C₁₋₄ es según se define anteriormente. Ejemplos de radicales alquil éter adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y hexanoxi.

"Halógeno", "halo" o "hal" se refieren a bromo, cloro, yodo o flúor.

35 Debería observarse que las posiciones del radical en cualquier resto molecular usadas en las definiciones pueden estar en cualquier sitio en tal resto siempre que sea químicamente estable.

Los radicales usados en las definiciones de cualquier variable en el presente documento incluyen todos los posibles isómeros a menos que se indique lo contrario.

40 El término "sal" debe entenderse como cualquier forma de un principio activo usado según esta invención en la que dicho compuesto está 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, particularmente, complejos formados mediante interacciones iónicas. La definición incluye, en particular, sales fisiológicamente aceptables; este término debe entenderse como equivalente a "sales farmacológicamente aceptables" o "sales farmacéuticamente aceptables".

45 El término "sales farmacéuticamente aceptables" en el contexto de esta invención significa cualquier sal que se tolera fisiológicamente (lo que significa normalmente que no es tóxica, particularmente, como resultado del contraión) cuando se usa de manera apropiada para un tratamiento, que se aplica o usa, particularmente, en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención -normalmente un ácido (desprotonado)- tal como un anión, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos y en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según esta

50

invención -normalmente protonado, por ejemplo en nitrógeno- tal como un catión y al menos un anión fisiológicamente tolerado, particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye específicamente en el contexto de esta invención una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales de un principio activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados, particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de este tipo de sales son las formadas 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.

El término "solvato" según esta invención debe entenderse que significa cualquier forma del principio activo según 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. Un solvato preferido es el hidrato.

Cualquier compuesto que es un profármaco de un compuesto de fórmula (I) también está dentro del alcance de la invención. El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de los compuestos de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidas biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Preferiblemente, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxi son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Normalmente los profármacos pueden prepararse usando procedimientos bien conocidos, tales como los descritos en Burguer "Medicinal Chemistry and Drug Discovery" 6ª ed. (Donald J. Abraham ed. 2001, Wiley), "Design and Applications of Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publisher) y Krogsgaard-Larsen *et al.* "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (abril, 2002).

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de múltiples enlaces (por ejemplo Z, E). Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y mezclas de los mismos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Además, cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento puede existir como tautómeros. Específicamente, el término tautómero se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales de un compuesto que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma isomérica en otra. Los pares tautoméricos comunes son amina-imina, amida-ácido imídico, ceto-enol, lactama-lactima, etc.

A menos que se establezca lo contrario, también se entiende que los compuestos de la invención incluyen formas marcadas isotópicamente, es decir, compuestos que solo difieren en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, están dentro del alcance de esta invención los compuestos que tienen las presentes estructuras salvo por el reemplazo de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de al menos un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , o el reemplazo de al menos un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en ^{15}N .

Los compuestos de fórmula (I), o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otras cosas, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y vehículos y que no incluye material considerado tóxico a los niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50 %, más preferiblemente superiores al 70 %, lo más preferiblemente superiores al 90 %. En una realización preferida, es superior al 95 % del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

Tal como se observó anteriormente, el término "sales, solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier sal, solvato o cualquier otro compuesto que, tras la administración al receptor puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto tal como se describe en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que las sales, solvatos y profármacos que no son farmacéuticamente aceptables también se encuentran dentro del alcance de la invención dado que pueden ser útiles en la preparación de sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, solvatos y profármacos puede llevarse a cabo mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" incluyen la erradicación, eliminación, inversión, alivio, modificación o control de una enfermedad o afección, tal como dolor.

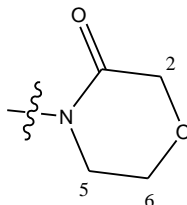
Tal como se usan en el presente documento, los términos "prevención", "que evita", "preventivo", "evitar" y "profilaxis" se refieren a la capacidad de un compuesto de fórmula (I) de evitar, minimizar o dificultar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o afección, tal como dolor, antes de su aparición.

Por tanto, por "tratar" o "tratamiento" y/o "evitar" o "prevención", en su conjunto, se entiende al menos una supresión o una mejora de los síntomas asociados con el estado que afecta al sujeto, usándose supresión y mejora en un

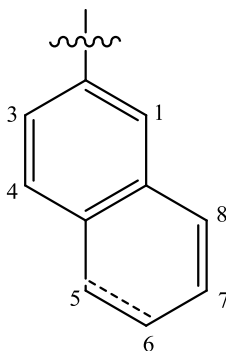
sentido amplio para referirse a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo, síntoma asociado con la afección que está tratándose, tal como dolor. Como tal, el procedimiento de la presente invención también incluye situaciones en las que se inhibe completamente la afección, por ejemplo, se impide que se produzca, o se detiene, por ejemplo se termina, de manera que el sujeto ya no experimenta más la afección. Como tal, el presente procedimiento incluye tanto evitar como tratar el dolor, particularmente, dolor neuropático, tal como hiperalgesia o alodinia.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "potenciar el efecto analgésico de un opioide u opiáceo" se refiere al aumento en la efectividad del efecto analgésico de dichos opioides u opiáceos producido mediante compuestos de fórmula (I). En una realización de la invención dicho efecto de potenciación induce un aumento en el efecto analgésico de opioides por un factor de 1,2, 1,5, 2, 3, 4 o más, incluso en algunos casos por un factor de 14 o 15, en comparación con los opioides u opiáceos, o con el compuesto de fórmula (I) cuando se administra aislado. La medición puede realizarse siguiendo cualquier procedimiento conocido en la técnica. En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) potencia el efecto analgésico de un opioide u opiáceo mediante un factor de al menos 1,2 cuando se mide en un modelo de rata de alodinia mecánica o en un modelo de rata de hiperalgesia térmica. En una realización adicional, dicho factor es de al menos 1,5, 2, 3, 4 o más, incluso en algunos casos por un factor de 14 o 15.

En los compuestos de fórmula (I) o subgrupos de los mismos, los sustituyentes R^1 y R^2 pueden unirse a cualquier átomo de carbono del anillo correspondiente. Por tanto, en los compuestos de fórmula (I) o subgrupos de los mismos, el sustituyente R^1 puede unirse a cualquier carbono del anillo de morfolinona, por ejemplo, el sustituyente R^1 puede unirse a uno cualquiera de los carbonos 2, 5 o 6, como se representa a continuación:



Asimismo, en los compuestos de fórmula (I) o subgrupos de los mismos, el sustituyente R^2 puede unirse a cualquier átomo de carbono del anillo de naftilo o de 5,6-dihidronaftalenilo, por ejemplo, el sustituyente R^2 puede unirse a uno cualquiera de los átomos de carbono 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, como se representa a continuación:



En una variante particular de la invención, la línea discontinua (representada por -----) representa un doble enlace en la fórmula (I) o subgrupos de la misma.

En una realización particular, n y m son 0, es decir, el compuesto de fórmula (I) es 4-(2-(5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona.

En otra realización, R^1 es hidroxilo.

En otra realización, R^2 es alquilo sustituido o no sustituido, preferiblemente alquilo C_{1-4} y más preferiblemente metilo. Si está sustituido, el alquilo está preferiblemente sustituido con hidroxilo. Por consiguiente, hidroximetilo es un radical preferido.

En otra realización, R^2 es alcoxi C_{1-6} , preferiblemente alcoxi C_{1-4} y más preferiblemente metoxi.

Según una realización particular, halógeno es preferiblemente, bromo o flúor más preferiblemente como R^2 en los compuestos de la invención.

En realizaciones preferidas adicionales, se combinan las preferencias descritas anteriormente para el sustituyente diferente. La presente invención también se refiere a tales combinaciones de sustituciones preferidas en las

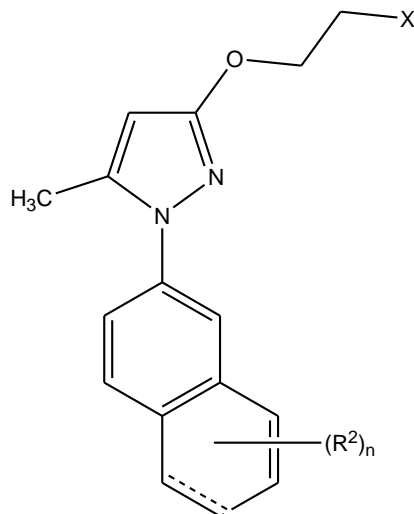
fórmulas anteriores.

Compuestos individuales particulares de la invención que se encuentran en la fórmula (I) incluyen los compuestos indicados a continuación:

- 4-(2-(5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona
- 5 • 4-(2-(1-(8-hidroxinaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona
- 4-(2-(1-(6-hidroxinaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona
- 4-(2-(1-(7-metoxinaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona
- 4-(2-(1-(7-hidroxinaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona
- 6-hidroxi-4-(2-(5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona
- 10 • 4-(2-(1-(5,6-dimetoxinaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona
- 4-(2-(1-(6-metoxinaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona
- 4-(2-(1-(6-fluoronaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona
- 4-(2-(1-(6-bromonaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona
- 4-(2-(5-metil-1-(6-metilnaftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona
- 15 • 4-(2-(1-(6-(hidroximetil)naftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona
- 4-(2-(1-(4-fluoronaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona
- 4-(2-(1-(5,6-dihidroxi-5,6-dihidronaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona

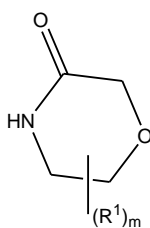
o una sal, un isómero, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Los compuestos de fórmula (I) definidos anteriormente pueden obtenerse mediante procedimientos sintéticos disponibles. Por ejemplo, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

en la que R² y n son según se definen anteriormente en la fórmula (I) y X es un grupo saliente, preferiblemente cloro o piridinio, con un compuesto de fórmula (III):



(III)

en el que R^1 y m son según se definen anteriormente en la fórmula (I).

5 La reacción de compuestos de fórmulas (II) y (III) se lleva a cabo preferiblemente, pero sin limitarse a, en un disolvente aprótico, tal como dimetilformamida (DMF) en presencia de una base inorgánica, tal como K_2CO_3 . Los compuestos de fórmula (III) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante procedimientos convencionales.

10 Los compuestos obtenidos, cuando es necesario, pueden recogerse de la mezcla de reacción según los procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, cuando hay materiales insolubles presentes, puede obtenerse el compuesto deseado -tras eliminar los materiales insolubles mediante filtración- eliminando el disolvente, por ejemplo eliminando el disolvente a presión reducida, y/o añadiendo agua al residuo y extrayendo la mezcla con un disolvente orgánico inmiscible con agua tal como acetato de etilo, etc. Opcionalmente, puede obtenerse el compuesto deseado tras secar sobre sulfato de sodio anhidro, por ejemplo y adicionalmente, si es necesario, purificando con cualquier procedimiento convencional, tal como recristalización, cromatografía en columna u otras técnicas.

15 Es evidente que en lo anterior y en las reacciones mostradas a modo de ejemplo, pueden aislarse los productos de reacción del medio de reacción y si es necesario, purificarse de manera adicional mediante procedimientos generalmente conocidos en la técnica, tales como extracción, cristalización, trituración y cromatografía. Donde los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si existen centros quirales pueden prepararse los compuestos en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales bien mediante síntesis enantioespecífica o bien mediante resolución.

20 Muchos compuestos comprendidos por la fórmula (I) pueden convertirse unos en otros siguiendo reacciones de transformación de grupo funcional bien conocidas en la técnica. Preferiblemente, estos se obtienen utilizando materiales de partida adecuados, como por ejemplo, compuestos de fórmula (II) y (III) que ya incluyen los sustituyentes deseados.

25 En particular, en los compuestos con sustituyentes hidroxilo como R^1 o R^2 , tales restos hidroxilo pueden convertirse en el correspondiente alcoxi C_{1-6} haciendo reaccionar los compuestos con un haluro de alquilo C_{1-6} en presencia de una base, tal como una base de hidruro de metal alcalino, como hidruro de litio o hidruro de sodio, o un alcóxido de metal alcalino, como metóxido o etóxido de potasio o sodio, terc-butóxido de potasio, o carbonato de potasio, trietilamina, piridina, yoduro de sodio, carbonato de cesio, etc. El haluro de alquilo C_{1-6} puede seleccionarse, por ejemplo, de yoduro de metilo o etilo.

30 Además, en los compuestos con sustituyentes alcoxi C_{1-6} como R^1 o R^2 , tales restos alcoxi C_{1-6} pueden convertirse en el correspondiente hidroxilo sometiendo los compuestos pertinentes a condiciones ácidas, tales como con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico.

35 Se ha encontrado que los compuestos de fórmula general (I) son útiles en el tratamiento de dolor. En una realización particular de la presente invención, el dolor es dolor neuropático. Más preferiblemente, el dolor es hiperalgesia o alodinia.

40 La presente invención proporciona además medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención, o un estereoisómero, profármaco, derivado o sal farmacéuticamente del mismo junto con un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para la administración a un paciente.

45 Los materiales auxiliares o aditivos de una composición farmacéutica según la presente invención pueden seleccionarse de vehículos, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores de sabor tales como azúcares, antioxidantes, ligantes, adhesivos, disgregantes, antiadherentes, deslizantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, esto pueden implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o vehículos para aplicación parenteral. La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos y las cantidades que van a usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

El medicamento o la composición farmacéutica según la presente invención pueden estar en cualquier forma

5 adecuada para la aplicación a seres humanos y/o animales, preferiblemente seres humanos incluyendo lactantes, niños y adultos y pueden producirse mediante procedimientos convencionales conocidos para los expertos en la técnica. Por tanto, la formulación según la invención puede adaptarse para la aplicación tópica o sistémica, particularmente para la aplicación dérmica, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intra-articular, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, intravesical, intraósea, intracavernosa, pulmonar, bucal, sublingual, ocular, intravitreal, intranasal, percutánea, rectal, vaginal, oral, epidural, intratecal, intraventricular, intracerebral, intracerebroventricular, intracisternal, intraespinal, periespinal, intracraneal, administración mediante agujas o catéteres con o sin dispositivos de bombeo, u otras vías de aplicación.

10 En una realización preferida las composiciones farmacéuticas están en forma oral, bien sólida o bien líquida. Las formas de dosis adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos, píldoras, comprimidos oblongos, cápsulas de gel, chicles, cápsulas, gránulos, gotas, jarabes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tal como agentes de unión, por ejemplo jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona, glucolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

20 Las composiciones orales sólidas pueden prepararse mediante procedimientos convencionales de mezclado, llenado o preparación de comprimidos. Pueden usarse operaciones de mezclado repetidas para distribuir el principio activo por todas partes de las composiciones que emplean grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse por ejemplo mediante granulación en húmedo o en seco y opcionalmente pueden recubrirse según procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

25 Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para la administración parenteral, tal como soluciones estériles, suspensiones o preparaciones secas reconstituibles, aerosoles o pulverizaciones en la forma de dosificación unitaria apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados, tales como agentes voluminizadores, agentes de tamponamiento o tensoactivos.

La composición de la invención puede formularse como depósitos en forma disuelta o en parches, para la aplicación percutánea.

Las aplicaciones en la piel incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

30 La forma adecuada de aplicación rectal es por medio de supositorios.

Las formulaciones mencionadas se prepararán usando procedimientos convencionales tales como los descritos o mencionados en las Farmacopeas Española y Estadounidense y textos de referencia similares.

35 En una realización de la invención se prefiere que el compuesto de fórmula (I) se use en cantidades terapéuticamente eficaces. El médico determinará la dosificación de los presentes agentes terapéuticos que será la más adecuada y variará con la forma de administración y el compuesto particular elegido y además, variará con el paciente en tratamiento, la edad del paciente, el tipo de enfermedad o afección que se está tratando. Cuando la composición se administra por vía oral, se requerirán mayores cantidades del principio activo para producir el mismo efecto que una cantidad menor administrada por vía parenteral. Los compuestos son útiles de la misma manera que agentes terapéuticos comparables y el nivel de dosificación es del mismo orden de magnitud que se emplea generalmente con estos otros agentes terapéuticos. Los principios activos se administrarán normalmente una o más veces al día por ejemplo 1, 2, 3 o 4 veces diarias, con dosis diarias totales típicas en el intervalo desde 0,1 hasta 1000 mg/kg/día.

45 Los compuestos y las composiciones de esta invención pueden usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o proporcionarse como una composición separada para la administración al mismo tiempo o en un momento diferente.

Particularmente, la combinación de al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un opioide u opiáceo puede formularse para su administración simultánea, separada o secuencial, con al menos un vehículo, adyuvante, aditivo o portador farmacéuticamente aceptable. Esto tiene la consecuencia de que puede administrarse la combinación del compuesto de fórmula (I) y el opioide u opiáceo:

50 a) Como una combinación que es parte de la misma formulación de medicamento, administrándose entonces ambas siempre simultáneamente.

55 b) Como una combinación de dos unidades, cada una con uno de ellos dando lugar a la posibilidad de administración simultánea, secuencial o separada. En una realización particular, se administra independientemente el compuesto de fórmula (I) del opioide u opiáceo (es decir en dos unidades) pero al mismo tiempo. En otra realización particular, en primer lugar se administra el compuesto de fórmula (I) y luego se administra el opioide u opiáceo por separado o secuencialmente. Aún en otra realización particular, en primer lugar se administra el opioide

u opiáceo y luego se administra el compuesto de fórmula (I) por separado o secuencialmente, según se define.

Tal como se observó anteriormente, un compuesto de fórmula (I), o una sal, un isómero, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil para potenciar los efectos analgésicos de un opioide u opiáceo.

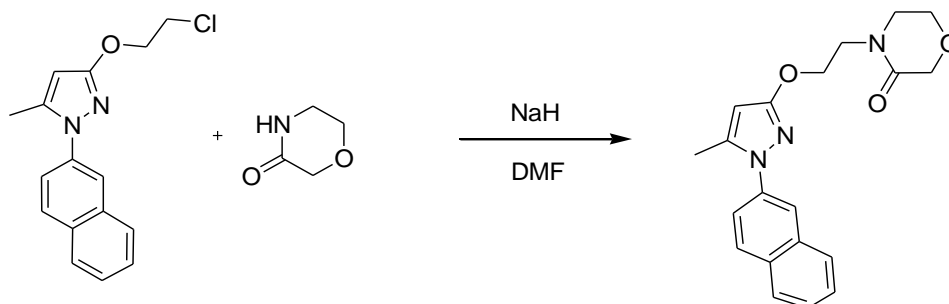
5 Según la presente invención la dosificación del opioide u opiáceo puede reducirse cuando se combina con un compuesto de fórmula (I) y por tanto conseguir el mismo efecto analgésico con una dosificación reducida. Los compuestos de fórmula (I) pueden inducir un aumento en el efecto analgésico de opioides de un factor de 1,2, 1,5, 2, 3, 4 o más, incluso en algunos casos mediante un factor de 14 o 15.

10 Una realización preferida de la presente invención comprende el uso de una combinación de 4-(2-(5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona y morfina o tramadol. En una realización preferida de la presente invención, el opiáceo utilizado es morfina o sus análogos. En otra realización preferida de la presente invención, el opioide utilizado es tramadol o sus análogos.

Los siguientes ejemplos son simplemente ilustrativos de ciertas realizaciones de la invención y no puede considerarse que la limiten de ninguna manera.

EJEMPLOS

15 Ejemplo n.º 1: síntesis de 4-(2-(5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona



20 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (65 mg, dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,63 mmol) en DMF (3 ml), enfriada hasta 0-5 °C, se le añadió gota a gota una solución de morfolin-3-ona (91 mg, 0,91 mmol) en DMF (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Entonces, se añadió una solución de 3-(2-cloroetoxi)-5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol (200 mg, 0,7 mmol) en DMF (4 ml) y se calentó la mezcla hasta 50 °C durante 14 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se añadió gota a gota agua (2 ml) y se evaporó hasta sequedad al vacío. Se repartió el residuo resultante entre diclorometano y agua. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó dando 223 mg de residuo bruto, que se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) y se obtuvo 4-(2-(5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona (192 mg, al 78 %) como un sólido blanco amorfo.

Pureza determinada mediante HPLC: 100 %

RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,95-7,8 (m, 4H), 7,6-7,5 (m, 3H), 5,7 (s, 1H), 4,45 (t, J=5,2 Hz, 2H), 4,2 (s, 2H), 3,85 (t, J=5,3 Hz, 2H), 3,8 (t, J=5,3 Hz, 2H), 3,6 (t, J=5,4 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H).

Datos farmacológicos

30 Efecto sobre la capsaicina en el desarrollo de alodinia mecánica

Este modelo usa los filamentos de von-Frey y es un modelo para someter a prueba los efectos o síntomas de dolor neuropático, alodinia etc.

Interés del modelo:

- 35 • la inyección de 1 µg de capsaicina a los animales experimentales produce dolor agudo seguido por hiperalgesia/alodinia
- los mecanismos implicados en hiperalgesia y dolor agudo inducido por la capsaicina son relativamente bien conocidos (principalmente activación de nociceptores periféricos y sensibilización de neuronas de la medula espinal, respectivamente)

40 La **figura 1** muestra el protocolo de prueba para todas las pruebas con filamentos de von Frey. Tras la habituación se trataron los ratones en primer lugar según la figura 1 con el compuesto de prueba (o disolvente en controles). Entonces se inyecta 1 µg de capsaicina (DMSO al 1 %) en su pata dando como resultado el desarrollo de dolor en la pata afectada. Luego se trata la pata afectada con un estímulo mecánico y se mide el tiempo de latencia antes de

que se retire la pata.

Esta prueba farmacológica mostró el efecto del compuesto de ejemplo 1 en el modelo descrito. Tal como se muestra en la **figura 2** existe una dependencia de la dosis del tratamiento con el compuesto de ejemplo 1 que muestra analgesia en dolor neuropático inducido por la capsaicina.

5 Efectos de ejemplo n.º 1 en la prueba de la sacudida de la cola en ratones: modulación de analgesia con morfina

Materiales y procedimientos:

Animales

10 Se adquirieron ratones machos CD1 de tipo silvestre de Charles-River (Francia). Se alojaron los animales en grupos de diez, se les proporcionó comida y agua a voluntad y se mantuvieron en condiciones de laboratorio controladas con la temperatura mantenida a 21 ± 1 °C y luz en ciclos de luz/oscuridad de 12 horas (encendida a las 7:00 de la mañana y apagada a las 7:00 de la tarde). Se usaron animales desde 6 hasta 8 semanas de edad. Se llevaron a cabo los experimentos entre 9:00 de la mañana y 15:00 de la tarde en una habitación experimental con aire regulado con protección acústica. Se llevaron a cabo todos los procedimientos experimentales y la cría de animales según los principios éticos para la evaluación de dolor en animales conscientes (Zimmermann, 1983) y según la Directiva de Consejo de Comunidades Europeas de 24 de noviembre de 1986 (86/609/ECC). Se aprobó el trabajo experimental por el comité ético local.

Fármacos

20 Se usaron los siguientes fármacos: ejemplo n.º 1 (sintetizado por Laboratorios Dr. Esteve S.A., España) y clorhidrato de morfina (proporcionado por la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios, Área Estupefacientes). Se disolvieron los fármacos en (hidroxipropil)metilcelulosa (HPMC, al 0,5 %) (H9262, Sigma-Aldrich). Se administró la morfina en un volumen de 5 ml/kg de peso corporal a través de la vía subcutánea (s.c.) y se administró el ejemplo n.º 1 en un volumen de 10 ml/kg de peso corporal a través de la vía intraperitoneal (i.p.). Las dosis de los fármacos se refieren a sus formas de sal.

25 Ensayo nociceptivo: prueba de la sacudida de la cola

30 Se realizó la prueba tal como se describió anteriormente (Moncada *et al.*, 2003). En resumen, se sujetaron los animales en un tubo de Plexiglas y se pusieron en el aparato de la sacudida de la cola (Panlab, LE 7106, España). Se enfocó un haz de luz nocivo en la cola aproximadamente 3 cm a partir de la punta y se registró la latencia de la sacudida de la cola (TFL, latencia o retirada de la cola de la fuente de calor radiante) automáticamente con una aproximación de 0,1 s. Se ajustó la intensidad de la fuente de calor radiante produciendo latencias de nivel inicial entre 2 y 4 s. Se fijó un tiempo límite a 10 s evitando daño relacionado con el calor. Los animales recibieron dos inyecciones al mismo tiempo: HPMC (i.p.) + HPMC (s.c.), HPMC (i.p.) + morfina (2 mg/kg, s.c.), ejemplo n.º 1 (5, 10, 20 mg/kg, i.p.) + HPMC (s.c.), o ejemplo n.º 1 (5, 10, 20 mg/kg, i.p.) + (2 mg/kg, s.c.) y se midieron las latencias de la sacudida de la cola 30 min. tras la administración. Se realizaron todos los experimentos en condiciones ciegas.

35 Datos y análisis estadísticos

40 Se expresaron los datos como medias \pm E.E.M de la latencia de la sacudida de la cola en segundos (s). Con el fin de generar curvas de respuesta a la dosis, también se convirtieron datos a % de analgesia. Mediante la comparación con la media del grupo tratado con vehículo (definido como el 0 % de analgesia) y el punto de corte (fijado previamente a 10 s) (definido como el 100 % de analgesia) se determinaron porcentajes individuales de analgesia mediante la fórmula:

$$\% \text{ de analgesia} = [(\text{Latencia de prueba} - \text{latencia de vehículo}) / (\text{latencia de punto de corte} - \text{latencia de vehículo})] \times 100$$

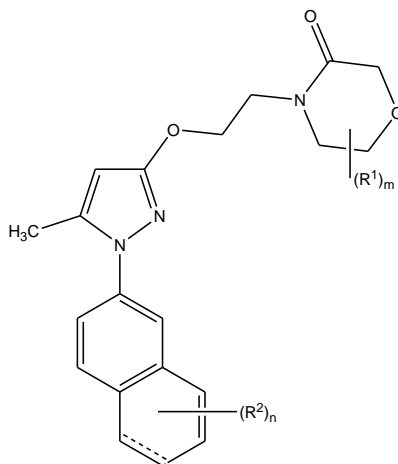
Se compararon los grupos de tratamiento de “ejemplo n.º 1 + morfina” con los grupos “ejemplo n.º 1 + vehículo” usando ANOVA de dos vías seguido por prueba de Bonferroni a posteriori. Se realizaron análisis estadísticos con el programa GraphPad Prism versión 4 (GraphPad software, San Diego, CA). Se fijó la significación estadística al nivel de confianza del 95 % (dos colas) (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$). N=8-12 animales/grupo.

45 Resultados

Tal como se muestra en la **figura 3**, el ejemplo n.º 1 mejora el efecto analgésico de una dosis fijada de morfina en la prueba de la sacudida de la cola en ratones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

- 5 en la que

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁₋₆, estando dichos alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, halo, hidroxilo, alcoxi, carboxi, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio;

- 10 n y m se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

la línea discontinua (representada por -----) representa un doble enlace opcional

o una sal, un enantiómero, un diastereómero o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que la línea discontinua (representada por -----) representa un doble enlace.

- 15 3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R¹ es hidroxilo.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, halo, hidroxilo, alcoxi, carboxi, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio; preferiblemente en el que R² es metilo o hidroximetilo.

- 20 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es alcoxi C₁₋₄, preferiblemente metoxi.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es bromo o flúor.

7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de entre:

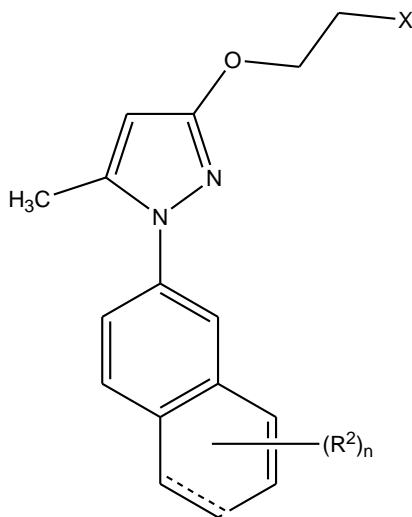
- 4-(2-(5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona;
- 25 • 4-(2-(1-(8-hidroxinaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona;
- 4-(2-(1-(6-hidroxinaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona;
- 4-(2-(1-(7-metoxinaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona;
- 4-(2-(1-(7-hidroxinaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona;
- 6-hidroxi-4-(2-(5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona;
- 30 • 4-(2-(1-(5,6-dimetoxinaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona;
- 4-(2-(1-(6-metoxinaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona;

- 4-(2-(1-(6-fluoronaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona;
 - 4-(2-(1-(6-bromonaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona;
 - 4-(2-(5-metil-1-(6-metilnaftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona;
 - 4-(2-(1-(6-(hidroximetil)naftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona;
- 5
- 4-(2-(1-(4-fluoronaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona; y
 - 4-(2-(1-(5,6-dihidroxi-5,6-dihidronaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolin-3-ona;

o una sal, un enantiómero, un diastereómero o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Una combinación para administración simultánea, separada o secuencial que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal, un enantiómero, un diastereómero o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un opioide u opiáceo.

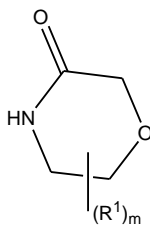
9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal, un enantiómero, un diastereómero o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



15

(II)

en la que R² y n son según se definen anteriormente en la fórmula (I), y X es un grupo saliente, preferiblemente cloro o piridinio, con un compuesto de fórmula (III):



(III)

20 en la que R¹ y m son según se definen anteriormente en la fórmula (I).

10. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal, un enantiómero, un diastereómero o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una combinación según se define en la reivindicación 8 para su uso como medicamento.

12. Un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una combinación según se define en la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, especialmente dolor

neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

13. Un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal, un enantiómero, un diastereómero o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la potenciación de los efectos analgésicos de un opiáceo u opiáceo.

5 14. Un compuesto de fórmula (I) para su uso según la reivindicación 13, en el que el opiáceo es morfina.

FIGURA 1

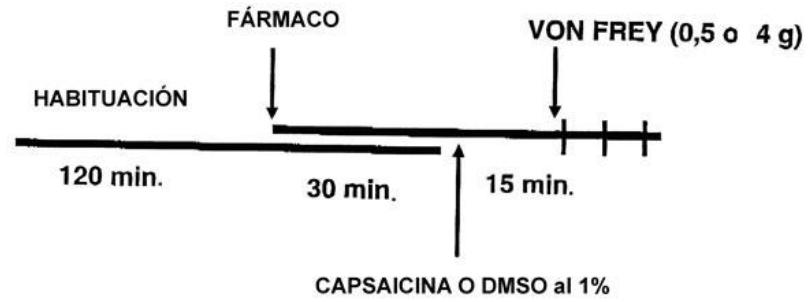


FIGURA 2

- Von Frey
- Capsaicina (aguda)

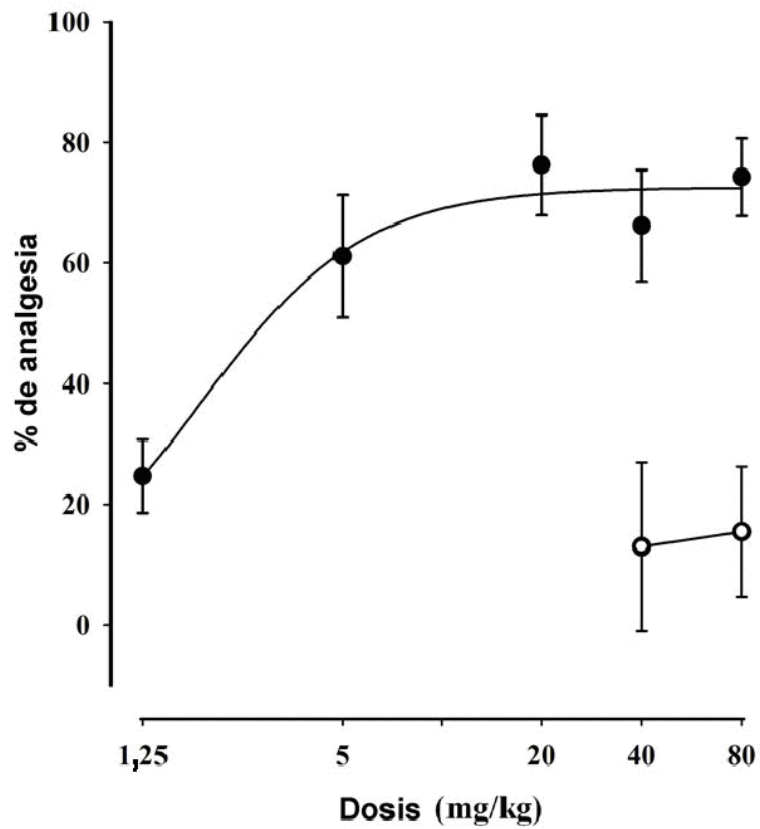
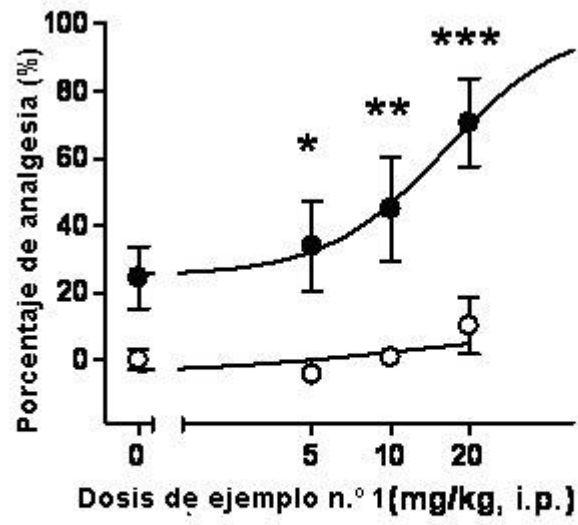


FIGURA 3



○ Ejemplo n.º 1

● Ejemplo n.º 1 + Morfina (2 mg/kg, s.c.)