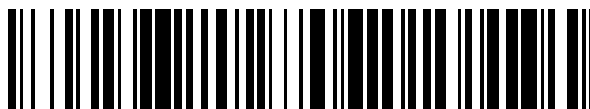


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 859**

51 Int. Cl.:

A61K 45/00	(2006.01) C07D 417/14	(2006.01)
A61K 31/343	(2006.01) C07D 473/06	(2006.01)
A61K 31/427	(2006.01) C07D 473/34	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01) C07D 487/04	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01) C07D 487/14	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01) C07D 495/04	(2006.01)
A61K 31/52	(2006.01)	
A61K 31/522	(2006.01)	
A61P 25/04	(2006.01)	
A61P 43/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.05.2009 PCT/JP2009/059845**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2009 WO09145289**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2009 E 09754797 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2308509**

54 Título: **Inhibidor de la tolerancia analgésica**

30 Prioridad:

29.05.2008 JP 2008141178
27.11.2008 JP 2008302783

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2017

73 Titular/es:

KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (100.0%)
1-6-1, Ohtemachi Chiyoda-ku
Tokyo 100-8185, JP

72 Inventor/es:

OUCHI, JUN;
KUNORI, SHUNJI;
KOJIMA, YOZO;
SHINODA, KATSUMI;
SASAKI, KATSUTOSHI y
SHIRAKURA, SHIRO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 639 859 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

Inhibidor de la tolerancia analgésica

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un agente para suprimir un efecto no deseable (por ejemplo tolerancia analgésica, hiperalgesia, dependencia, estreñimiento, somnolencia, etc.) de un analgésico de tipo opioide (opioide), que comprende un compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, y similares.

Técnica anterior

- 10 Para el dolor agudo grave y el dolor crónico se utiliza generalmente un opioide. Se sabe que un opioide muestra un efecto analgésico fuerte y también exhibe un efecto no deseable tal como tolerancia analgésica, hiperalgesia, estreñimiento, dependencia y somnolencia (The Medical Clinics of North America, 2007, vol 91, pág. 199). Convencionalmente, como método principal para tratar y/o prevenir la tolerancia analgésica o la hiperalgesia, causadas por un opioide, se ha realizado el aumento de la dosis del opioide, la rotación de opioides, el cambio de vía de administración, o similares. Sin embargo, el aumento de la dosis del opioide tiene el problema de que los efectos secundarios del propio opioide, tales como estreñimiento, náuseas, somnolencia, depresión respiratoria, confusión, e inmunosupresión también se agravan, y la eficacia crítica se reduce desde el punto de vista general. Adicionalmente, en cuanto a la rotación de opioides o el cambio de la vía de administración, hay no pocos casos en los que la opción a adoptar es limitada debido al lugar del dolor o al historial pasado del paciente (por ejemplo, nefropatía, hepatopatía, etc.).

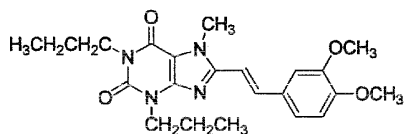
- 20 Como método para reducir el efecto no deseable de un opioide tal como la dependencia, por ejemplo, hay informes como los descritos a continuación: (1) Oxytrex ("The Journal of Pain", 2005, Vol. 6, pág. 392) o Embeda ("Annual Meeting of The American Society of Anesthesiologists", 2007, Resumen A1370), ambos los cuales son una preparación mixta de un opioide y una dosis ultrabaja de un antagonista opioide, reducen la dependencia física del opioide en comparación con la administración única de un opioide; (2) metilnaltrexona mejora el estreñimiento inducido por la administración de un opioide ("The Annals of Pharmacotherapy", 2007, Vol. 41, pág. 984); (3) aminoguanidina suprime la tolerancia analgésica y la dependencia física de la morfina ("European Journal of Pharmacology" 2006, Vol. 540, pág. 60-66); (4) finasterida suprime la tolerancia analgésica y la dependencia física de la morfina ("Hormones and Behavior", 2007, Vol. 51, pág. 605); (5) un antagonista del receptor de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) suprime la tolerancia analgésica y la dependencia del opioide ("Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology", 2000, Vol. 361, 425; The Clinical Journal of Pain, 2000, Vol. 16, pág. S73-9), (6) un inhibidor de gangliósido GM1 suprime la tolerancia analgésica y la dependencia física de la morfina y similares (Documento US 2004-0087607); (7) 3,7-dimetil-1-propargilxantina (DMPX), que es un antagonista de los receptores de adenosina, suprime la dependencia psicológica de la morfina (véase el Documento No Relacionado con Patentes 1); (8) DMPX suprime la dependencia psicológica de la heroína (véase el Documento No Relacionado con Patentes 2 y el Documento de Patente 1); (9) 8-(3-cloroestiril)cafeína (CSC) suprime la dependencia psicológica de la morfina (véase el Documento No Relacionado con Patentes 3); (10) ZM241385, que es un antagonista del receptor de adenosina, afecta a una corriente postsináptica excitadora inducida por DAMGO, que es uno de los péptidos opioides (véase el Documento No Relacionado con Patentes 4); y (11) SCH59261 y CSC, ambos los cuales son un antagonista de los receptores de adenosina, suprimen la dependencia física de la morfina (véase el Documento No Relacionado con Patentes 8).

Por otra parte, se sabe que la adenosina está ampliamente distribuida en el organismo y exhibe diversos efectos fisiológicos sobre el sistema nervioso central, el músculo cardíaco, el riñón, el músculo liso y similares a través de sus receptores (véase el Documento No Relacionado con Patentes 5).

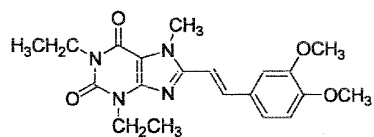
- 45 Por ejemplo, se sabe que un antagonista de adenosina A_1 tiene actividad promotora de la defecación (véase el Documento No Relacionado con Patentes 6). También se sabe que los receptores A_{2A} de adenosina están implicados en particular en el sistema nervioso central, y se sabe que un antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es útil como agente terapéutico para, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson y similares (véase el Documento No Relacionado con Patentes 7). Además, se conoce también una composición que comprende un antagonista de receptor A_{2A} de adenosina y un opioide para tratar el síndrome de piernas inquietas (RLS, por sus siglas en inglés) y similares (véanse los Documentos de Patente 2 y 3). Adicionalmente, se conocen un método para aliviar el consumo crónico de fármacos de abuso tales como etanol o un opioide utilizando un agonista del receptor A_{2A} de adenosina (véanse los Documentos de Patente 1 y 4), un método para tratar una enfermedad con dolor musculoesquelético crónico (véase el Documento de Patente 5) y similares. Además, también se sabe que un antagonista del receptor A_{2B} de adenosina es útil como agente terapéutico para el estreñimiento (véase el Documento de Patente 6).

- 55 Como compuesto que tiene una actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina, por ejemplo, se conocen los compuestos representados por las siguientes fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), (VIII) y similares (véanse los Documentos de Patente 7 a 13 y los Documentos no Relacionados con Patentes 9 a 11).

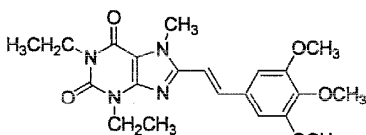
[Química 1]



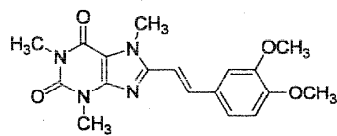
(IA)



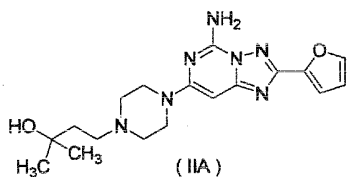
(IB)



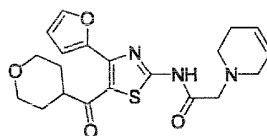
(IC)



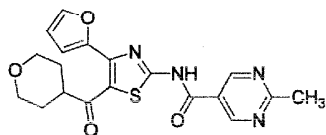
(ID)



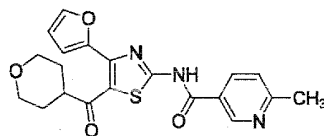
(IIA)



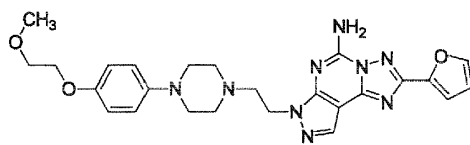
(IIIA)



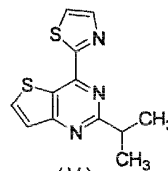
(IIIB)



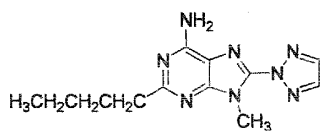
(IIIC)



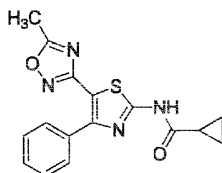
(IVA)



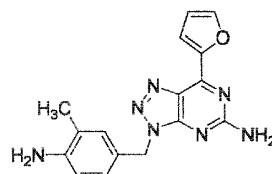
(V)



(VIA)



(VII)



(VIII)

Documentos de la técnica anterior

Documentos de Patente

- 5 Documento de Patente 1: WO 2006/009698
- Documento de Patente 2: WO 2007/047293
- Documento de Patente 3: WO 2007/038212
- Documento de Patente 4: WO 2006/059713
- Documento de Patente 5: WO 2005/094885
- 10 Documento de Patente 6: WO 01/080893
- Documento de Patente 7: Patente de Estados Unidos Núm. 5587378
- Documento de Patente 8: WO 00/17201
- Documento de Patente 9: WO 2005/063743

Documento de Patente 10: WO 2002/055524

Documento de Patente 11: WO 2003/011864

Documento de Patente 12: WO 2006/032273

Documento de Patente 13: WO 2002/055083

5 Documentos No Relacionados con Patentes

Documento No Relacionado con Patentes 1: "European Journal of Pharmacology". 1999, Vol. 383, pág. 107

Documento No Relacionado con Patentes 2: "Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America", 2006, Vol. 103, pág. 7877

10 Documento No Relacionado con Patentes 3: "Research Communications in Alcohol and Substances of Abuse", 1997, Vol. 18, pág. 141

Documento No Relacionado con Patentes 4: "Neuroscience Letters", 2005, Vol. 376, pág. 102

Documento No Relacionado con Patentes 5: "Nature Reviews Drug Discovery", 2006, Vol. 5, pág. 247

Documento No Relacionado con Patentes 6: "Jpn. J. Pharmacol.", 1995, Vol. 68, pág. 119

Documento No Relacionado con Patentes 7: "Progress in Neurobiology", 2007, Vol. 83, pág. 332

15 Documento No Relacionado con Patentes 8: "Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology", 2003, vol. 368, pág. 113

Documento No Relacionado con Patentes 9: "European Journal of Pharmacology", 1994, vol. 267, pág. 335

Documento No Relacionado con Patentes 10: "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", 2007, Vol. 17, pág. 1376

Documento No Relacionado con Patentes 11: "Journal of Medicinal Chemistry", 1993, vol. 36, pág. 1133.

20 Compendio de la presente invención

Problemas que tiene que resolver la presente invención

25 Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente para suprimir un efecto no deseable (por ejemplo, tolerancia analgésica, hiperalgesia, estreñimiento, dependencia, somnolencia, etc.) de un opioide, que comprende un compuesto que tiene actividad antagonista de receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo, y similares.

Medios para resolver los problemas

La presente solicitud describe los siguientes ítems (1) a (93).

30 (1) Un agente para suprimir un efecto no deseable de un opioide, que comprende un compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

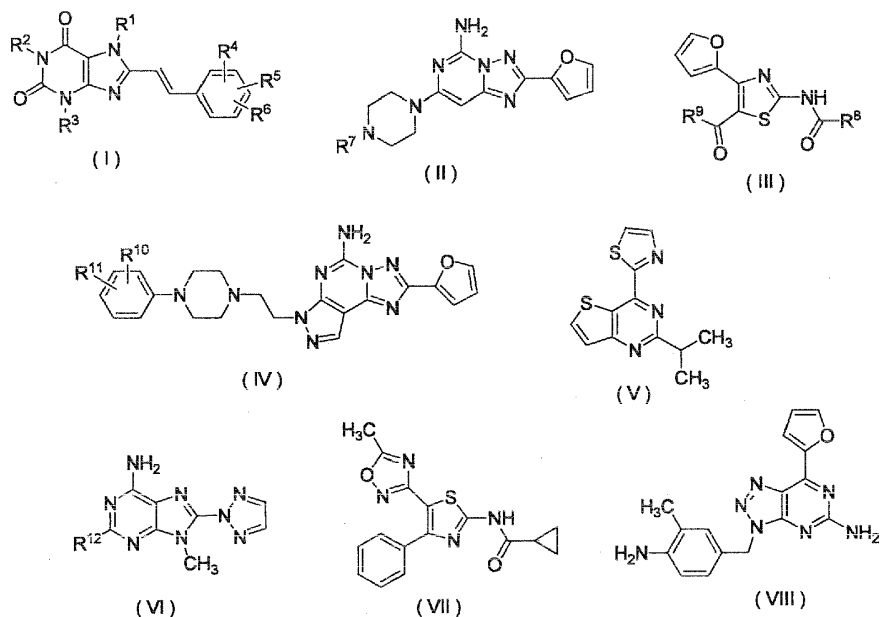
(2) El agente de acuerdo con el ítem (1), en donde el efecto no deseable es la tolerancia analgésica, la hiperalgesia, el estreñimiento, la dependencia o la somnolencia.

(3) El agente de acuerdo con el ítem (1), en donde el efecto no deseable es la tolerancia analgésica o el estreñimiento.

35 (4) El agente de acuerdo con el ítem (1), en donde el efecto no deseable es la tolerancia analgésica.

(5) El agente de acuerdo con cualquiera de los ítems (1) a (4), en donde el compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por cualquiera de las siguientes fórmulas (I) a (VIII).

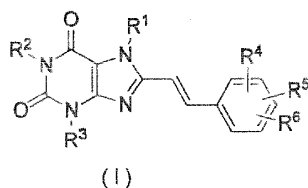
[Química 2]



(En donde R¹ representa un átomo de hidrógeno o metilo, R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa metilo, etilo, propilo, butilo o isopropilo; R⁴, R⁵ y R⁶ pueden ser los iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un átomo de bromo; R⁷ representa metilo, etilo, propilo, butilo o 3-metilbutilo, o cualquier de estos grupos sustituidos con hidroxilo; R⁸ representa fenilo, piridilo, pirimidinilo, o 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo, o cualquiera de estos grupos sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de cloro, metilo, etilo, metoxi, y etoxi; R⁹ representa piridilo o tetrahidropiridilo; R¹⁰ y R¹¹ pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, o 2-metoxietoxi; y R¹² representa metilo, etilo, propilo o butilo).

(6) El agente de acuerdo con cualquiera de los ítems (1) a (4), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I).

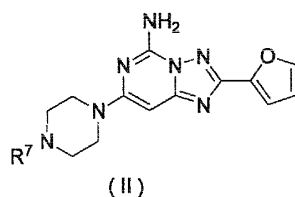
[Química 3]



(En donde, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

(7) El agente de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (1) a (4), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (II).

[Química 4]

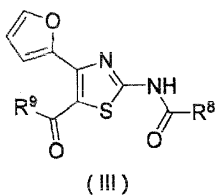


(En donde, R⁷ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente).

(8) El agente de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (1) a (4), en donde el compuesto que tiene actividad

antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (III).

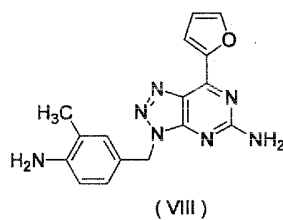
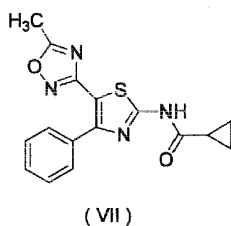
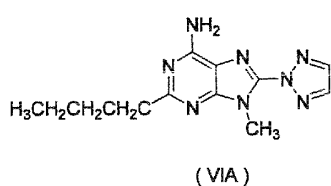
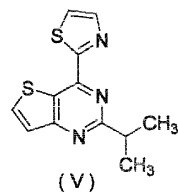
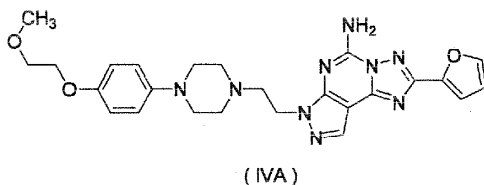
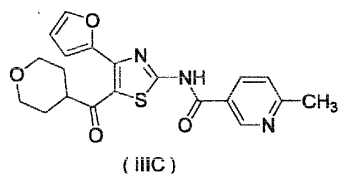
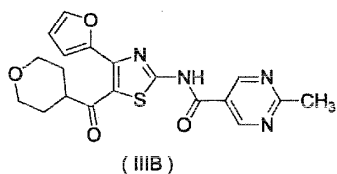
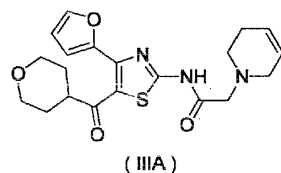
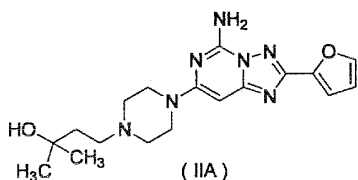
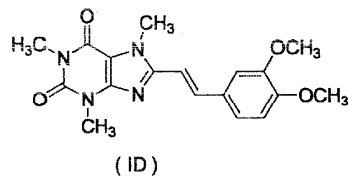
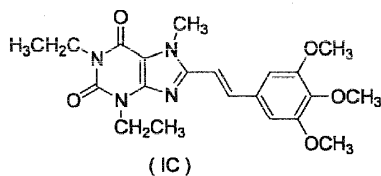
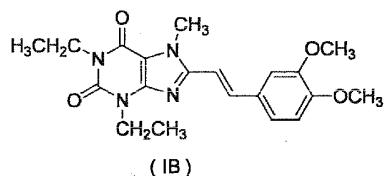
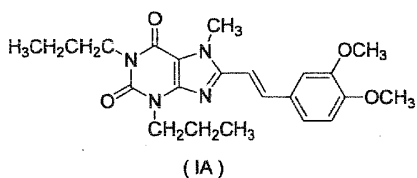
[Química 5]



(En donde, R^8 y R^9 tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

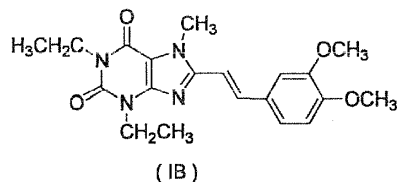
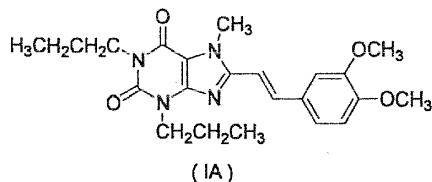
- 5 (9) El agente de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (1) a (4), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), u (VIII).

[Química 6]



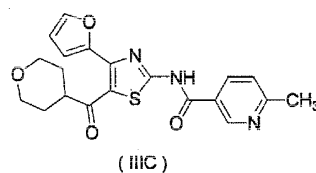
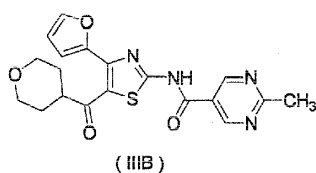
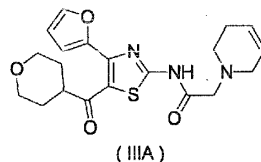
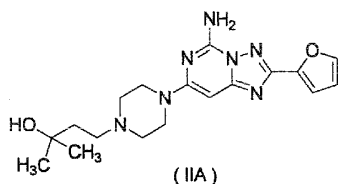
(10) El agente de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (1) a (4), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA) o (IB).

[Química 7]



- 5 (11) El agente de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (1) a (4), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IIA), (IIIA), (IIIB), o (IIIC).

[Química 8]



- 10 (12) El agente de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (1) a (11), en donde el opioide se selecciona del grupo que consiste en anileridina, opio, ampromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanilo, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoheptazina, etonitazeno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxicodona, oximorfona, clonitaceno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, dioxafetilbutirato, didezocina, dinorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanilo, tilidina, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbupeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papaveretum, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanilo, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfano, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, berzilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopón, meptazinol, meperidina, morfina, levorfanol, levofenalofentanilo, levorfanol, y remifentanilo.

- 20 (13) El agente de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (1) a (11), en donde el opioide es morfina, fentanilo, o oxicodona.

(14) El agente de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (1) a (11), en donde el opioide es morfina.

- 25 (15) Un agente terapéutico y/o preventivo para el dolor, que comprende (a) un compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) un opioide combinado.

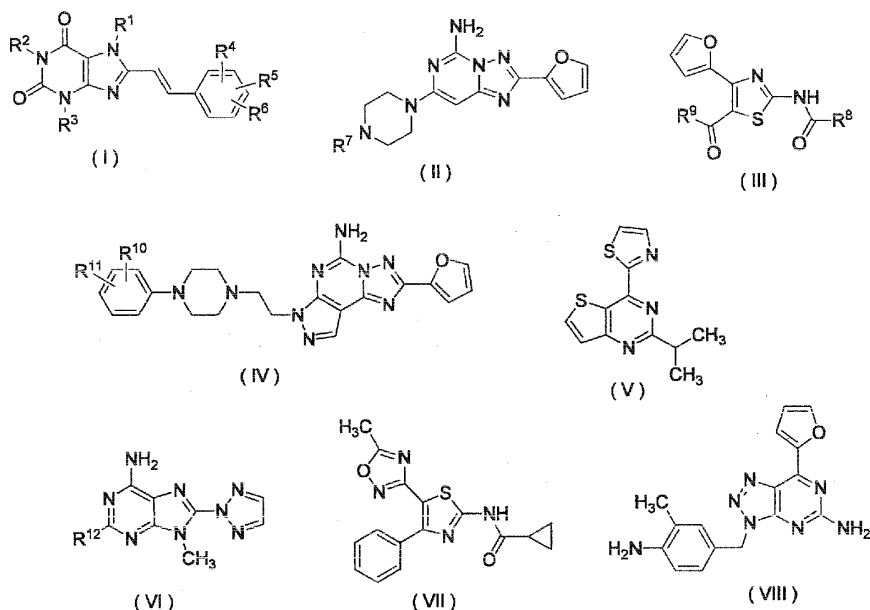
(16) Un agente terapéutico y/o preventivo para el dolor, que comprende los siguientes (a) y (b) como ingredientes activos, ambos los cuales se deben administrar simultáneamente o separadamente a un intervalo: (a) un compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un opioide.

- 30 (17) El agente de acuerdo con los ítems (15) o (16), en donde el dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor nociceptivo, dolor por cáncer, dolor dorsolumbar, dolor postoperatorio, dolor por herpes zóster, dolor osteoarticular, dolor dorsolumbar, dolor articular reumático, dolor que acompaña la osteoartritis, fibromialgia, dolor miofascial, dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor neuropático, neuropatía por atrapamiento, neuralgia postherpética, dolor diabético, lumbalgia neurológica, dolor después de la infección con virus del SIDA, dolor posterior a lesión de la médula espinal, y neuralgia trigeminal.

(18) El agente de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (15) a (17), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por una cualquiera de las siguientes

fórmulas (I) a (VIII).

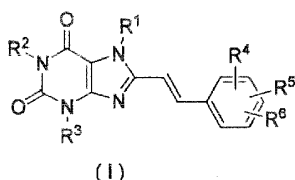
[Química 9]



(en donde, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, y R¹² tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

(19) El agente de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (15) a (17), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I).

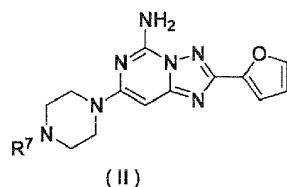
[Química 10]



(En donde, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

(20) El agente de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (15) a (17), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (II).

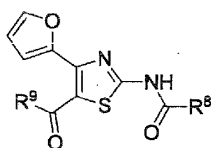
[Química 11]



(En donde, R⁷ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente).

(21) El agente de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (15) a (17), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (III).

[Química 12]

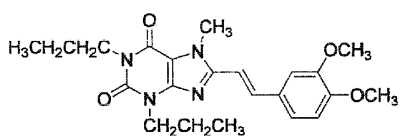


(III)

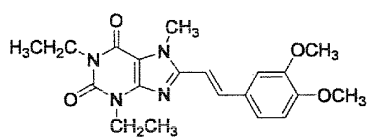
(En donde, R^8 y R^9 tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

- 5 (22) El agente de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (15) a (17), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), u (VIII).

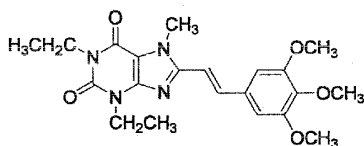
[Química 13]



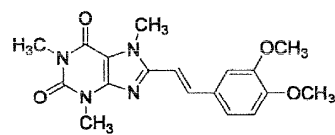
(IA)



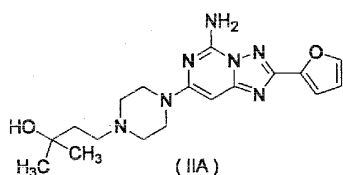
(IB)



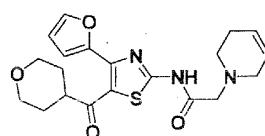
(IC)



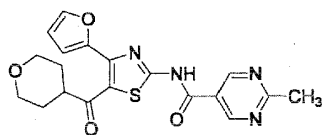
(ID)



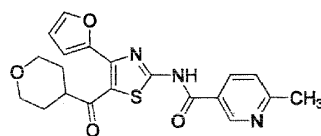
(IIA)



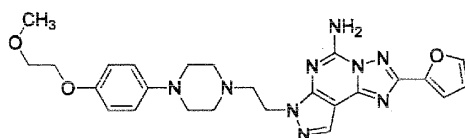
(IIIA)



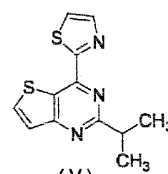
(IIIB)



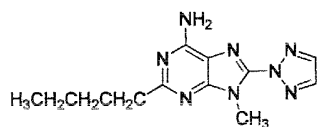
(IIIC)



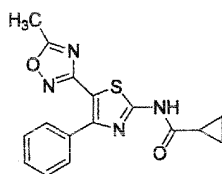
(IVA)



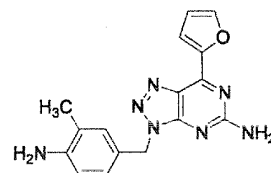
(V)



(VIA)



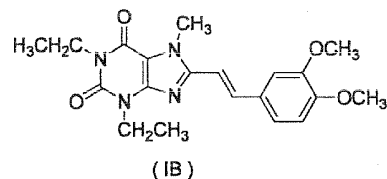
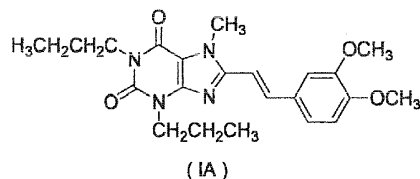
(VII)



(VIII)

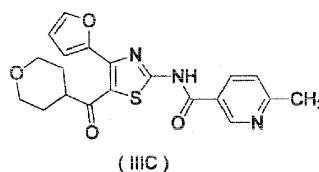
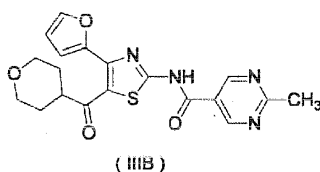
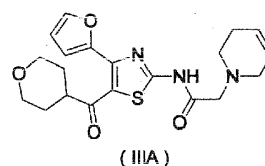
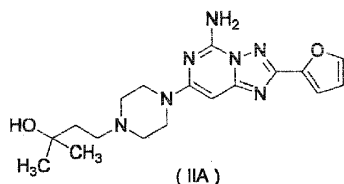
- 10 (23) El agente de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (15) a (17), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA) o (IB).

[Química 14]



(24) El agente de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (15) a (17), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IIA), (IIIA), (IIIB), o (IIIC).

[Química 15]



(25) El agente de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (15) a (24), en donde el opioide se selecciona del grupo que consiste en anileridina, opio, ampromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanilo, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoheptazina, etonitaceno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxicodona, oximorfona, clonitaceno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, butirato de dioxafetilo, didezocina, dinorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanilo, tilidina, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papaveretum, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanilo, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfanol, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, bencilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopón, meptazinol, meperidina, morfina, levalorfanol, levofenalfentanilo, levorfanol, y remifentanilo.

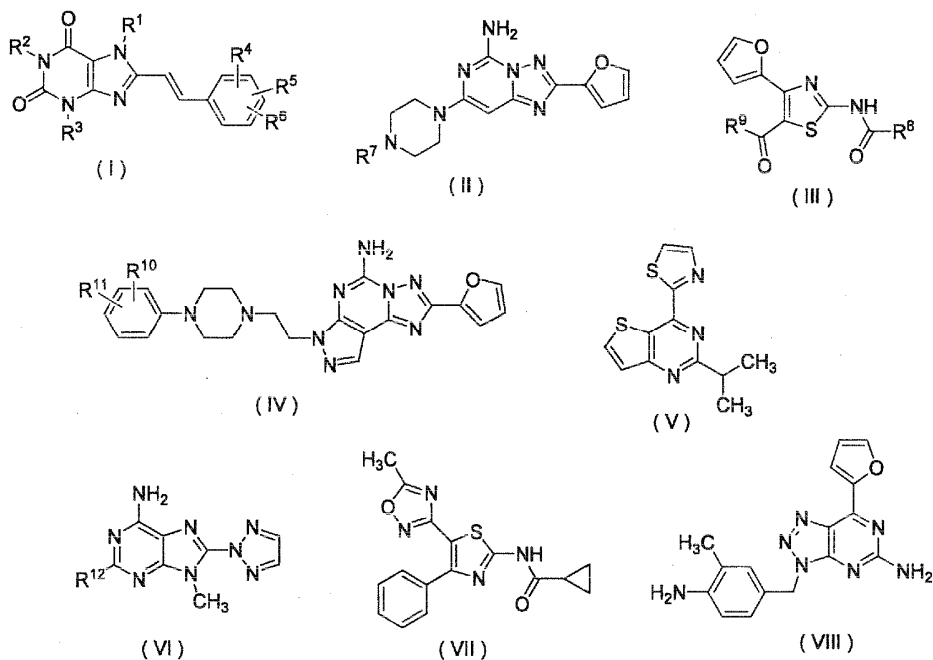
(26) El agente de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (15) a (24), en donde el opioide es morfina, fentanilo, o oxicodona.

(27) El agente de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (15) a (24), en donde el opioide es morfina.

(28) Un kit, que comprende (a) un primer componente que contiene un compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) un segundo componente que contiene un opioide.

(29) El kit de acuerdo con el ítem (28), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (I) a (VIII).

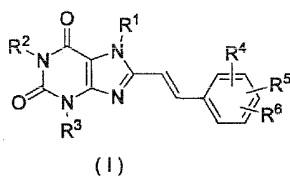
[Química 16]



(En donde, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, y R¹² tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

- 5 (30) El kit de acuerdo con el ítem (28), en donde el compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I).

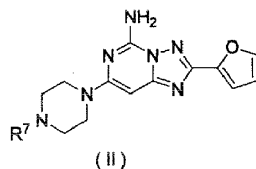
[Química 17]



- 10 (En donde, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

(31) El kit de acuerdo con el ítem (28), en donde el compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (II).

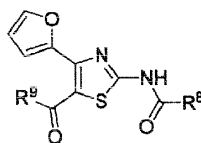
[Química 18]



- 15 (En donde, R⁷ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente).

(32) El kit de acuerdo con el ítem (28), en donde el compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (III).

[Química 19]

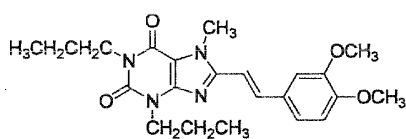


(III)

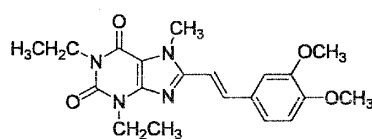
(En donde, R^8 y R^9 tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

- 5 (33) El kit de acuerdo con el ítem (28), en donde el compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), u (VIII).

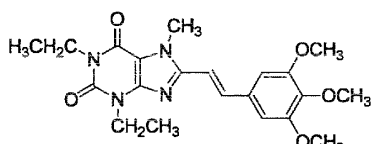
[Química 20]



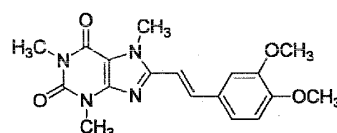
(IA)



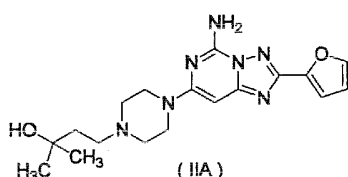
(IB)



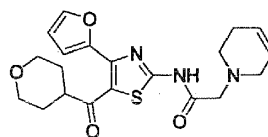
(IC)



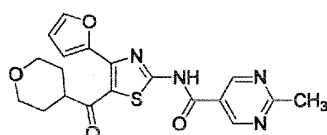
(ID)



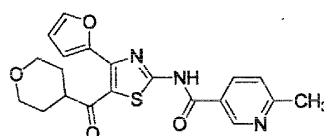
(IIA)



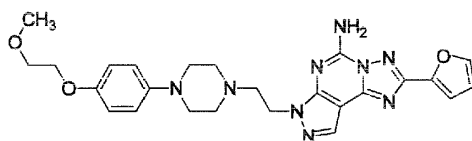
(IIIA)



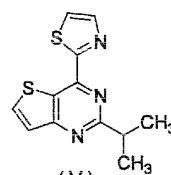
(IIIB)



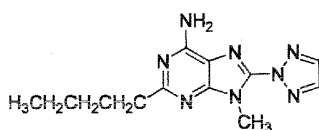
(IIIC)



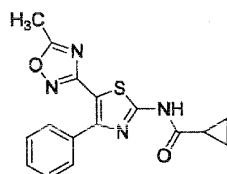
(IVA)



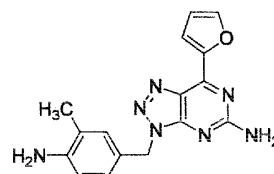
(V)



(VIA)



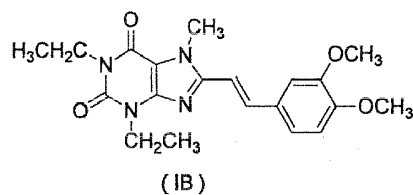
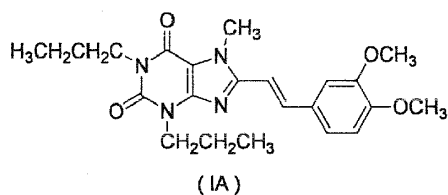
(VII)



(VIII)

- 10 (34) El kit de acuerdo con el ítem (28), en donde el compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA) o (IB).

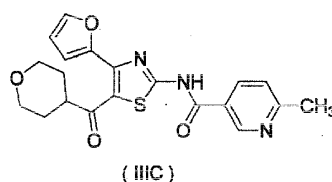
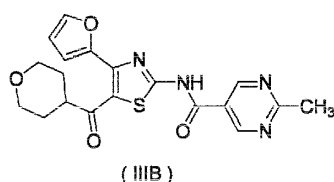
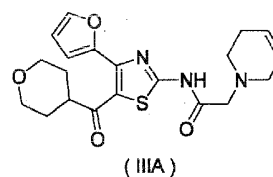
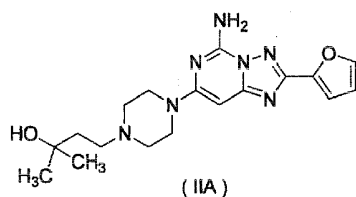
[Química 21]



(35) El kit de acuerdo con el ítem (28), en donde el compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IIA), (IIIA), (IIIB), o (IIIC).

5

[Química 22]



10

15

(36) El kit de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (28) a (35), en donde el opioide se selecciona del grupo que consiste en anileridina, opio, ampromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanilo, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoheptazina, etonitaceno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxicodona, oximorfona, clonitaceno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, butirato de dioxafetilo, didezocina, dinorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanilo, tilidina, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papaveretum, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanilo, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfano, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, bencilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopón, meptazinol, meperidina, morfina, levorfanol, levofenalfentanilo, levorfanol, y remifentanilo.

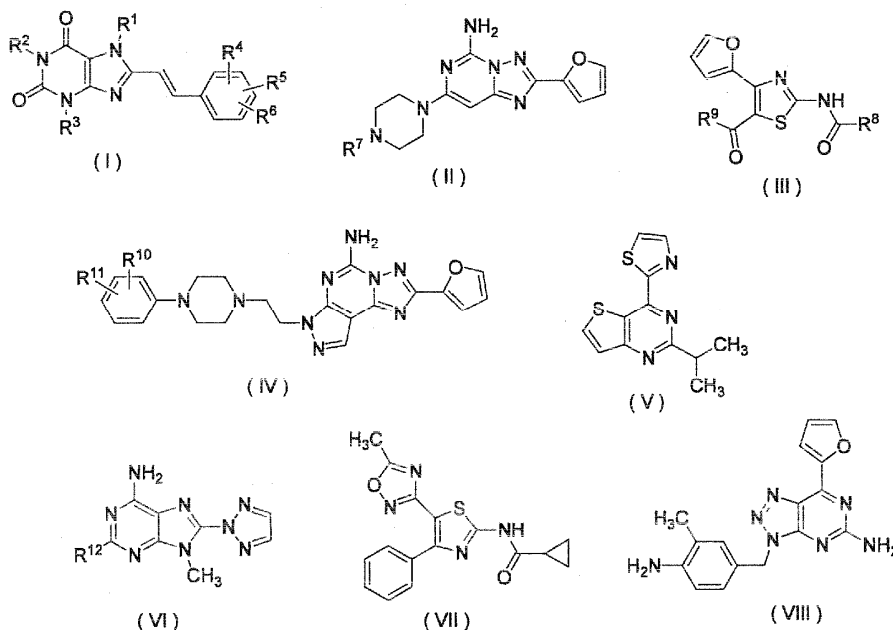
(37) El kit de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (28) a (35), en donde el opioide es morfina, fentanilo, o oxicodona.

(38) El kit de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (28) a (35), en donde el opioide es morfina.

20

(39) Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (I) a (VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) un opioide.

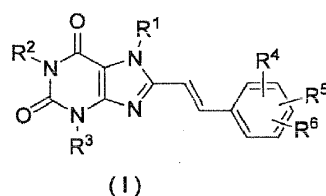
[Química 23]



(En donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

- 5 (40) Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) un opioide.

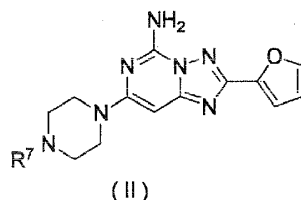
[Química 24]



(En donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

- 10 (41) Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto representado por la siguiente fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) un opioide.

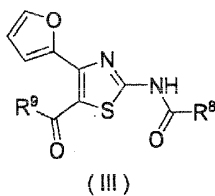
[Química 25]



- 15 (En donde, R^7 tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente).

(42) Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto representado por la siguiente fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) un opioide.

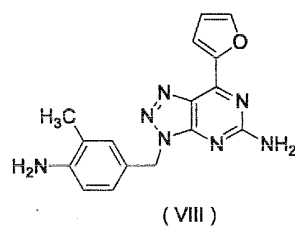
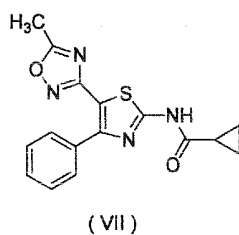
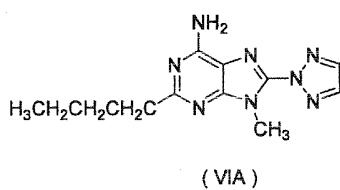
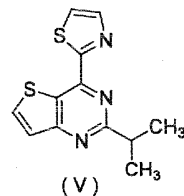
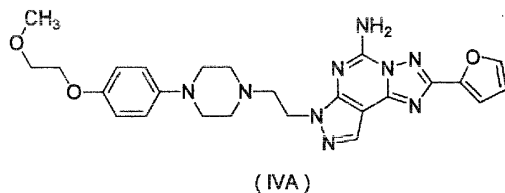
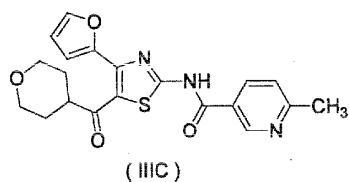
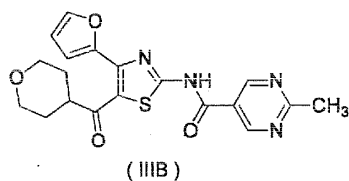
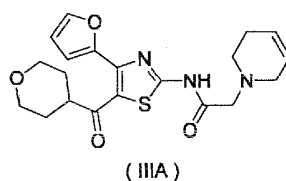
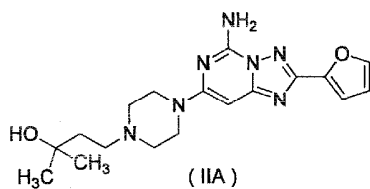
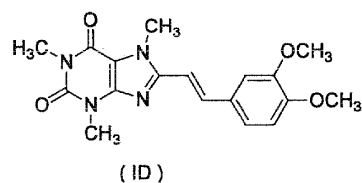
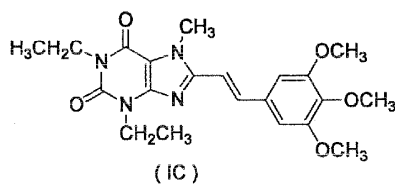
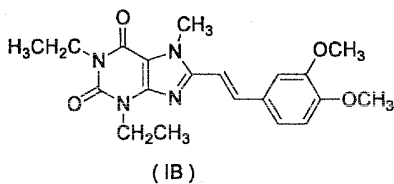
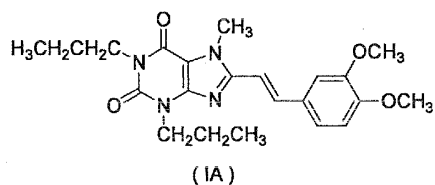
[Química 26]



(En donde, R⁸ y R⁹ tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

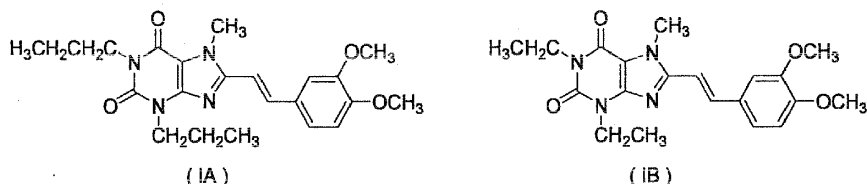
- 5 (43) Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), u (VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) un opioide.

[Química 27]



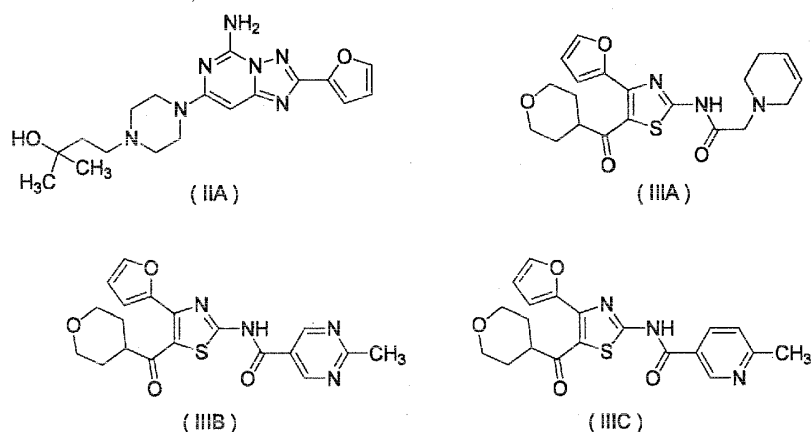
(44) Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA) o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) un opioide.

[Química 28]



5 (45) Una composición farmacéutica, que comprende (a) un compuesto representado por la siguiente fórmula (IIC), (IIIA), (IIIB), o (IIIC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) un opioide.

[Química 29]



10 (46) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (39) a (45), en donde el opioide se selecciona del grupo que consiste en anileridina, opio, ampromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanilo, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoheptazina, etonitaceno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxicodona, oximorfona, clonitaceno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, butirato de dioxafetilo, didezocina, dinorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanilo, tilidina, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papaveretum, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanilo, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfano, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, bencilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopón, meptazinol, meperidina, morfina, levalorfanol, levofenalfentanilo, levorfanol, y remifentanilo.

20 (47) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (39) a (45), en donde el opioide es morfina, fentanilo, o oxicodona.

(48) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (39) a (45), en donde el opioide es morfina.

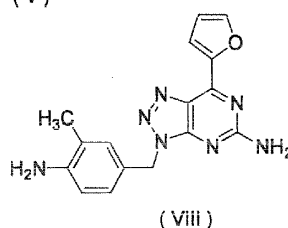
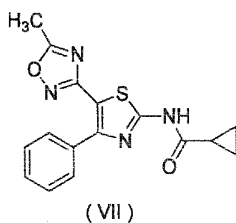
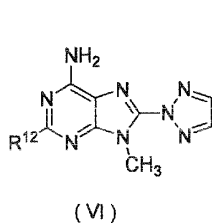
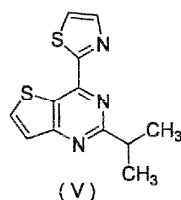
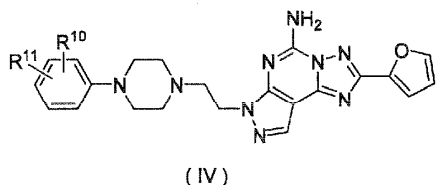
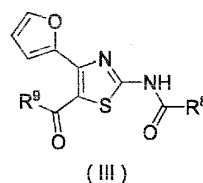
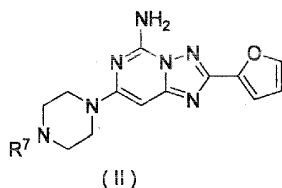
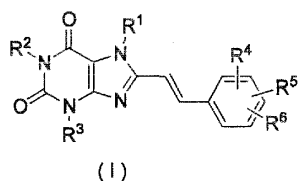
25 (49) Un método para suprimir un efecto no deseable de un opioide, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(50) El método de acuerdo con el ítem (49), en donde el efecto no deseable es la tolerancia analgésica o el estreñimiento.

(51) El método de acuerdo con el ítem (49), en donde el efecto no deseable es la tolerancia analgésica.

30 (52) El método de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (49) a (51), en donde el compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (I) a (VIII).

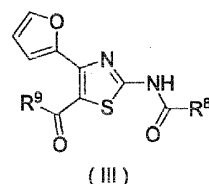
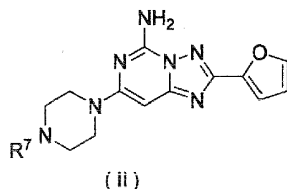
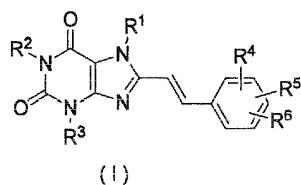
[Química 30]



(En donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

- 5 (53) El método de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (49) a (51), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I), (II), o (III).

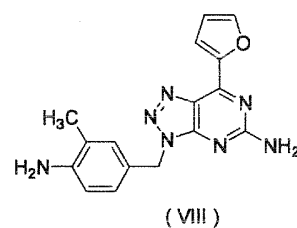
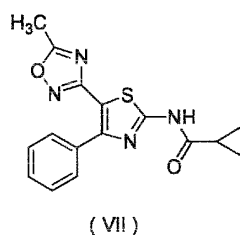
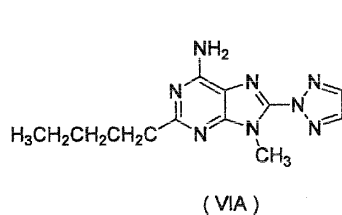
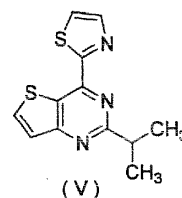
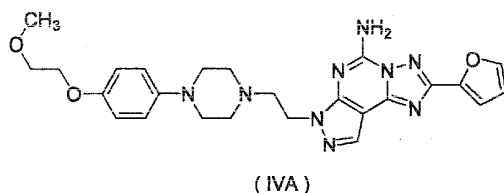
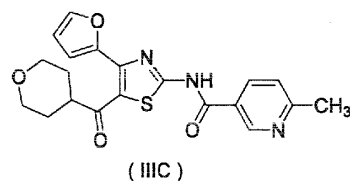
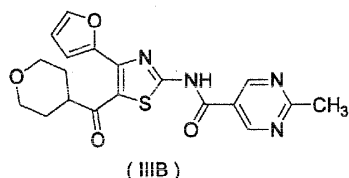
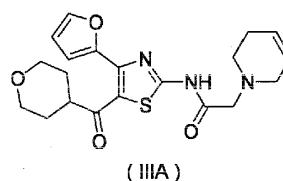
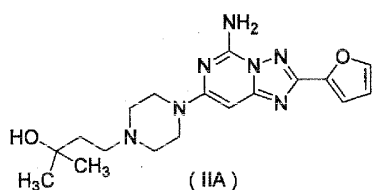
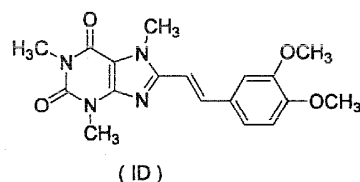
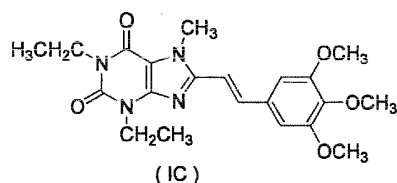
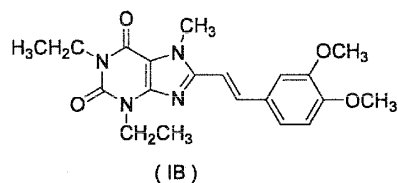
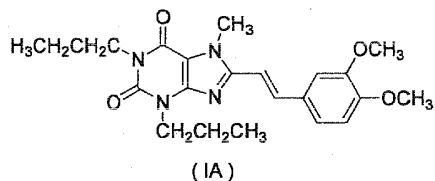
[Química 31]



(En donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

- 10 (54) El método de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (49) a (51), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), u (VIII).

[Química 32]



- (55) El método de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (49) a (54), en donde el opioide se selecciona del grupo que consiste en anileridina, opio, ampromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanilo, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoheptazina, etonitaceno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxycodona, oximorfona, clonitaceno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, butirato de dioxafetilo, didezocina, dinorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanilo, tilidina, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbupheno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papaveretum, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanilo, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfano, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, bencilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopón, meptazinol, meperidina, morfina, levorfanol, levofenalfentanilo, levorfanol, y remifentanilo.

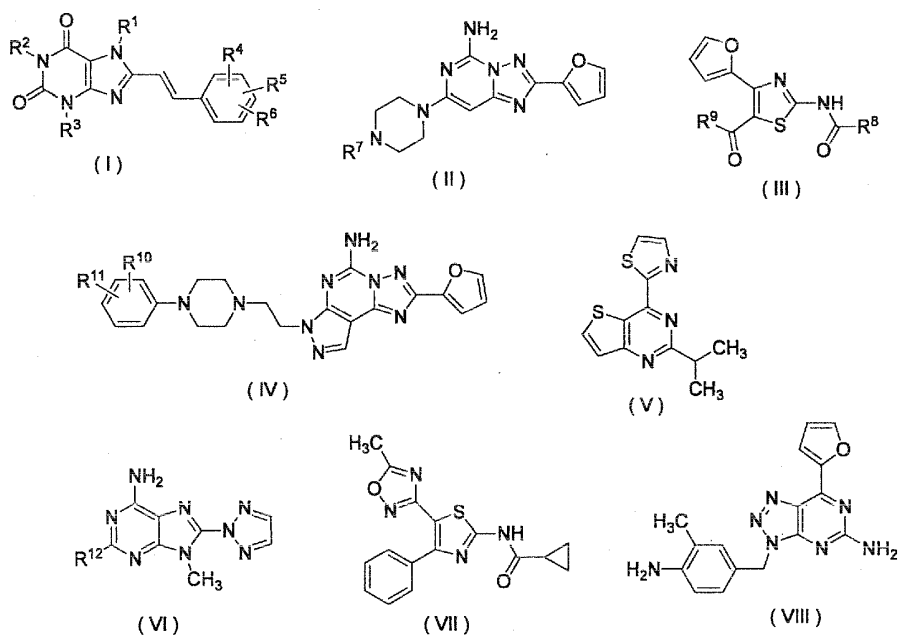
(56) El método de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (49) a (54), en donde el opioide es morfina.

- (57) Un método para tratar y/o prevenir el dolor, que comprende administrar una cantidad eficaz de (a) un compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) una cantidad eficaz de un opioide combinado.

(58) Un método para tratar y/o prevenir el dolor, que comprende administrar una cantidad eficaz de (a) un compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) una cantidad eficaz de un opioide simultáneamente o separadamente a un intervalo.

5 (59) El método de acuerdo con el ítem (57) o (58), en donde el compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (I) a (VIII).

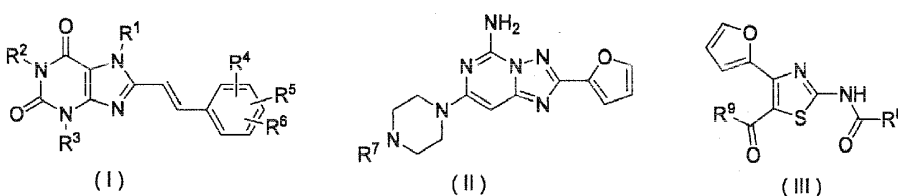
[Química 33]



(En donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

10 (60) El método de acuerdo con el ítem (57) o (58), en donde el compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I), (II), o (III).

[Química 34]

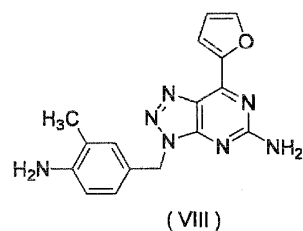
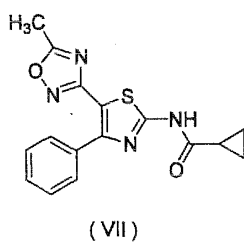
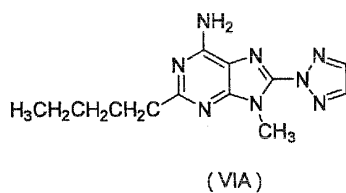
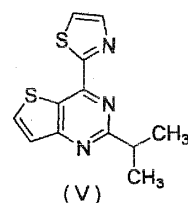
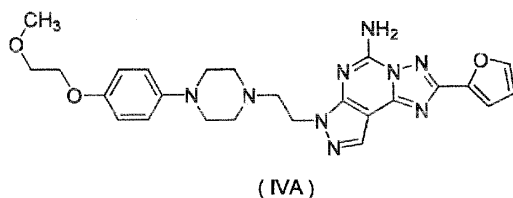
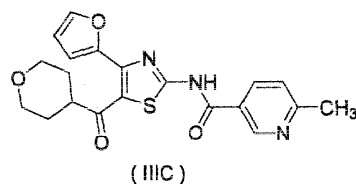
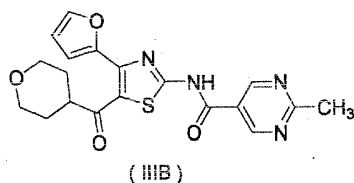
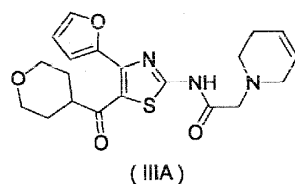
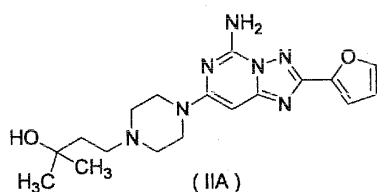
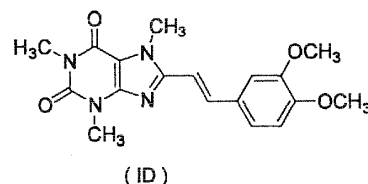
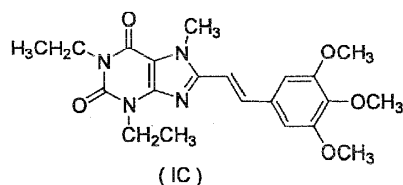
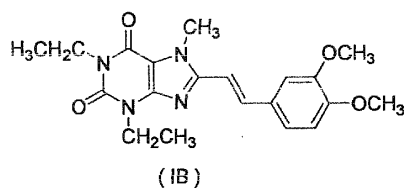
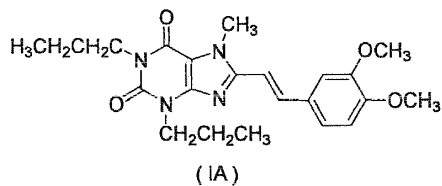


(En donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

15

(61) El método de acuerdo con el ítem (57) o (58), en donde el compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), u (VIII).

[Química 35]



(62) El método de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (57) a (61), en donde el opioide se selecciona del grupo que consiste en anileridina, opio, ampromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanilo, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoheptazina, etonitaceno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxicodona, oximorfona, clonitaceno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, butirato de dioxafetilo, didezocina, dinorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanilo, tilidina, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papaveretum, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, pimindodina, piritramida, fentanilo, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfano, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, bencilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopón, meptazinol, meperidina, morfina, levorfanol, levofenalfentanilo, levorfanol, y remifentanilo.

(63) El método de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (57) a (61), en donde el opioide es morfina.

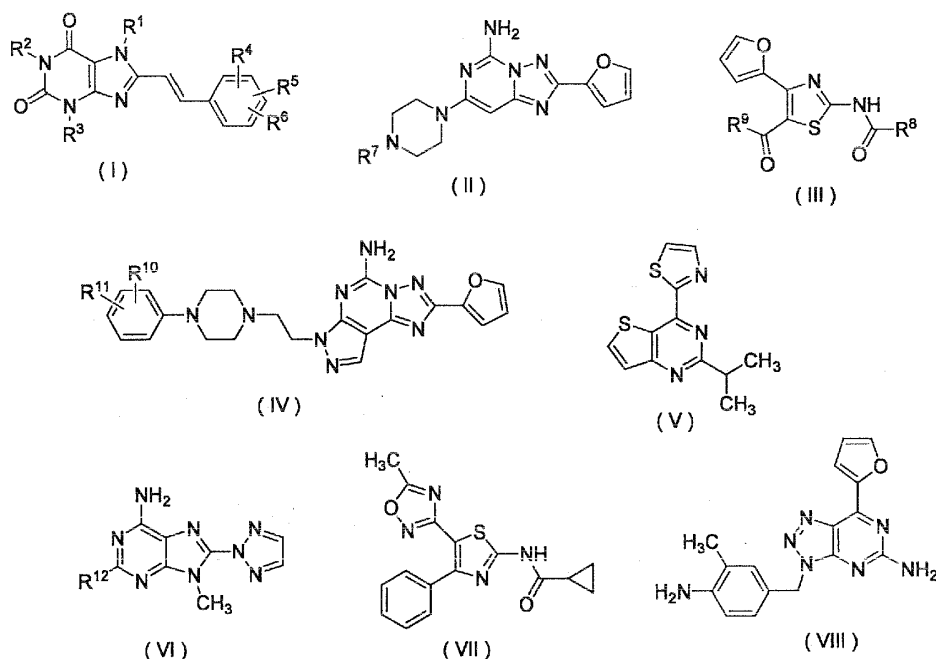
(64) El uso de un compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un supresor de un efecto no deseable de un opioide.

(65) El uso de acuerdo con el ítem (64), en donde el efecto no deseable es la tolerancia analgésica o el estreñimiento.

(66) El uso de acuerdo con el ítem (64), en donde el efecto no deseable es la tolerancia analgésica.

- 5 (67) El uso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (64) a (66), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (I) a (VIII).

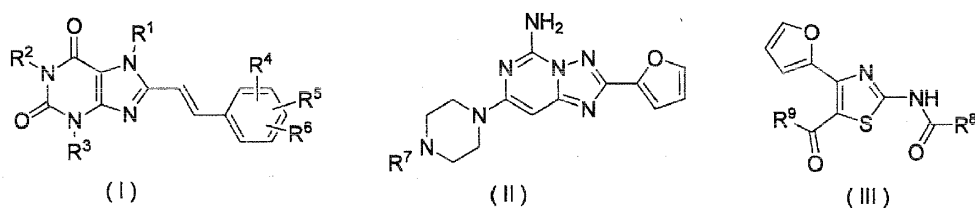
[Química 36]



- 10 (En donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

(68) El uso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (64) a (66), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I), (II), o (III).

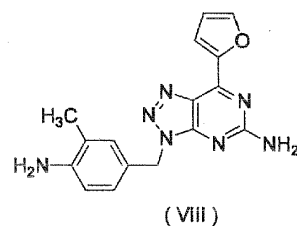
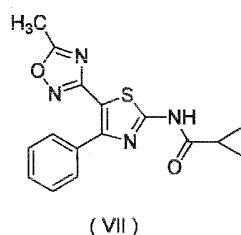
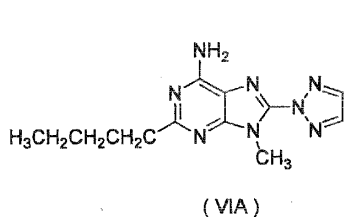
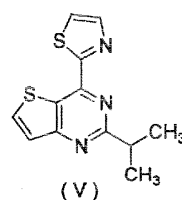
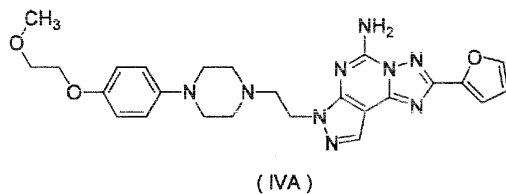
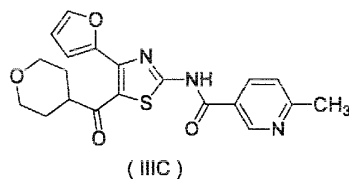
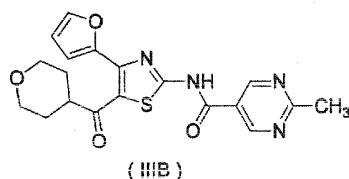
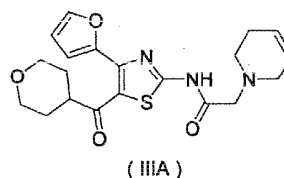
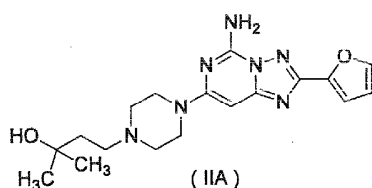
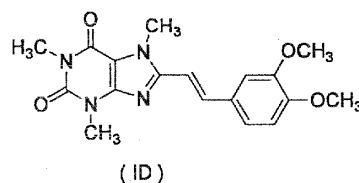
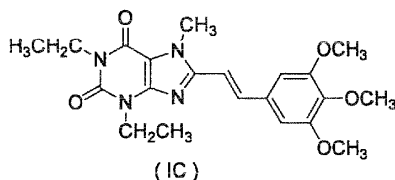
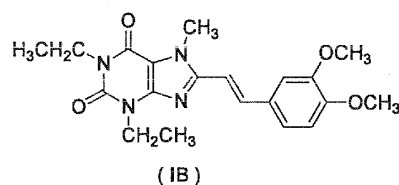
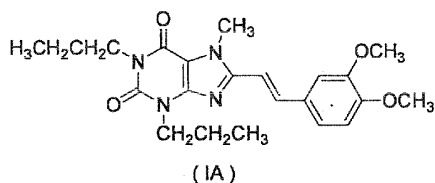
[Química 37]



- 15 (En donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

(69) El uso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (64) a (66), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (IIA), u (VIII).

[Química 38]



(70) El uso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (64) a (69), en donde el opioide se selecciona del grupo que consiste en anileridina, opio, ampromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanilo, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoheptazina, etonitaceno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxicodona, oximorfona, clonitaceno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, butirato de dioxafetilo, didezocina, dinorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanilo, tilidina, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papaveretum, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanilo, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfanol, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, bencilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopón, meptazinol, meperidina, morfina, levalorfanol, levofenalofentanilo, levorfanol, y remifentanilo.

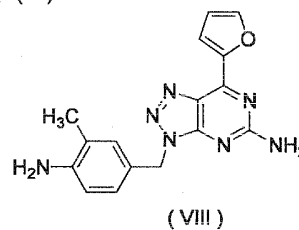
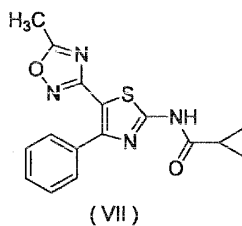
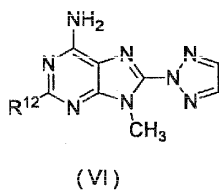
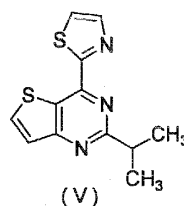
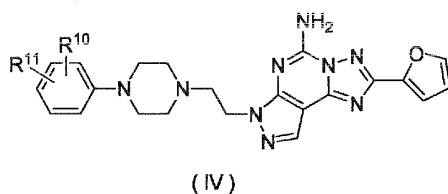
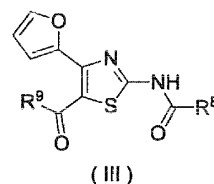
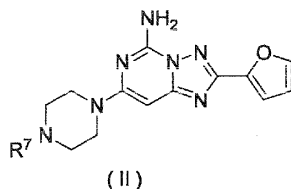
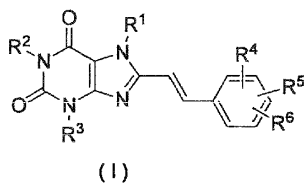
(71) El uso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (64) a (69), en donde el opioide es morfina.

(72) El uso de (a) un compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) un opioide combinado para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para el dolor.

(73) El uso de los siguientes (a) y (b) para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para el dolor: (a) un compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un opioide, ambos los cuales se deben administrar simultáneamente o separadamente a un intervalo.

- 5 (74) El uso de acuerdo con el ítem (72) o (73), en donde el compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (I) a (VIII).

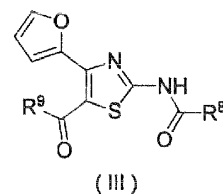
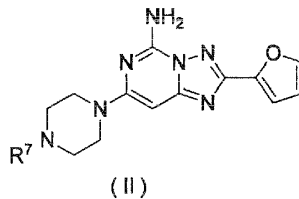
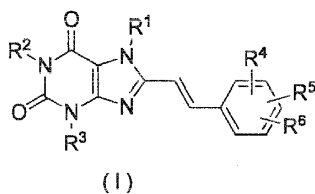
[Química 39]



(En donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

- 10 (75) El uso de acuerdo con el ítem (72) o (73), en donde el compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I), (II), o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

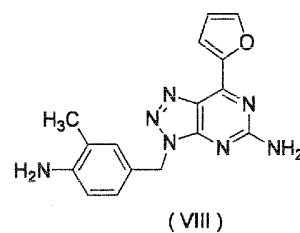
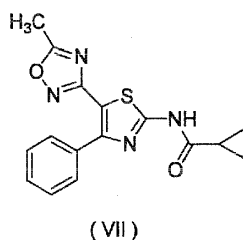
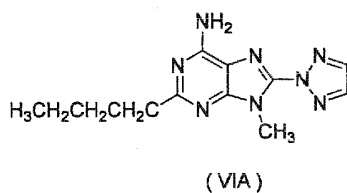
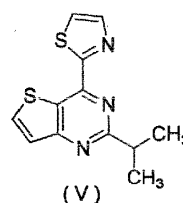
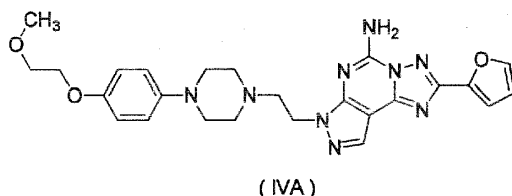
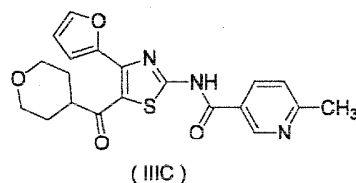
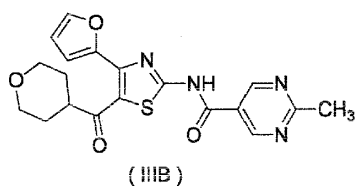
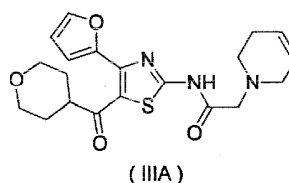
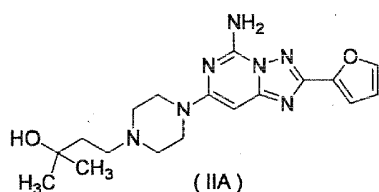
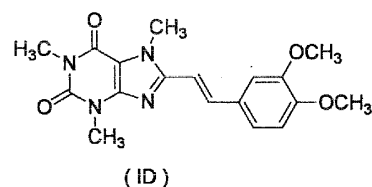
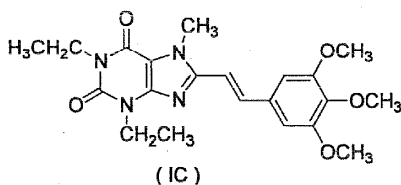
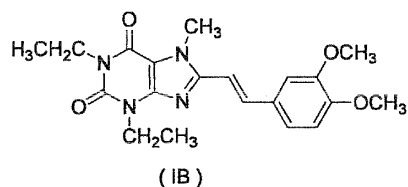
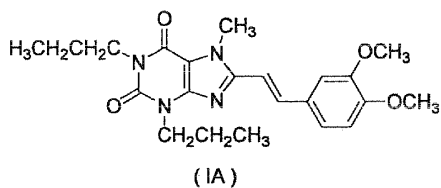
[Química 40]



- 15 (En donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

(76) El uso de acuerdo con el ítem (72) o (73), en donde el compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), u (VIII).

[Química 41]



(En donde, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, y R¹² tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

- 5 (77) El uso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (72) a (76), en donde el opioide se selecciona del grupo que consiste en anileridina, opio, ampromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanilo, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoheptazina, etonitaceno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxicodona, oximorfona, clonitaceno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, butirato de dioxafetilo, didezocina, dinorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanilo, tilidina,
- 10 dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbupheno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papaveretum, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanilo, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfanol, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profetazina, promedol, heroína, bezitramida, bencilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopón, meptazinol, meperidina, morfina, levorfanol, levofenalfentanilo, levorfanol, y remifentanilo.
- 15 (78) El uso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (72) a (76), en donde el opioide es morfina.

(79) Un compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A2a de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la supresión de un efecto no deseable de un opioide.

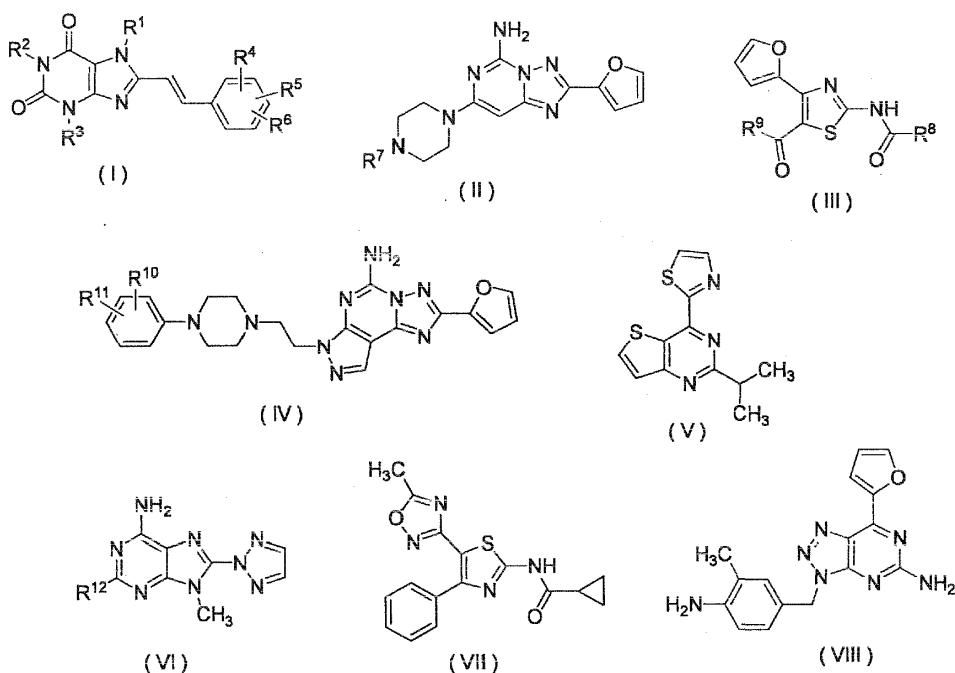
(80) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el ítem (79), en donde el efecto no deseable es la tolerancia analgésica o el estreñimiento.

5 (81) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el ítem (79), en donde el efecto no deseable es la tolerancia analgésica.

(82) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (79) a (81), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A2A de adenosina es un compuesto representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (I) a (VIII).

10

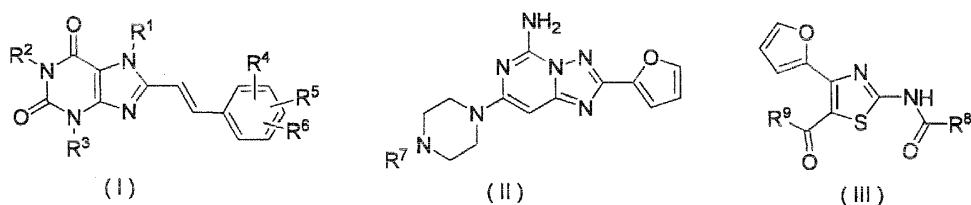
[Química 42]



(En donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

15 (83) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (79) a (31), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I), (II), o (III).

[Química 43]

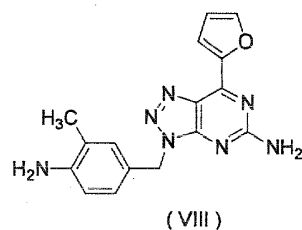
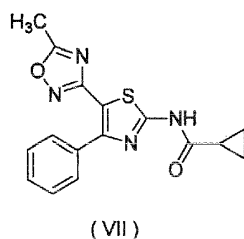
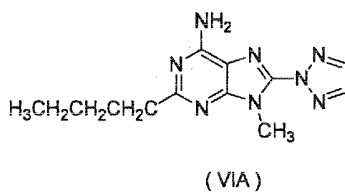
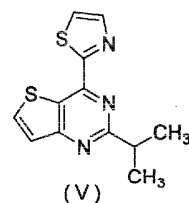
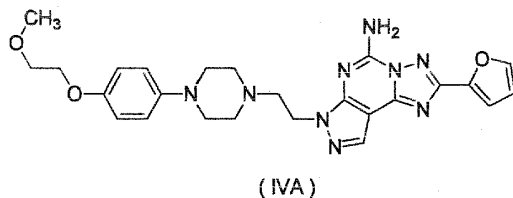
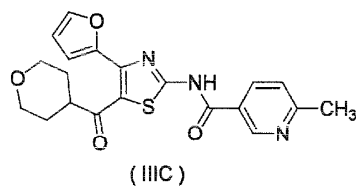
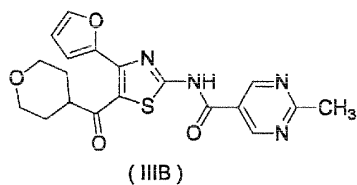
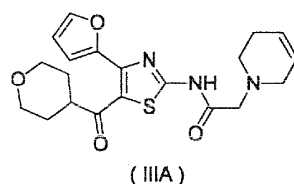
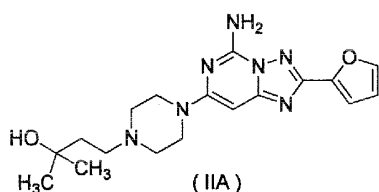
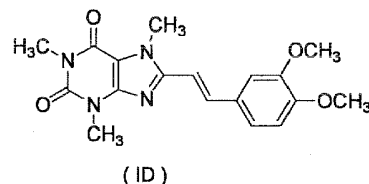
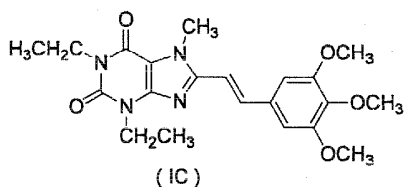
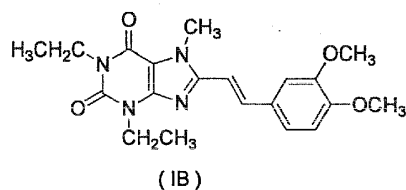
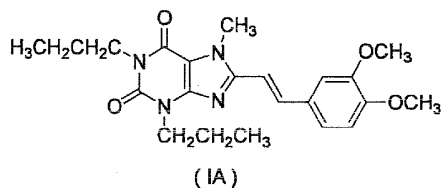


(En donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

20

(84) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (79) a (81), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), u (VIII).

[Química 44]



- (85) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (79) a (84), en donde el opioide se selecciona del grupo que consiste en anileridina, opio, ampromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanilo, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoheptazina, etonitaceno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxicodona, oximorfona, clonitaceno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, butirato de dioxafetil, didezocina, dinorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanilo, tilidina, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papaveretum, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanilo, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfo, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, bencilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopón, meptazinol, meperidina, morfina, levalorfanol, levofenalfentanilo, levorfanol, y remifentanilo.

- (86) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (79) a (84), en donde el opioide es morfina.

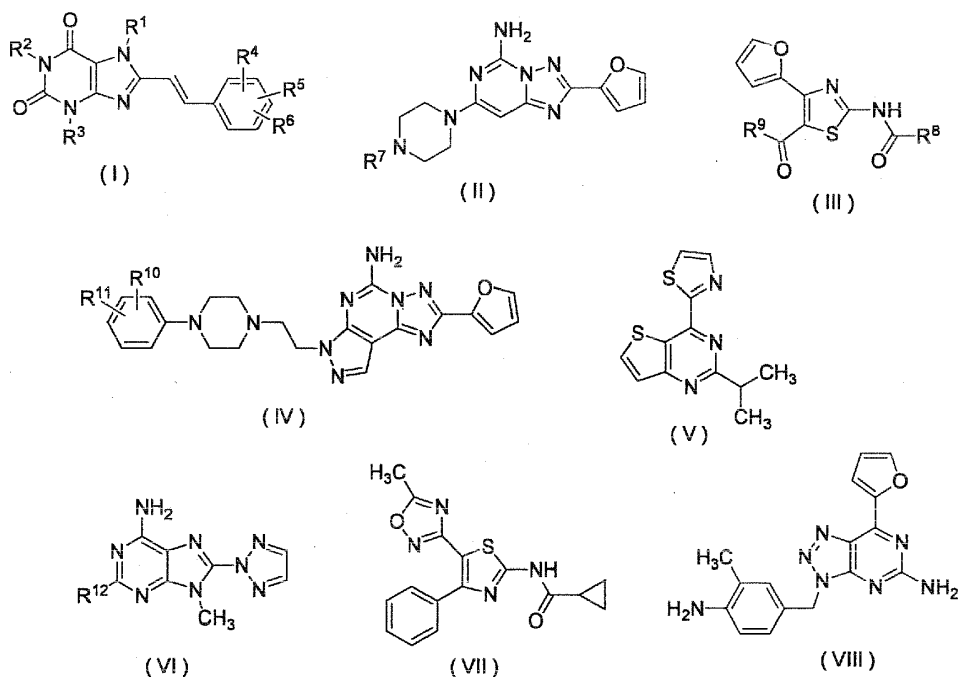
- (87) Una combinación de (a) un compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) un opioide para su uso en el tratamiento y/o la prevención del dolor.

(88) Una combinación de (a) un compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) un opioide para su uso simultáneo o separado por un intervalo en el tratamiento y/o la prevención del dolor.

- 5 (89) La combinación de acuerdo con el ítem (87) o (88), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (I) a (VIII).

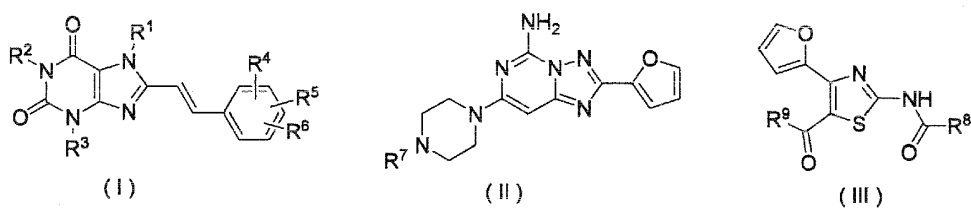
[Química 45]



- 10 (En donde, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, y R¹² tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

(90) La combinación de acuerdo con el ítem (87) o (88), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I), (II), o (III).

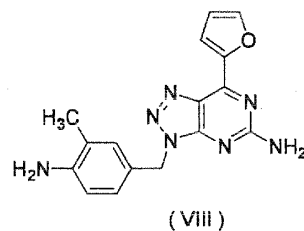
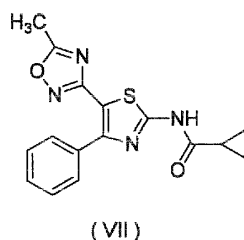
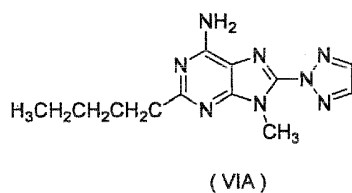
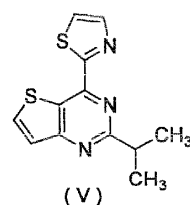
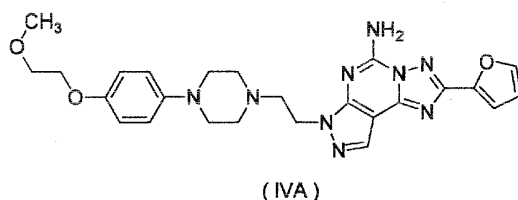
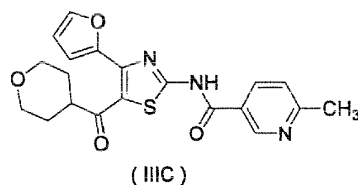
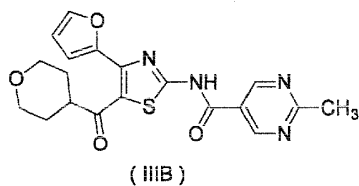
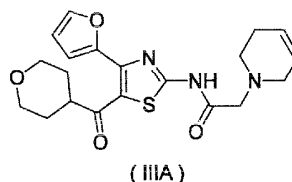
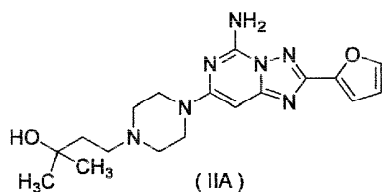
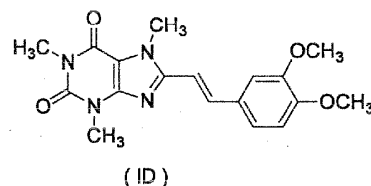
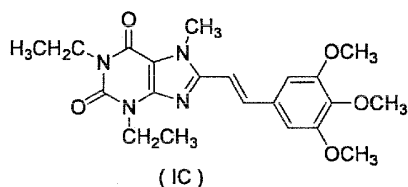
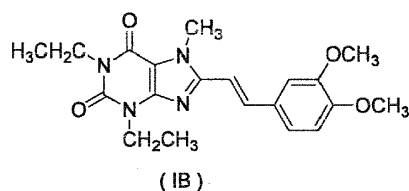
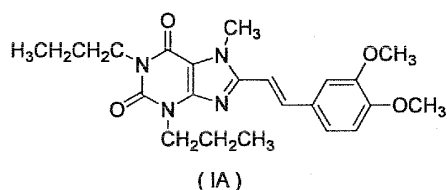
[Química 46]



- 15 (En donde, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente, respectivamente).

(91) La combinación de acuerdo con el ítem (87) o (88), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (IIIA), (VIA), (IIA), u (VIII).

[Química 47]

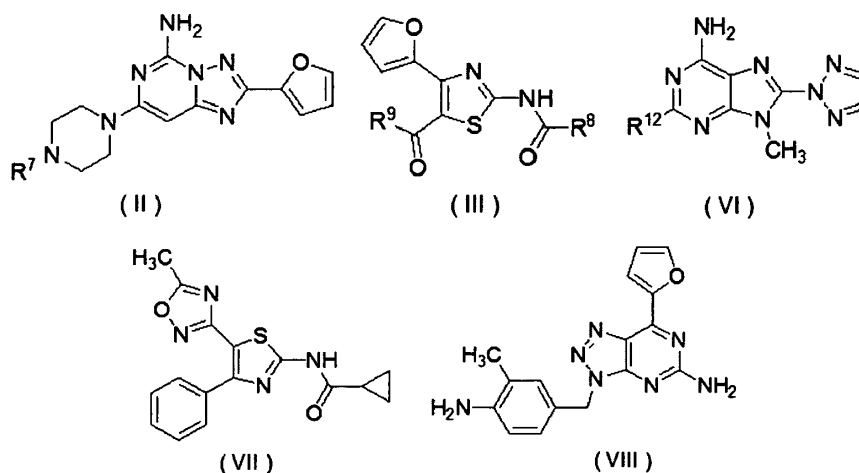


(92) La combinación de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (87) a (91), en donde el opioide se selecciona del grupo que consiste en anileridina, opio, ampromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanilo, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoheptazina, etonitaceno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxycodona, oximorfona, clonitaceno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, butirato de dioxafetilo, didezocina, dinorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanilo, tilidina, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papaveretum, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanilo, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfano, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profetazina, promedol, heroína, bezitramida, bencilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopón, meptazinol, meperidina, morfina, levalorfanol, levofenalfentanilo, levorfanol, y remifentanilo.

(93) La combinación de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (87) a (91), en donde el opioide es morfina.

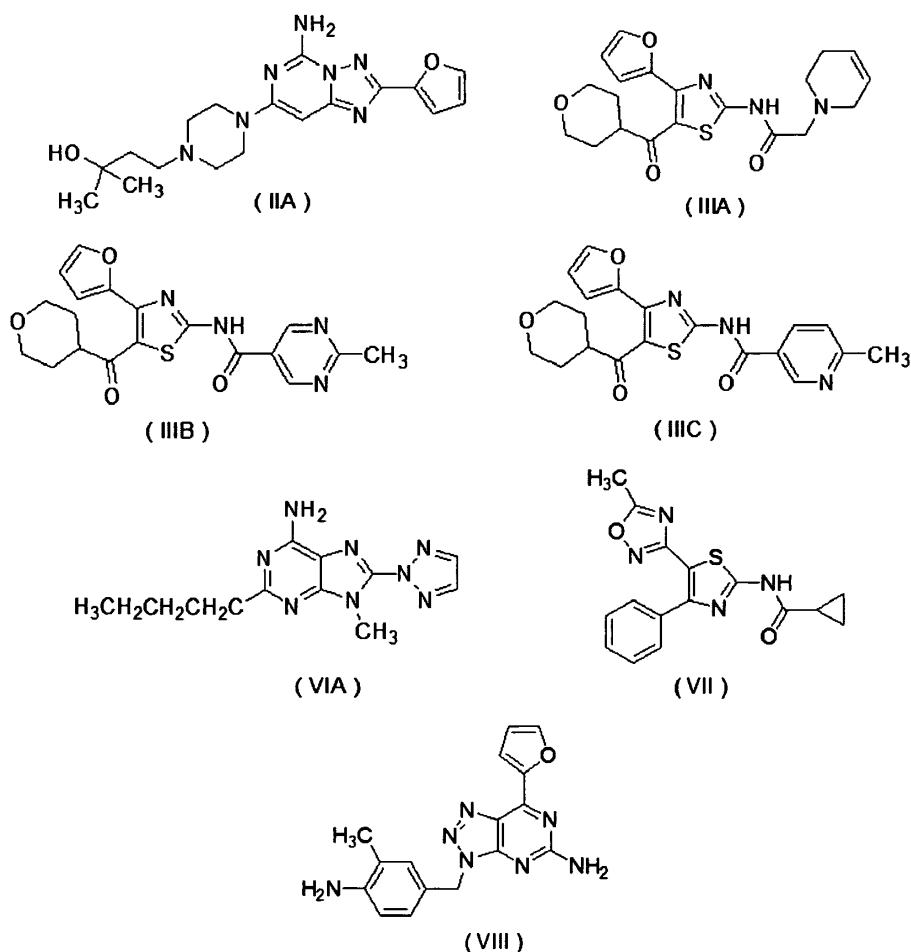
La presente invención proporciona los siguientes apartados (a) a (o) citados en las reivindicaciones 1 a 15 anexas a la misma:

(a) Una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto representado por la siguiente fórmula (II), (III), (VI), (VII) u (VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) un opioide:



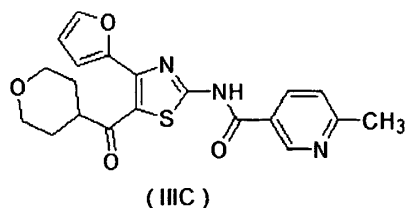
5 en donde R^7 representa metilo, etilo, propilo, butilo, o 3-metilbutilo, o cualquiera de estos grupos sustituido con hidroxilo; R^8 representa fenilo, piridilo, pirimidinilo, o 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo, o cualquiera de estos grupos sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de cloro, metilo, etilo, metoxi, y etoxi; R^9 representa piridilo o tetrahidropiridilo; y R^{12} representa metilo, etilo, propilo, o butilo.

10 (b) La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem (a), en donde (a) es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (VIA), (VII), u (VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



15 (c) La composición farmacéutica de acuerdo con el ítem (a), en donde (a) es un compuesto representado por la

siguiente fórmula (IIIC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

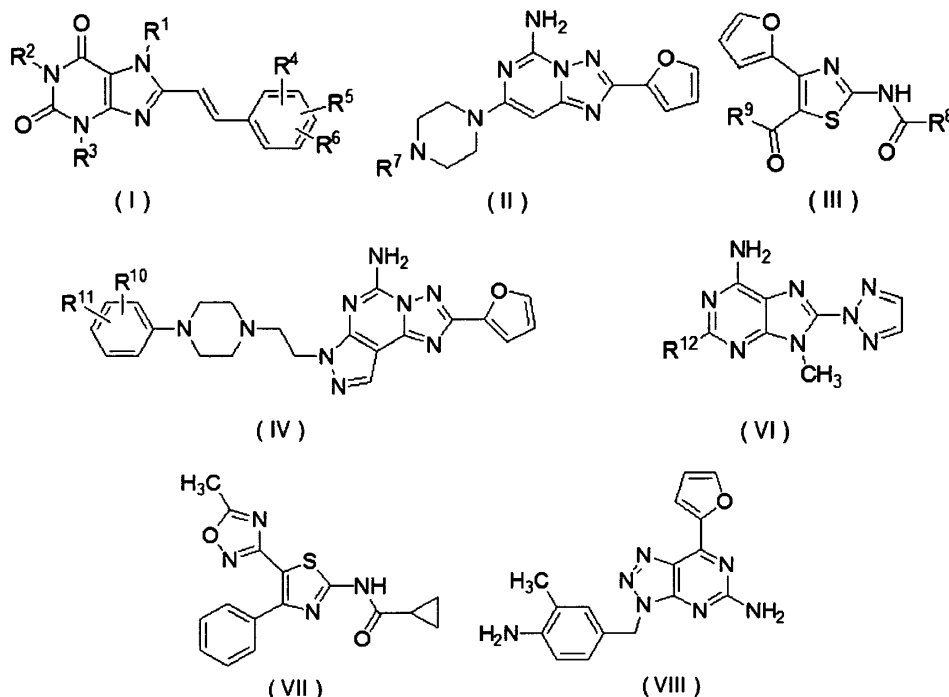


(d) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (a) a (c), en donde el opioide se selecciona del grupo que consiste en anileridina, opio, ampromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanilo, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoheptazina, etonitaceno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxycodona, oximorfona, clonitaceno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, butirato de dioxafetilo, didezocina, dinorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanilo, tilidina, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papaveretum, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanilo, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfano, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, bencilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopón, meptazinol, meperidina, morfina, levorfanol, levofenalfentanilo, levorfanol, y remifentanilo.

(e) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (a) a (c), en donde el opioide es morfina.

(f) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (a) a (e), en forma de un kit.

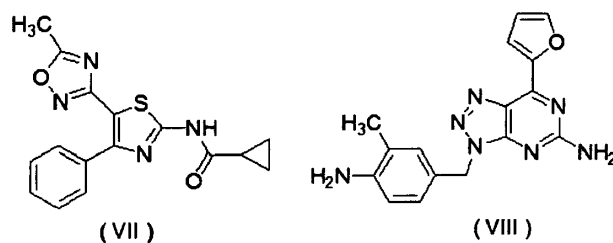
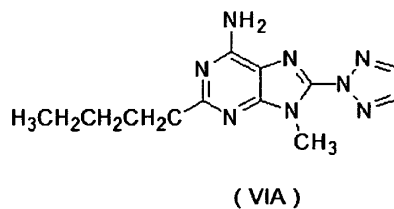
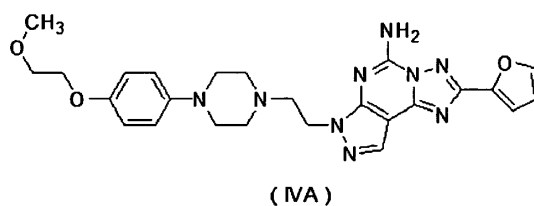
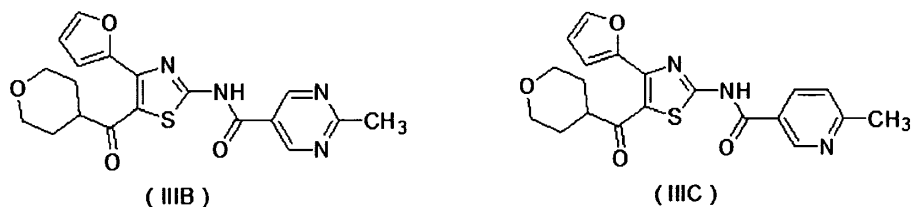
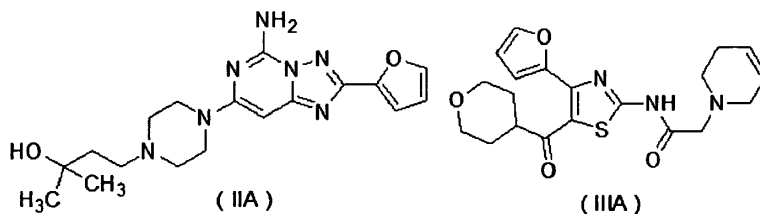
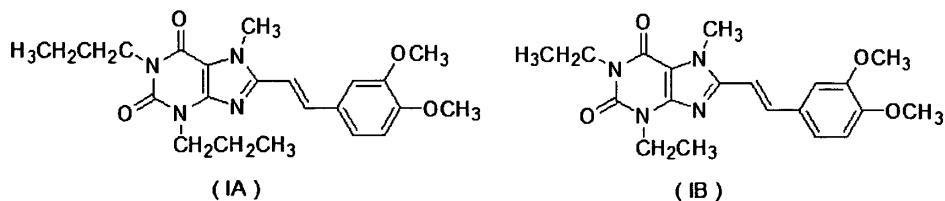
(g) El uso de un compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un supresor de un efecto no deseable de un opioide, en donde el efecto no deseable es la tolerancia analgésica, y el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I), (II), (III), (IV), (VI), (VII) u (VIII):



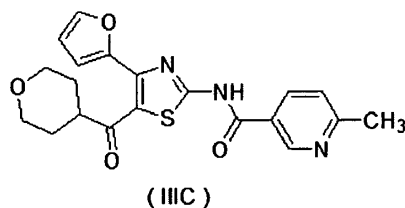
en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o metilo; R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa metilo, etilo, propilo, butilo, o isopropilo; R^4 , R^5 , y R^6 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un átomo de bromo; R^7 representa metilo, etilo, propilo, butilo, o 3-metilbutilo, o cualquiera de estos grupos sustituido con hidroxilo; R^8 representa fenilo, piridilo, pirimidinilo, o 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo, o cualquiera de estos grupos sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de cloro, metilo, etilo, metoxi, y etoxi; R^9 representa piridilo o tetrahidropiranilo; R^{10} y R^{11} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, o 2-metoxietoxi; y R^{12} representa metilo, etilo, propilo, o butilo.

(h) El uso de acuerdo con el ítem (g), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de

adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA), (IB), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (VIA), (VII) u (VIII):

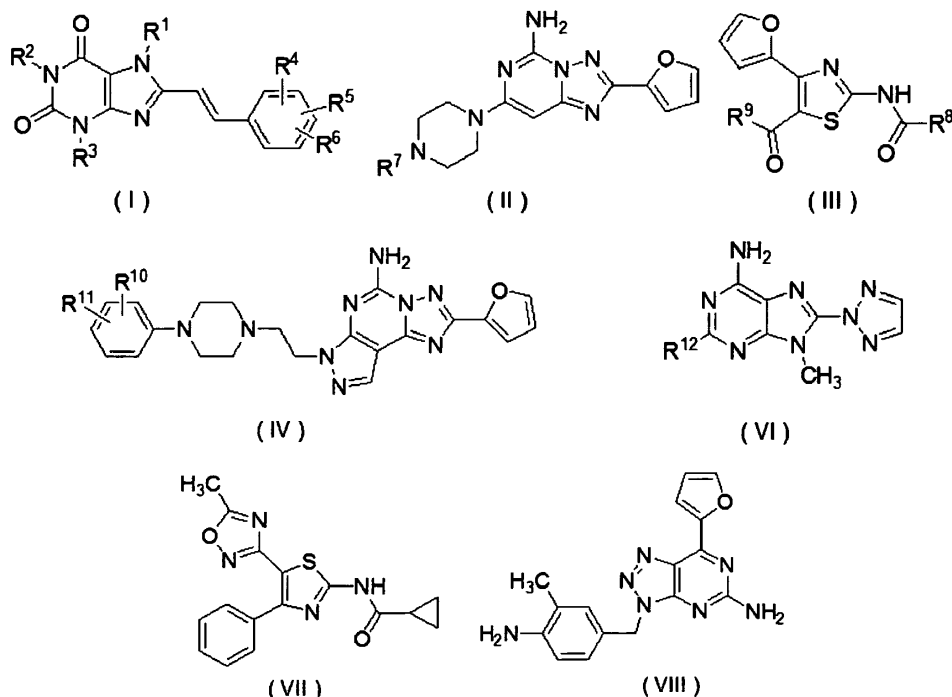


(i) El uso de acuerdo con el ítem (g), en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IIIC):



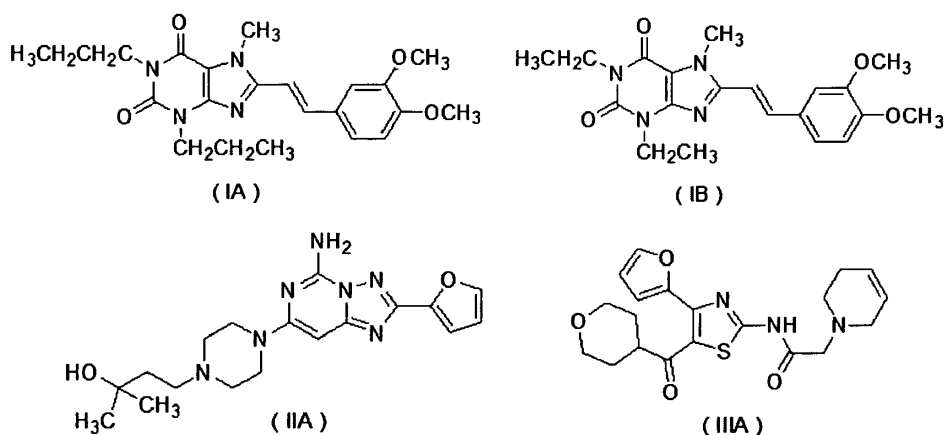
(j) El uso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (g) a (i), en donde el opioide es morfina.

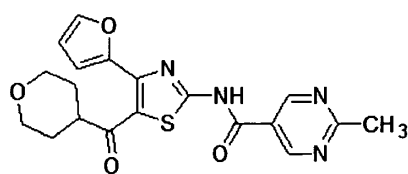
(k) Un compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2a} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la supresión de un efecto no deseable de un opioide, en donde el efecto no deseable es la tolerancia analgésica, y el compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2a} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I), (II), (III), (IV), (VI), (VII) u (VIII):



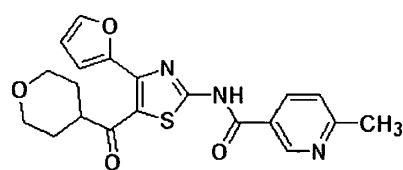
en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o metilo; R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa metilo, etilo, propilo, butilo, o isopropilo; R^4 , R^5 , y R^6 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un átomo de bromo; R^7 representa metilo, etilo, propilo, butilo, o 3-metilbutilo, o cualquiera de estos grupos sustituido con hidroxilo; R^8 representa fenilo, piridilo, pirimidinilo, o 5,6-dihidro-2H-piridinmetilo, o cualquiera de estos grupos sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de cloro, metilo, etilo, metoxi, y etoxi; R^9 representa piridilo o tetrahidropiridilo; R^{10} y R^{11} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, o 2-metoxietoxi; y R^{12} representa metilo, etilo, propilo, o butilo.

(l) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con el ítem (k), en donde el compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2a} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA), (IB), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (VIA), (VII), u (VIII):

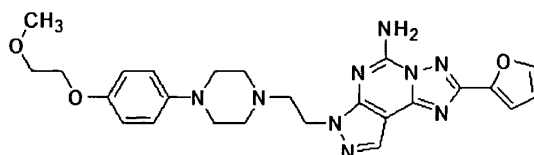




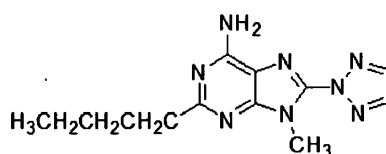
(IIIB)



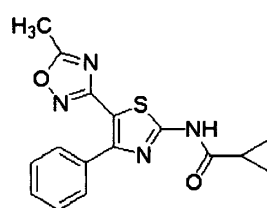
(IIIC)



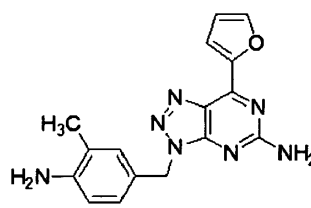
(IVA)



(VIA)

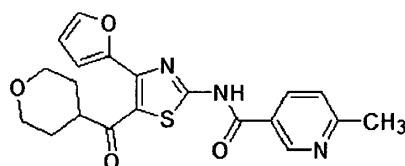


(VII)



(VIII)

- 5 (m) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con el ítem (k), en donde el compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IIIC):



(IIIC)

- 10 (n) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (k) a (m), en donde el opioide se selecciona del grupo que consiste en anileridina, opio, ampromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanilo, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etioheptazina, etonitaceno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxycodona, oximorfona, clonitaceno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, butirato de dioxafetilo, didezocina, dinorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanilo, tilidina, dextromoramida, desomorfina, tramadol,
- 15 narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papaveretum, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanilo, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfano, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profetazina, promedol, heroína, bezitramida, bencilmorfina, pentazocina, miorfina, metadona, metazocina, metopón, meptazinol, meperidina, morfina, levorfanol, levofenalfentanilo, levorfanol, y remifentanilo.
- 20 (o) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems (k) a (m), en donde el opioide es morfina.

Efectos de la presente invención

- De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un agente para suprimir un efecto no deseable (por ejemplo, tolerancia analgésica, hiperalgesia, estreñimiento, dependencia, somnolencia, etc.) de un opioide, que
- 25 comprende un compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, y similares.

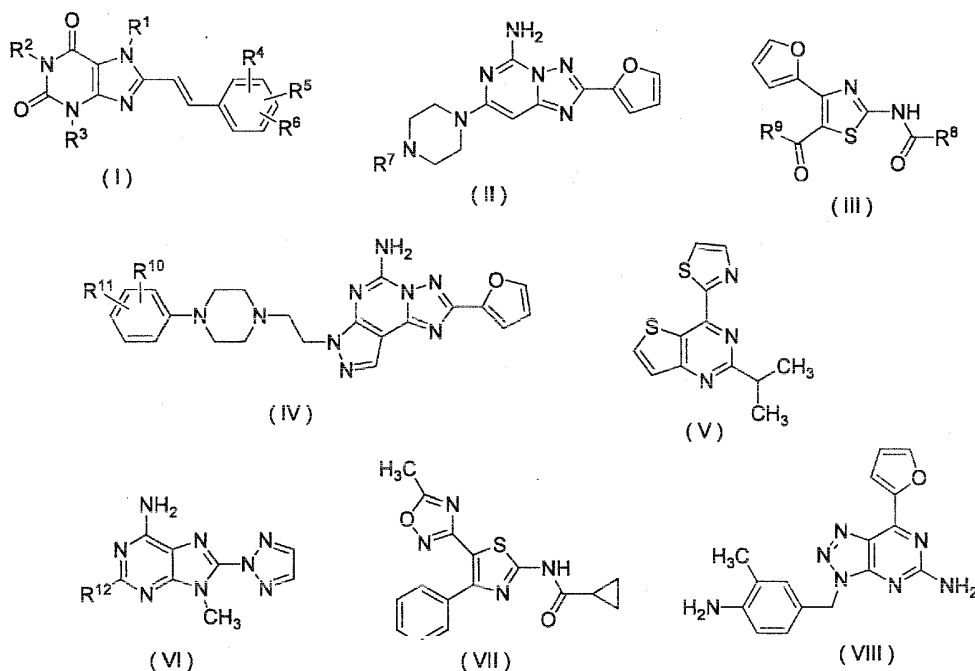
Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra el efecto del Compuesto (IA) sobre la tolerancia analgésica de la morfina de acuerdo con el Ejemplo de Ensayo 1 de la presente invención. El eje vertical representa la latencia de respuesta (s) y el eje horizontal representa el tiempo (h) después de la administración.

La Figura 2 es un gráfico que muestra el efecto del Compuesto (IA) sobre el estreñimiento inducido por morfina de acuerdo con el Ejemplo de Ensayo 2 de la presente invención. El eje vertical representa la cantidad (número) de heces. Las barras de izquierda a derecha representan los resultados de grupo normal, grupo de administración de morfina, grupo de administración de Compuesto (IA) y grupo de administración combinada, respectivamente.

Descripción de las realizaciones

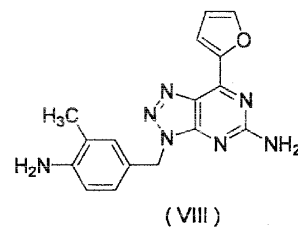
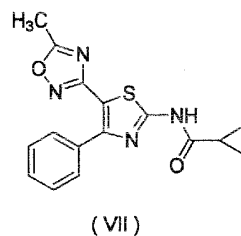
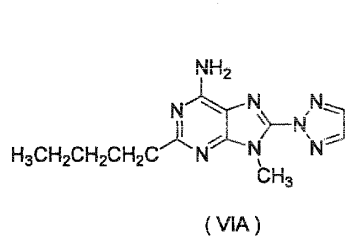
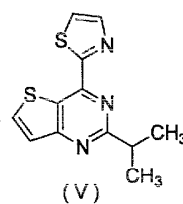
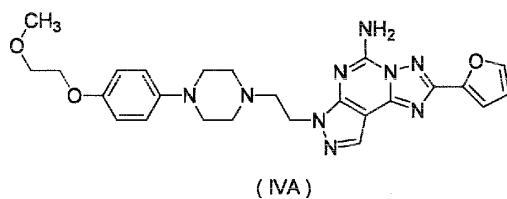
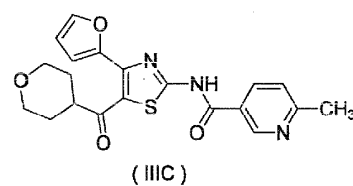
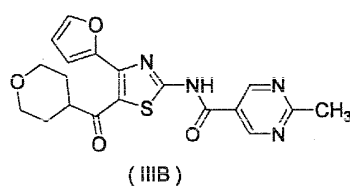
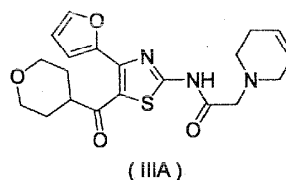
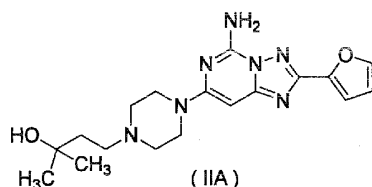
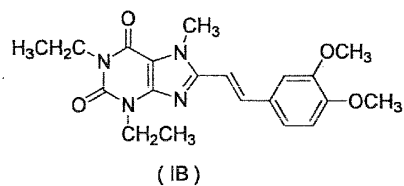
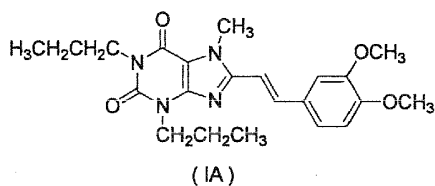
El compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina de la presente invención o que se va a utilizar en la presente invención se define en las reivindicaciones. Específicamente, por ejemplo, se prefiere un compuesto representado por cualquiera de las siguientes fórmulas (I) a (VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



En donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} tienen las mismas definiciones que las descritas anteriormente, respectivamente.

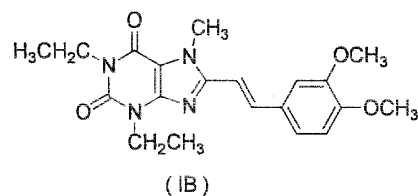
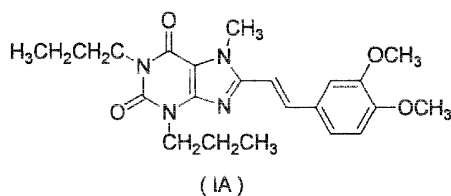
Más específicamente, por ejemplo, un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA), (IB), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (IIA), u (VIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Química 49]



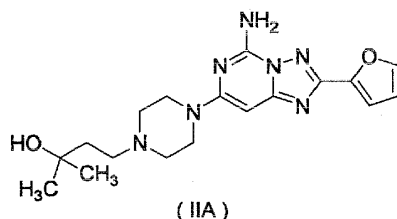
Adicionalmente, de manera más preferible, por ejemplo, se ilustra un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA) o (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 [Química 50]



Adicionalmente, por ejemplo, también se prefiere un compuesto representado por la siguiente fórmula (IIA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

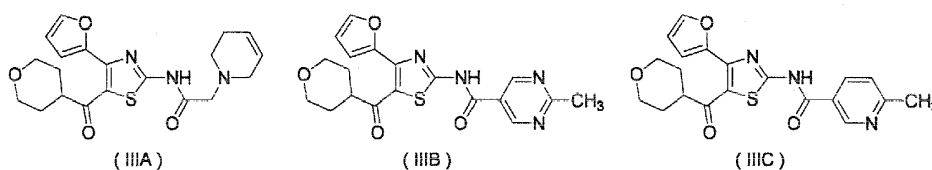
[Química 51]



También adicionalmente, por ejemplo, se prefiere asimismo un compuesto representado por la siguiente fórmula (IIIA), (IIIB), o (IIIC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

[Química 52]



El compuesto que tiene actividad antagonista de receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención o que se van a utilizar en la presente invención incluye sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales de metal, sales de amonio, sales de adición de aminas orgánicas, y similares.

- 10 Las sales de adición de ácido del compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina de la presente invención o que se van a utilizar en la presente invención incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como hidrócloruro, sulfato, hidrobromuro, nitrato y fosfato; y sales de ácidos orgánicos tales como acetato, mesilato, succinato, maleato, fumarato, citrato y tartrato. Sus sales metálicas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio y sales de calcio; sales de aluminio, sales de cinc, y similares. Sus sales de amonio farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, sales de amonio, tetrametilamonio y similares.
- 15 Sus sales de adición de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, sales de adición de morfolina, piperidina y similares. Sus sales de adición de aminoácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, sales de adición de glicina, fenilalanina, lisina, ácido aspártico, ácido glutámico, y similares.
- 20 Los compuestos que tienen actividad antagonista de receptor A_{2A} de adenosina o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente invención o que se van a utilizar en la presente invención pueden producirse de acuerdo con métodos convencionalmente conocidos, respectivamente. Por ejemplo, el Compuesto (I) se puede producir por medio del método descrito en el documento WO 94/01114, el documento US 5587378, J. Med. Chem. 1993, 36, 1333-1342, o similares. El compuesto (II) se puede producir por medio del método descrito en el documento WO 00/17201 o similar. El compuesto (III) se puede producir por medio del método descrito en el documento WO 2005/063743 o similar. El compuesto (IV) se puede producir por medio del método descrito en el documento WO 2001/092264 o similar. El compuesto (V) se puede producir por medio del método descrito en el documento WO 2002/055524 o similar. El compuesto (VI) se puede producir por el método descrito en el documento WO 2003/011864 o similar. El compuesto (VII) se puede producir por medio del método descrito en el documento WO 2006/032273 o similar. El compuesto (VIII) se puede producir por medio del método descrito en el documento WO 2002/055083 o similar.
- 25
- 30

Algunos compuestos que tienen actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina de la presente invención o que se van a utilizar en la presente invención pueden existir en forma de estereoisómeros tales como isómeros geométricos e isómeros ópticos, tautómeros o similares. En el agente para suprimir un efecto no deseable de un opioide, se pueden utilizar el agente terapéutico y/o preventivo para el dolor, el kit, la composición farmacéutica, el método para suprimir un efecto no deseable de un opioide, el método para tratar y/o prevenir el dolor, el uso para la fabricación de un agente para suprimir un efecto no deseable de un opioide, el uso para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para el dolor, y la combinación de la presente invención, cualquiera de los posibles isómeros incluyendo los mencionados anteriormente y mezclas de los mismos, y los compuestos que tienen actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina de la presente invención incluyen todos los posibles isómeros incluyendo los isómeros anteriormente mencionados y mezclas de los mismos.

35

40

En el caso en que se desee obtener la sal del compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina de la presente invención, o que se va a utilizar en la presente invención, cuando se obtienen los compuestos respectivos en forma de una sal, los compuestos se pueden purificar tal cual y cuando se obtienen los compuestos respectivos en forma libre, la sal puede obtenerse disolviendo o suspendiendo cada compuesto en un disolvente apropiado y añadiendo un ácido o una base a los mismos, seguido de aislamiento y purificación.

45

Adicionalmente, algunos compuestos que tienen actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención o que se van a utilizar en la presente invención pueden existir en la forma de un aducto con agua o cualquiera de diversos disolventes. Cualquiera de estos aductos puede utilizarse también en el agente para suprimir un efecto no deseable de un opioide, el agente terapéutico y/o preventivo para el dolor, el kit, la composición farmacéutica, el método para suprimir un efecto no deseable de un opioide, el método para el tratamiento y/o la prevención del dolor, el uso para la fabricación de un agente para suprimir los efectos no deseables de un opioide, el uso para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para el dolor y la combinación de la presente invención.

Los ejemplos del opioide que se va a utilizar en la presente invención incluyen fármacos que actúan sobre el receptor opioide para exhibir actividad analgésica, y sus ejemplos específicos incluyen anileridina, opio, ampromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanilo, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoheptazina, etonitaceno, eptazocina, endorfinina, encefalina, oxycodona, oximorfona, clonitaceno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, butirato de dioxafetilo, didezocina, dinorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanilo, tilidina, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papaveretum, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanilo, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfano, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, bencilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopón, meptazinol, meperidina, morfina, levorfanol, levofenalfentanilo, levorfanol, remifentanilo, y similares, y sus ejemplos más preferidos incluyen morfina y similares. Estos pueden utilizarse solos o combinados.

Algunos de estos opioides puede existir en forma de una sal farmacéuticamente aceptable (la sal farmacéuticamente aceptable incluye sales de adición de ácido, sales de metales, sales de amonio, sales de adición de aminas orgánicas, sales de adición de aminoácidos, y similares farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos de las mismas incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloruro, sulfato, hidrobromuro, nitrato y fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como acetato, mesilato, succinato, maleato, fumarato, citrato y tartrato; sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio y sales de calcio; sales de metales tales como sales de aluminio y sales de cinc; sales de amonio tales como sales de amonio y sales de tetrametilamonio; sales de adición de aminas orgánicas de morfina, piperidina y similares; sales de adición de aminoácidos de glicina, fenilalanina, lisina, ácido aspártico, ácido glutámico, y similares; y similares), un hidrato de las mismas, o similares. Cualquiera de estas también puede ser utilizada en el agente terapéutico o preventivo para el dolor, el kit, la composición farmacéutica, el método de tratamiento y/o prevención del dolor, el uso para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para el dolor, y la combinación de la presente invención.

Adicionalmente, los opioides ilustrados anteriormente pueden obtenerse como productos comercialmente disponibles o produciéndolos de acuerdo con métodos convencionalmente conocidos.

El agente para suprimir un efecto no deseable de un opioide y un compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina de la presente invención pueden utilizarse, por ejemplo, combinados con cualquiera de los opioides antes mencionados, y asimismo, el agente para suprimir un efecto no deseable de un opioide, el kit, la composición farmacéutica, el método para suprimir un efecto no deseable de un opioide, y la combinación de la presente invención se pueden utilizar para, por ejemplo, el tratamiento y/o la prevención del dolor. El dolor para el cual se pueden utilizar el agente para suprimir un efecto no deseable de un opioide, el agente terapéutico y/o preventivo para el dolor, el kit, la composición farmacéutica, el método para suprimir un efecto no deseable de un opioide, el método para tratar y/o prevenir el dolor, el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina, y la combinación de la presente invención no está particularmente limitado, sin embargo, sus ejemplos incluyen el dolor para el cual se ha utilizado convencionalmente un opioide para el tratamiento y/o prevención (por ejemplo, dolor crónico, etc.), y sus ejemplos específicos incluyen dolor nociceptivo, dolor neuropático, y similares. Sus ejemplos más específicos incluyen dolor nociceptivo, dolor por cáncer, dolor dorsolumbar, dolor que acompaña al síndrome cervical traumático, dolor traumático, dolor postoperatorio, dolor por quemadura, dolor por parto, dolor por herpes zoster, cefalea, migraña, dolor osteoarticular, dolor dorsolumbar, dolor articular reumático, dolor que acompaña a la osteoartritis, fibromialgia, dolor miofascial, dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor neuropático, neuropatía por atrapamiento, dolor de miembro fantasma, dolor postoperatorio persistente, dolor post-traumático persistente, neurálgia postherpética, dolor diabético, lumbalgia neurológica, dolor después de la infección con virus del SIDA, dolor talámico post-ictus, dolor posterior a lesión de la médula espinal, neuralgia trigeminal, neuralgia glossofaríngea, y similares, y sus ejemplos preferidos incluyen dolor nociceptivo, dolor por cáncer, dolor dorsolumbar, dolor postoperatorio, dolor por herpes zoster, dolor osteoarticular, dolor dorsolumbar, dolor articular reumático, dolor que acompaña a la osteoartritis, fibromialgia, dolor miofascial, dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor neuropático, neuropatía por atrapamiento, neurálgia postherpética, dolor diabético, lumbalgia neurológica, dolor después de la infección con virus del SIDA, dolor posterior a lesión de la médula espinal, neuralgia trigeminal, y similares.

El efecto no deseable de un opioide de la presente invención se refiere a los síntomas, efectos secundarios, y similares, que son problemáticos cuando se administra un opioide tal como morfina, fentanilo, u oxycodona, y sus ejemplos incluyen síntomas causados por la administración de un opioide tal como tolerancia analgésica, hiperalgesia, dependencia, estreñimiento, vómitos, anorexia, somnolencia, cabeceo, depresión respiratoria,

ansiedad, prurito, íleo paralítico, bostezo, estornudo, lagrimeo, sudoración, náuseas, dolor de estómago, midriasis, dolor de cabeza, insomnio, delirio, temblores, mialgia general, dolor articular general, fatiga respiratoria, síndrome de abstinencia, dificultad para respirar, respiración lenta, respiración irregular, respiración anormal, confusión, atelectasis pulmonar, espasmo bronquial, edema laríngeo, megacolon tóxico, arritmia, cambio en la presión arterial, enrojecimiento facial, mareos, inquietud, excitación, trastorno de acomodación visual, sequedad de boca, erupción cutánea, trastornos de la micción e hipertensión intracraneal. Mediante el agente para suprimir un efecto no deseable de un opioide o el método para suprimir un efecto no deseable de un opioide de la presente invención, por ejemplo, se puede tratar y/o prevenir el síntoma mencionado anteriormente o similar causado por la administración de un opioide. Entre ellos, se pueden tratar y/o prevenir la tolerancia analgésica, la hiperalgesia, la dependencia, el estreñimiento, el vómito, la anorexia, la somnolencia, el cabeceo, la depresión respiratoria, la ansiedad, el prurito, el íleo paralítico y similares, preferiblemente la tolerancia analgésica, la hiperalgesia, la dependencia, el estreñimiento, el vómito, la anorexia, la somnolencia, y similares, más preferiblemente la tolerancia analgésica, la hiperalgesia, la dependencia, el estreñimiento, y similares, aún más preferiblemente la tolerancia analgésica, la hiperalgesia, el estreñimiento, y similares, todavía más preferiblemente la tolerancia analgésica, el estreñimiento y similares.

En cuanto al compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se utilizará en el agente para suprimir un efecto no deseable de un opioide y el método para suprimir los efectos no deseables de un opioide de la presente invención, el compuesto anteriormente mencionado que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar solo tal cual, sin embargo, en general, se proporciona preferiblemente como cualquiera de varias preparaciones farmacéuticas. Adicionalmente, dicha preparación farmacéutica se utiliza para animales o seres humanos.

Las preparaciones farmacéuticas relacionadas con el agente para suprimir un efecto no deseable de un opioide y el método para suprimir un efecto no deseable de un opioide de la presente invención pueden contener un compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo solo o como una mezcla con cualquier otro ingrediente activo para cualquier otro tratamiento. Adicionalmente, estas preparaciones farmacéuticas se producen mezclando el ingrediente activo con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, un diluyente, un disolvente, un excipiente, etc.) y sometiendo después la mezcla a cualquier método bien conocido en el campo técnico de farmacia.

En cuanto a la vía de administración, se prefiere utilizar la vía de administración más eficaz para el tratamiento, y sus ejemplos incluyen administración oral y administración parenteral tal como administración intravenosa y administración transdérmica.

Los ejemplos de la forma de dosificación incluyen comprimidos, inyectables, supositorios, parches y similares.

Se puede producir una forma de dosificación adecuada para administración oral, por ejemplo, un comprimido y similares, utilizando un excipiente tal como lactosa, un disgregante tal como almidón, un lubricante tal como estearato de magnesio, un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa o similares.

Se puede producir una forma de dosificación adecuada para administración parenteral, por ejemplo, una inyectable y similares, utilizando un diluyente, un disolvente, etc., tal como una solución salina, una solución de glucosa o una solución mixta de salmuera y solución de glucosa. También, se puede producir un supositorio, un parche y similares por métodos conocidos convencionalmente.

Las dosis y las frecuencias de administración del compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede variar dependiendo de su forma de dosificación; tipo; potencia; dosis y/o forma de dosificación de un opioide utilizado; edad y peso corporal de un paciente; naturaleza o gravedad del síntoma a tratar; y similares. Sin embargo, en la administración oral, en general, se administra una dosis de 0,01 a 1000 mg, preferiblemente de 0,05 a 100 mg a un paciente adulto una o varias veces al día. En la administración parenteral, tal como la administración intravenosa, en general, se administra una dosis de 0,001 a 1000 mg, preferiblemente de 0,01 a 100 mg a un paciente adulto una o varias veces al día. Sin embargo, estas dosis y frecuencias de administración varían dependiendo de las diversas condiciones descritas anteriormente.

El (a) compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el (b) opioide que se va a utilizar en la composición farmacéutica, el agente terapéutico y/o preventivo para el dolor, el método para tratar y/o prevenir el dolor, el uso para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para el dolor, o la combinación de la presente invención se pueden utilizar o administrar como una preparación única (preparación combinada) o como una combinación de una pluralidad de preparaciones siempre que, por ejemplo, la formulación se realice junto con un portador farmacéuticamente aceptable de manera que estos ingredientes activos respectivos se incorporen a la misma. En particular, se prefiere una combinación de dos o más preparaciones. Cuando estos ingredientes activos se utilizan o administran como una combinación de una pluralidad de preparaciones, estos ingredientes activos se pueden utilizar o administrar simultánea o separadamente en un intervalo. Circunstancialmente, estas preparaciones se utilizan preferiblemente en forma de, por ejemplo, un comprimido, un inyectable, un supositorio, un parche, o similar.

- La razón de las dosis (peso/peso) del (a) compuesto que tiene actividad antagónica de receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el (b) opioide puede ajustarse apropiadamente de acuerdo con la combinación del (a) compuesto que tiene la actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo el (b) opioide utilizado, las potencias respectivas del (a) compuesto que
- 5 tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo el (b) opioide, o similar, sin embargo, específicamente, la razón está entre 1/100000 ((a) compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo/(b) opioide) y 1000/1, preferiblemente entre 1/50000 y 500/1, más preferiblemente entre 1/6000 y 100/1, más preferiblemente entre 1/4000 y 15/1, aún más preferiblemente entre 1/1000 y 10/1, y lo más preferiblemente entre 1/100 y 10/1.
- 10 Cuando estos ingredientes activos se administran como una combinación de una pluralidad de preparaciones, por ejemplo, (a) un primer componente que contiene un compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) un segundo componente que contiene un opioide se formulan por separado en preparaciones y se preparan como un kit y los componentes respectivos pueden administrarse simultáneamente o por separado en un intervalo al mismo sujeto a través de la misma vía de
- 15 administración o diferentes vías de administración utilizando este kit.
- En cuanto al kit, por ejemplo, se utiliza un kit que comprende el contenido y dos o más recipientes (por ejemplo, viales, bolsas, etc.) cuyo material, forma, etcétera no están particularmente limitados siempre que los recipientes no provoquen la degeneración de los componentes que son el contenido debido a la temperatura o la luz externas, ni provoquen la elución de los componentes químicos de los recipientes durante el almacenamiento, y que tengan una
- 20 forma que permita la administración de los componentes primero y segundo anteriores que son el contenido a través de rutas separadas (por ejemplo, tubos, etc.) o la misma ruta. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen kits de comprimidos, kits de inyectables, y similares.
- Como se ha descrito anteriormente, la composición farmacéutica, el agente terapéutico y/o preventivo para el dolor, o la combinación de la presente invención se pueden utilizar, administrar o producir como una preparación única o
- 25 una combinación de una pluralidad de preparaciones siempre que se obtenga mediante la formulación del (a) compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el (b) opioide en una preparación de modo que se incorporen a la misma los ingredientes activos respectivos. El agente terapéutico y/o preventivo para el dolor y similares está preferiblemente en una forma de dosificación unitaria adecuada para administración oral tal como un comprimido o para administración parenteral tal
- 30 como un inyectable, un supositorio o un parche.
- Estas preparaciones se producen mezclando los ingredientes activos respectivos con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, un diluyente, un disolvente, un excipiente, etc.) distintos de estos ingredientes activos, y sometiendo a continuación la mezcla a cualquier método bien conocido en el campo técnico de los compuestos farmacéuticos.
- 35 Se pueden producir comprimidos y similares adecuados para la administración oral, por ejemplo, utilizando un excipiente tal como lactosa, un disgregante tal como almidón, un lubricante tal como estearato de magnesio, un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa y similares.
- Se pueden producir un inyectable y similares adecuados para la administración parenteral, por ejemplo, utilizando un diluyente, un disolvente, etc., tal como una solución salina, una solución de glucosa, o una mezcla líquida de
- 40 salmuera y solución de glucosa. También, se pueden producir un supositorio, un parche y similares por medio de métodos conocidos convencionalmente.
- En el caso en que el (a) compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el (b) opioide se usan o administran como una combinación de una pluralidad de preparaciones para el propósito mencionado anteriormente, las dosis y las frecuencias de
- 45 administración de los ingredientes activos respectivos pueden variar dependiendo de las potencias de los ingredientes activos respectivos, la forma de dosificación, la edad, el peso corporal y los síntomas del paciente, y similares. Sin embargo, en general, el (a) compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el (b) opioide se administran preferiblemente a las siguientes dosis por día, respectivamente.
- 50 En el caso de la administración oral, en forma de, por ejemplo, comprimidos, el (a) compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo el (b) opioide se administran a dosis de 0,1 a 1000 mg y 0,1 a 10000 mg, preferiblemente 0,1 a 500 mg y 0,1 a 5000 mg, más preferiblemente 0,5 a 500 mg y 1 a 3000 mg, más preferiblemente 0,5 a 300 mg y 1 a 2000 mg, respectivamente, a un paciente adulto generalmente una vez o varias veces al día simultáneamente o por separado en un intervalo.
- 55 En el caso de la administración parenteral en forma de, por ejemplo, un inyectable y similares, el (a) compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el (b) opioide se administran a dosis de 0,1 a 1000 mg y 0,1 a 10000 mg, preferiblemente 0,1 a 500 mg y 0,1 a 5000 mg, más preferiblemente 0,5 a 500 mg y 1 a 3000 mg, más preferiblemente 0,5 a 300 mg y 1 a 2000 mg,

respectivamente, a un paciente adulto generalmente una o varias veces al día simultáneamente o por separado en un intervalo.

Adicionalmente, en el caso en que el (a) compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el (b) opioide se usan o administran como una preparación única para el propósito mencionado anteriormente, las dosis y las frecuencias de administración pueden variar dependiendo de las potencias de los respectivos ingredientes activos; la forma de dosificación; la edad, el peso corporal y los síntomas del paciente; y similares. Sin embargo, se prefiere que los ingredientes activos respectivos se formulen en una única preparación a las mismas dosis que en el caso mencionado anteriormente en el que se utilizan y administran los ingredientes activos respectivos como una combinación de una pluralidad de preparaciones y se utiliza o administra la única preparación resultante.

Sin embargo, estas dosis y frecuencias de administración varían dependiendo de las diversas condiciones anteriormente mencionadas.

A continuación, el efecto supresor del compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sobre un efecto no deseable de un opioide, y el efecto de la administración del (a) compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el (b) opioide combinados se describirán específicamente en los Ejemplos de Ensayo.

Ejemplo de Ensayo 1: Actividad Supresora del Compuesto (I) sobre la Tolerancia Analgésica a la Morfina

Materiales y Métodos Experimentales

1. Animales utilizados

Se utilizaron ratones machos ddy (de 3 a 4 semanas de edad, Japan SLC, Inc.) que tenían un peso corporal de 19 a 25 g y los animales se mantuvieron en las siguientes condiciones: temperatura ambiente de 19 a 25°C, humedad de 30 a 70% y ciclo de luz y oscuridad de 12 h (período de luz: de 7 am a 7 pm, período de oscuridad: de 7 pm a 7 am) hasta que fueron sometidos al experimento. Se proporcionaron alimento y agua ad libitum.

2. Agentes y métodos de preparación utilizados

En lo sucesivo, el ensayo se realizó bajo las instrucciones de los investigadores de narcóticos de acuerdo con la regla de manejo de narcóticos cada vez que se usó morfina. La morfina se disolvió en solución salina fisiológica a una concentración de 0,6 mg/ml y se administró por vía subcutánea a una dosis de 6 mg/kg. El compuesto (IA) se suspendió en metilcelulosa al 0,5% (MC al 0,5%) a una concentración de 1 mg/ml y se administró por vía oral a una dosis de 10 mg/kg.

3. Determinación de la actividad analgésica

El dolor nociceptivo se determinó mediante un método de placa caliente. Cada ratón se colocó en un aparato de placa caliente (35100, Ugo Basile, Comerio, VA, Italia) ajustado a 53°C, y se determinó que el tiempo (latencia) hasta que se suscitó una respuesta de escape (lameteo de la pata, mordedura de la pata, sacudida de la pata o salto) era un umbral de dolor. En el experimento, se utilizaron animales que tenían una latencia de respuesta de 6 a 16 segundos antes de la primera administración del fármaco. Además, con el fin de minimizar el daño al sitio de estimulación, el tiempo de corte se ajustó a 45 segundos. La actividad analgésica se evaluó determinando la latencia de la respuesta a los 30, 60 y 120 minutos después de la administración del fármaco el último día de administración repetida del fármaco (el día 7).

4. Tratamiento Estadístico

Los resultados experimentales se expresaron como media $\pm$ error estándar. El análisis estadístico se realizó utilizando un soporte de análisis estadístico SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, EE.UU.). La comparación entre dos grupos se realizó utilizando una prueba de la suma de rangos de Wilcoxon. Se consideró que un valor p de menos de 0,05 era una diferencia significativa.

5. Resultados experimentales

Los resultados se muestran en Figura 1. En el grupo en el que se administró repetidamente la morfina durante 7 días (grupo de administración repetida de morfina: dos veces al día, administración única el día 7), la latencia de respuesta disminuyó significativamente y marcadamente en comparación con el grupo de administración única de morfina (se administró repetidamente solución salina fisiológica dos veces al día durante 6 días y se administró morfina sólo el día 7), y se observó el desarrollo de tolerancia analgésica. En el grupo de administración combinada repetida en el que se administró oralmente el compuesto (IA) 30 minutos antes de la administración de morfina, no se observó una disminución de la actividad analgésica en comparación con el grupo de administración única de morfina y se evitó el desarrollo de tolerancia analgésica. Por lo demás, en el grupo al que se administró repetidamente el Compuesto (IA) solo (grupo de administración repetida del compuesto (IA)), no se observó el efecto

de latencia de la respuesta.

A partir del ensayo anterior, se confirmó que el Compuesto (IA) tiene un efecto supresor sobre la tolerancia analgésica a la morfina. A partir de esto, se consideró que el desarrollo de la tolerancia analgésica después de la administración crónica de opioides se puede prevenir utilizando el Compuesto (I) y un opioide combinados.

5 Ejemplo de Ensayo 2: Actividad Supresora del Compuesto (I) sobre el Estreñimiento Inducido por Morfina

Materiales y Métodos Experimentales

1. Animales utilizados

Se utilizaron ratones ddY macho (5 semanas de edad, Japan SLC, Inc.) con un peso corporal de 23 a 27 g, y los animales se mantuvieron en las siguientes condiciones: temperatura ambiente de 19 a 25°C, humedad de 30 al 70% y ciclo de luz y oscuridad de 12 h (período de luz: de 7 am a 7 pm, período de oscuridad: de 7 pm a 7 am) hasta que fueron sometidos al experimento. Se proporcionaron alimento y agua ad libitum. En el momento de la recolección de bolitas fecales, no se proporcionaron alimentos y agua.

2. Agentes y métodos de preparación utilizados

La morfina se disolvió en solución salina fisiológica a una concentración de 0,3 mg/ml y se administró por vía subcutánea a una dosis de 3 mg/kg. El compuesto (IA) se suspendió en MC al 0,5% a una concentración de 1 mg/ml y se administró oralmente a una dosis de 10 mg/kg.

3. Determinación de la actividad de supresión del estreñimiento

El día del ensayo, las colas de los ratones se numeraron para su identificación, y se midió el peso corporal de cada ratón. Basándose en el peso corporal medido, se administró oralmente MC al 0,5% o Compuesto (IA). A los 30 minutos después de la administración de MC al 0,5% o Compuesto (IA), se administró por vía subcutánea solución salina fisiológica o morfina y se inició la recolección de bolitas fecales. Las bolitas fecales se recogieron a las 3 horas de la administración de morfina. La cantidad de heces se evaluó contando el número de bolitas fecales.

4. Tratamiento Estadístico

Los resultados experimentales se expresaron como media $\pm$ error estándar. El análisis estadístico se realizó utilizando un soporte lógico de análisis estadístico SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, EE.UU.). La comparación entre dos grupos se realizó utilizando una prueba de la suma de rangos de Wilcoxon. Se consideró que un valor p de menos de 0,05 era una diferencia significativa.

5. Resultados experimentales

Los resultados se muestran en Figura 2. En el grupo de administración de morfina, el número de bolitas fecales disminuyó significativamente en comparación con el grupo normal y se observó estreñimiento. En el grupo de administración combinada en el que se administró oralmente el compuesto (IA) 30 minutos antes de la administración de morfina, el número de bolitas fecales aumentó significativamente en comparación con el grupo de administración de morfina y se observó una actividad supresora del estreñimiento. Además, en el grupo de administración del Compuesto (IA) en el que sólo se administró el Compuesto (IA) y el grupo de administración combinada en el que se administraron morfina y Compuesto (IA), no se indujo diarrea.

A partir del ensayo anterior, se confirmó que el Compuesto (IA) tiene un efecto supresor sobre el estreñimiento inducido por morfina. Es decir, se consideró que el Compuesto (I) mejora el estreñimiento inducido por la morfina y que el estreñimiento causado por la administración de un opioide puede mejorarse utilizando el Compuesto (I) y un opioide combinados.

40 Ejemplo de Ensayo 3: Actividad Supresora del Compuesto (III) sobre Tolerancia Analgésica a la Morfina

Materiales y Métodos Experimentales

1. Animales utilizados

Se utilizaron ratones ddY macho (3 a 4 semanas de edad, Japan SLC, Inc.) que tenían un peso corporal de 19 a 25 g y los animales se mantuvieron en las siguientes condiciones: temperatura ambiente de 19 a 25°C, humedad de 30 a 70% y ciclo de luz y oscuridad de 12 h (período de luz: de 7 am a 7 pm, período de oscuridad: de 7 pm a 7 am) hasta que fueron sometidos al experimento. Se proporcionaron alimento y agua ad libitum.

2. Agentes y métodos de preparación utilizados

En lo sucesivo, el ensayo se realizó bajo las instrucciones de los investigadores de narcóticos de acuerdo con la regla de manejo de narcóticos cada vez que se utilizó morfina. La morfina se disolvió en solución salina fisiológica a una concentración de 0,6 mg/ml y se administró por vía subcutánea a una dosis de 6 mg/kg. El compuesto (IIIB) se

suspendió en MC al 0,5% a una concentración de 0,3 mg/ml y se administró oralmente a una dosis de 3 mg/kg. El compuesto (IIIC) se suspendió en MC al 0,5% a una concentración de 0,1 mg/ml y se administró oralmente a una dosis de 1 mg/kg.

3. Determinación de la actividad analgésica

- 5 El dolor nociceptivo se determinó mediante un método de placa caliente. Cada ratón se colocó en un aparato de placa caliente (35100, Ugo Basile, Comerio, VA, Italia) ajustado a 53°C, y se determinó el tiempo (latencia) hasta que se suscitó una respuesta de escape (lameteo de la pata, mordedura de la pata, sacudida de la pata o salto) era un umbral de dolor. En el experimento, se utilizaron animales que tenían una latencia de respuesta de 6 a 16 segundos antes de la primera administración del fármaco. Además, con el fin de minimizar el daño al sitio de estimulación, el tiempo de corte se ajustó a 45 segundos. La actividad analgésica se evaluó determinando la latencia de respuesta antes de la administración del fármaco y a los 30, 60 y 120 minutos después de la administración del fármaco, el último día de administración repetida del fármaco (el día 7).

4. Tratamiento Estadístico

- 15 Los resultados experimentales se expresaron como media $\pm$ error estándar. El análisis estadístico se realizó utilizando un soporte lógico de análisis estadístico SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, EE.UU.). La comparación entre dos grupos se realizó utilizando una prueba de la suma de rangos de Wilcoxon. Se consideró que un valor p de menos de 0,05 era una diferencia significativa.

5. Resultados experimentales

Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2.

- 20 [Tabla 1]

Tabla 1: Efecto del Compuesto (IIIB) sobre la Tolerancia Analgésica a la Morfina (Latencia de Respuesta (s))

Latencia (s)	Valor Pre (antes de la administración del fármaco el último día)	Δ Cambio (Latencia en cada punto temporal - valor Pre)		
		0,5 h	1 h	2 h
Grupo de administración única de morfina	11,4 $\pm$ 0,8	21,9 $\pm$ 1,9	11,8 $\pm$ 1,1	2,9 $\pm$ 0,9
Grupo de administración repetida de morfina	9,3 $\pm$ 0,6	11,4 $\pm$ 1,3 **	8,5 $\pm$ 0,8 *	3,4 $\pm$ 0,7
Grupo de administración combinada repetida	9,6 $\pm$ 0,3	18,2 $\pm$ 1,2 ###	13,5 $\pm$ 0,8 ###	4,8 $\pm$ 0,7
Grupo de administración repetida de Compuesto (IIIB)	10,7 $\pm$ 0,7	0,1 $\pm$ 0,5	-0,1 $\pm$ 0,4	0,4 $\pm$ 1,2
** P <0,01, * P <0,05 [Grupo de administración única de morfina vs. grupo de administración repetida de morfina]				
### P <0,01 [Grupo de administración repetida de morfina vs. grupo de administración combinada repetida]				

[Tabla 2]

Tabla 2: Efecto del Compuesto (IIIC) sobre la Tolerancia Analgésica a la Morfina (Latencia de Respuesta (s))

Latencia (s)	Valor Pre (antes de la administración del fármaco el último día)	Δ Cambio (Latencia en cada punto temporal - valor Pre)		
		0,5 h	1 h	2 h
Grupo de administración única de morfina	$10,7 \pm 0,7$	$20,2 \pm 1,9$	$6,3 \pm 1,7$	$2,3 \pm 0,5$
Grupo de administración repetida de morfina	$10,8 \pm 0,7$	$7,7 \pm 1,3^{**}$	$3,7 \pm 1,0$	$1,7 \pm 0,7$
Grupo de administración combinada repetida	$10,9 \pm 0,7$	$16,1 \pm 2,4^{\#}$	$9,3 \pm 1,6^{\#}$	$1,9 \pm 0,9$
Grupo de administración repetida de Compuesto (IIIC)	$12,4 \pm 1,0$	$-2,2 \pm 1,3$	$-1,0 \pm 0,7$	$-1,0 \pm 0,9$
$^{**} P < 0,01$ [Grupo de administración única de morfina vs. grupo de administración repetida de morfina] $^{\#} P < 0,05$ [Grupo de administración repetida de morfina vs. grupo de administración combinada repetida]				

5 En el grupo en el que se administró repetidamente morfina durante 7 días (grupo de administración repetida de morfina: dos veces al día, administración única sólo el día 7), la latencia de respuesta disminuyó significativamente y marcadamente en comparación con el grupo de administración única de morfina (se administró repetidamente solución salina fisiológica dos veces al día durante 6 días y se administró morfina sólo el día 7), y se observó el desarrollo de tolerancia analgésica. En el grupo de administración combinada repetida en el que se administró oralmente el compuesto (IIIB) o (IIIC) 30 minutos antes de la administración de morfina (grupo de administración combinada repetida: el Compuesto (IIIB) o (IIIC) se administró 30 minutos antes de cada administración de morfina en el grupo de administración repetida de morfina), no se observó una disminución de la actividad analgésica en comparación con el grupo de administración única de morfina, y se evitó el desarrollo de tolerancia analgésica. Por lo demás, en el grupo en el que el Compuesto (IIIB) o (IIIC) se administró solo repetidamente (grupo de administración repetida del Compuesto (IIIB), grupo de administración repetida de Compuesto (IIIC)), no se observó el efecto sobre la latencia de la respuesta.

A partir del ensayo anterior, se confirmó que los compuestos (IIIB) y (IIIC) tienen un efecto supresor sobre la tolerancia analgésica a la morfina. A partir de esto, se consideró que el desarrollo de tolerancia analgésica después de la administración crónica de opioides se puede prevenir utilizando el Compuesto (III) tal como el Compuesto (IIIB) o (IIIC) y un opioide combinados.

20 Ejemplo de Ensayo 4: Actividad Supresora de los Compuestos (IC) y (ID) sobre la Tolerancia Analgésica a la Morfina

Se estudió el efecto de los compuestos (IC) e (ID) sobre la tolerancia analgésica a la morfina. El experimento se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 3. Los compuestos (IC) e (ID) se utilizaron a una dosis de 10 mg/kg, respectivamente. Los resultados se muestran en la Tabla 3. En el análisis estadístico, la comparación entre dos grupos se realizó utilizando una prueba de la suma de rangos de Wilcoxon, y la comparación entre múltiples grupos se realizó utilizando una prueba de Kruskal-Wallis.

[Tabla 3]

Tabla 3: Efecto de los compuestos (IC) y (ID) sobre la Tolerancia Analgésica a la Morfina (Latencia de respuesta (s))

Latencia (s)	Valor Pre (antes de la administración del fármaco el último día)	Δ Cambio (Latencia en cada punto temporal - valor Pre)		
		0,5 h	1 h	2 h
Grupo de administración única de morfina	12,8 $\pm$ 1,5	19,5 $\pm$ 2,0	6,4 $\pm$ 1,5	-0,8 $\pm$ 1,5
Grupo de administración repetida de morfina	10,5 $\pm$ 1,4	7,5 $\pm$ 1,3 **	1,7 $\pm$ 1,5 **	1,2 $\pm$ 1,4
Grupo de administración combinada repetida (Compuesto (IC) y morfina)	11,4 $\pm$ 1,2	16,0 $\pm$ 1,8 ###	5,1 $\pm$ 1,7	0,9 $\pm$ 1,3
Grupo de administración combinada repetida (Compuesto (ID) y morfina)	12,2 $\pm$ 1,4	14,3 $\pm$ 1,7 ###	5,1 $\pm$ 1,3 #	-0,1 $\pm$ 1,4
Grupo de administración repetida de compuestos (IC)	9,8 $\pm$ 0,8	1,0 $\pm$ 0,7	3,3 $\pm$ 1,2	1,7 $\pm$ 0,7
Grupo de administración repetida de compuesto (ID)	9,5 $\pm$ 0,7	2,1 $\pm$ 0,8	2,3 $\pm$ 1,3	2,5 $\pm$ 0,9
** P <0,01 [Grupo de administración única de morfina vs. grupo de administración repetida de morfina]				
### P <0,01, # P <0,05 [Grupo de administración repetida de morfina vs. grupo de administración combinada repetida]				

- 5 En el grupo en el que se administró repetidamente morfina durante 7 días (grupo de administración repetida de morfina: dos veces al día, administración única sólo el día 7), la latencia de respuesta disminuyó significativamente y marcadamente en comparación con el grupo de administración de morfina (se administró repetidamente solución salina dos veces al día durante 6 días y se administró morfina sólo el día 7), y se observó el desarrollo de tolerancia analgésica. En el grupo de administración combinada repetida en el que se administró oralmente el Compuesto (IC) o (ID) 30 minutos antes de la administración de morfina (grupo de administración combinada repetida: el Compuesto (IC) o (ID) se administró 30 minutos antes de cada administración de morfina en el grupo de administración repetida de morfina), el grado de disminución de la latencia de respuesta fue menor en comparación con el del grupo de administración repetida de morfina y se evitó el desarrollo de tolerancia analgésica. Por lo demás, en el grupo en el que se administró solo repetidamente el Compuesto (IC) o (ID) (grupo de administración repetida del Compuesto (IC), grupo de administración repetida del Compuesto (ID)), no se observó el efecto sobre la latencia de la respuesta.
- 10
- 15 A partir del ensayo anterior, se confirmó que los compuestos (IC) e (ID) tienen un efecto supresor sobre la tolerancia analgésica a la morfina. A partir de los resultados de este ensayo y del Ejemplo de Ensayo 1, se consideró que el desarrollo de la tolerancia analgésica después de la administración crónica de opioides se puede prevenir utilizando el Compuesto (I) tal como el Compuesto (IA), (IB), (IC) o (ID) y un opioide combinados.
- 20 Ejemplo de Ensayo 5: Actividad Supresora de los Compuestos (IIA), (VIA), y (VII) sobre la Tolerancia Analgésica a la Morfina
- Se estudió el efecto de los compuestos (IIA), (VIA) y (VII) sobre la tolerancia analgésica a la morfina. El experimento se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 3. Los compuestos (IIA), (VIA) y (VII) se utilizaron a dosis de 100 mg/kg, 30 mg/kg y 60 mg/kg, respectivamente. Los resultados se muestran en la Tabla 4. En el análisis estadístico, la comparación entre dos grupos se realizó utilizando una prueba de la suma de rangos de Wilcoxon, y la comparación entre grupos múltiples se realizó utilizando una prueba de Kruskal-Wallis.
- 25

[Tabla 4]

Tabla 4: Efecto de los compuestos (IIA), (VIA) y (VII) sobre la Tolerancia Analgésica a la Morfina (Latencia de respuesta (s))

Latencia (s)	Valor Pre (antes de la administración del fármaco el último día)	Δ Cambio (Latencia en cada punto temporal - valor Pre)		
		0,5 h	1 h	2 h
Grupo de administración única de morfina	8,8 $\pm$ 0,6	16,8 $\pm$ 2,7	10,4 $\pm$ 2,2	8,8 $\pm$ 0,6
Grupo de administración repetida de morfina	9,1 $\pm$ 0,9	7,3 $\pm$ 1,2 *	5,4 $\pm$ 1,3	2,7 $\pm$ 0,8
Grupo de administración combinada repetida (Compuesto (IIA) y morfina)	8,2 $\pm$ 0,5	12,8 $\pm$ 1,9	6,4 $\pm$ 1,7	2,4 $\pm$ 1,2
Grupo de administración combinada repetida (Compuesto (VIA) y morfina)	8,6 $\pm$ 1,1	13,0 $\pm$ 2,4	7,6 $\pm$ 1,7	1,9 $\pm$ 1,3
El grupo de administración combinada repetida (Compuesto (VII) y morfina)	8,2 $\pm$ 0,5	12,8 $\pm$ 2,1	7,8 $\pm$ 1,3	1,8 $\pm$ 0,8
Grupo de administración repetida de Compuesto (VII)	9,9 $\pm$ 0,6	-0,8 $\pm$ 1,0	-0,7 $\pm$ 1,0	0,0 $\pm$ 0,6
Grupo de administración repetida de Compuesto (VIA)	9,7 $\pm$ 1,1	-0,8 $\pm$ 1,3	0,2 $\pm$ 2,1	-0,2 $\pm$ 1,1
Grupo de administración repetida de Compuesto (IIA)	9,0 $\pm$ 0,7	1,2 $\pm$ 1,5	1,7 $\pm$ 1,4	0,9 $\pm$ 1,1
* P <0,05 [Grupo de administración única de morfina vs. grupo de administración repetida de morfina]				

- 5 En el grupo en el que se administró repetidamente morfina durante 7 días (grupo de administración repetida de morfina: dos veces al día, administración única sólo el día 7), la latencia de respuesta disminuyó significativamente y marcadamente en comparación con el grupo de administración única de morfina (se administró repetidamente solución salina fisiológica dos veces al día durante 6 días y se administró morfina sólo el día 7), y se observó el desarrollo de tolerancia analgésica. En el grupo de administración combinada repetida en el que se administró oralmente el compuesto (IIA), (VIA), o (VII) 30 minutos antes de la administración de morfina (grupo de administración combinada repetida: el Compuesto (IIA), (VIA) o (VII) se administró 30 minutos antes de cada administración de morfina en el grupo de administración repetida de morfina), el grado de disminución de la latencia de respuesta fue menor en comparación con el del grupo de administración repetida de morfina y se evitó el desarrollo de tolerancia analgésica. Por lo demás, en el grupo en el que el compuesto (IIA), (VIA) o (VII) se administró repetidamente solo (grupo de administración repetida de Compuesto (IIA) o grupo de administración repetida de Compuesto (VIA), se repitió el grupo de administración del Compuesto (VII) , no se observó el efecto sobre la latencia de la respuesta.

A partir del ensayo anterior, se confirmó que los compuestos (IIA), (VIA) y (VII) tienen un efecto supresor sobre la tolerancia analgésica a la morfina. A partir de los resultados de este ensayo, se consideró que el desarrollo de la tolerancia analgésica después de la administración crónica de opioides se puede prevenir utilizando el Compuesto (II) tal como Compuesto (IIA), el Compuesto (VI) tal como el Compuesto (VIA), o el Compuesto (VII) y un opioide combinados.

Ejemplo de Ensayo 6: Actividad Supresora de los Compuestos (IVA) y (VIII) sobre la Tolerancia Analgésica a la Morfina

Se estudió el efecto de los compuestos (IVA) y (VIII) sobre la tolerancia analgésica a la morfina. El experimento se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 3. Los compuestos (IVA) y (VIII) se utilizaron a una dosis de 30 mg/kg, respectivamente. Los resultados se muestran en la Tabla 5. En el análisis estadístico, la comparación entre dos grupos se realizó utilizando una prueba de la suma de rangos de Wilcoxon, y la comparación entre grupos múltiples se realizó utilizando una prueba de Kruskal-Wallis.

[Tabla 5]

Tabla: 5 Efecto de los Compuestos (IVA) y (VIII) sobre la Tolerancia Analgésica a la Morfina (Latencia de Respuesta (s))

Latencia (s)	Valor Pre (antes de la administración del fármaco el último día)	Δ Cambio (Latencia en cada punto temporal - valor Pre) cada vez		
		0,5 h	1 h	2h
Grupo de administración única de morfina	12,4 $\pm$ 1,0	18,0 $\pm$ 2,2	6,8 $\pm$ 1,3	1,9 $\pm$ 1,0
Grupo de administración repetida de morfina	12,0 $\pm$ 1,1	6,8 $\pm$ 1,3 **	3,1 $\pm$ 1,0 **	0,4 $\pm$ 0,9
Grupo de administración combinada repetida (Compuesto (IVA) y morfina)	11,7 $\pm$ 0,9	14,9 $\pm$ 1,6 ###	8,3 $\pm$ 0,4 ###	0,7 $\pm$ 1,1
Grupo de administración combinada repetida (Compuesto (VIII) y morfina)	12,3 $\pm$ 0,8	13,6 $\pm$ 1,6 ###	7,8 $\pm$ 0,8 ¹	1,1 $\pm$ 0,8
Grupo de administración repetida de compuestos (IVA)	12,6 $\pm$ 1,2	0,5 $\pm$ 0,6	-0,4 $\pm$ 1,0	-0,5 $\pm$ 1,4
Grupo de administración repetida de compuesto (VIII)	12,1 $\pm$ 1,1	-0,5 $\pm$ 0,9	0,1 $\pm$ 0,9	-1,1 $\pm$ 1,1
** P < 0,01, * P < 0,05 [grupo de administración única de morfina vs. grupo de administración repetida de morfina]				
### P < 0,01, # P < 0,05 [repetida grupo de administración de morfina vs. grupo de administración combinada repetida]				

- 10 En el grupo en el que se administró repetidamente morfina durante 7 días (grupo de administración repetida de morfina: dos veces al día, administración única sólo el día 7), la latencia de respuesta disminuyó significativamente y marcadamente en comparación con el grupo de administración única de morfina (se administró solución salina fisiológica repetidamente dos veces al día durante 6 días y se administró morfina sólo el día 7), y se observó el desarrollo de tolerancia analgésica. En el grupo de administración combinada repetida en el que se administró oralmente el Compuesto (IVA) u (VIII) 30 minutos antes de la administración de morfina (grupo de administración combinada repetida: se administró el Compuesto (IVA) u (VIII) 30 minutos antes de cada administración de morfina en el grupo de administración repetida de morfina), el grado de disminución de la latencia de respuesta fue menor en comparación con el del grupo de administración repetida de morfina y se evitó el desarrollo de tolerancia analgésica. Por lo demás, en el grupo en el que el Compuesto (IVA) u (VIII) se administró repetidamente solo (grupo de administración repetida de Compuesto (IVA), o grupo de administración repetida de Compuesto (VIII)), no se observó el efecto sobre la latencia de la respuesta.

25 A partir del ensayo anterior, se confirmó que los Compuestos (IVA) y (VIII) tienen un efecto supresor sobre la tolerancia analgésica a la morfina. A partir de los resultados de este ensayo, se consideró que el desarrollo de la tolerancia analgésica después de la administración crónica de opioides se puede prevenir utilizando el Compuesto (IV) tal como el Compuesto (IVA) o el Compuesto (VIII) y un opioide combinados.

Ejemplo de Ensayo 7: Actividad Supresora del Compuesto (IA) sobre la Tolerancia Analgésica a la Oxidodona

Materiales y Métodos Experimentales

1. Animales utilizados

- 30 Se utilizaron ratones ddY macho (3 a 4 semanas de edad, Japan SLC, Inc.) que tenían un peso corporal de 18 a 23 g y los animales se mantuvieron en las siguientes condiciones: temperatura ambiente de 19 a 25°C, humedad de 30

a 70% y ciclo de luz y oscuridad de 12 h (período de luz: de 7 am a 7 pm, período de oscuridad: de 7 pm a 7 am) hasta que fueron sometidos al experimento. Se proporcionaron alimento y agua ad libitum.

2. Agentes y métodos de preparación utilizados

- 5 En lo sucesivo, el ensayo se realizó bajo las instrucciones de los investigadores de narcóticos de acuerdo con la regla de manejo de narcóticos cada vez que se utilizó oxicodona. Se preparó oxicodona a una concentración de 2 mg/ml utilizando agua destilada para inyectables y se administró oralmente a una dosis de 20 mg/kg. El compuesto (IA) se suspendió en MC al 0,5% a una concentración de 1 mg/ml y se administró oralmente a una dosis de 10 mg/kg.

3. Determinación de la actividad analgésica

- 10 El dolor nociceptivo se determinó mediante un método de placa caliente. Cada ratón se colocó en un aparato de placa caliente (MK-350B, MUROMACHI KIKAI CO., LTD.) ajustado a 53°C y se determinó el tiempo (latencia) hasta que se suscitó una respuesta de escape (lameteo de la pata, mordedura de la pata, sacudida de la pata o salto) era un umbral de dolor. En el experimento, se utilizaron animales que tenían una latencia de respuesta de 6 a 16 segundos antes de la primera administración del fármaco. Además, con el fin de minimizar el daño al sitio de estimulación, el tiempo de corte se ajustó a 45 segundos. La actividad analgésica se evaluó determinando la latencia de la respuesta a los 30, 60 y 120 minutos después de la administración del fármaco el último día de administración repetida del fármaco (el día 4).

4. Tratamiento estadístico

- 20 Los resultados experimentales se expresaron como media $\pm$ error estándar. El análisis estadístico se realizó utilizando un soporte lógico de análisis estadístico SAS. La comparación entre dos grupos se realizó utilizando una prueba de la suma de rangos de Wilcoxon. Se consideró que un valor p de menos de 0,05 era una diferencia significativa.

5. Resultados experimentales

Los resultados se muestran en la Tabla 6.

- 25 [Tabla 6]

Tabla 6: Efecto del Compuesto (IA) sobre la Tolerancia Analgésica a la Oxicodona (Latencia de Respuesta (s))

Latencia (s)	Valor Pre (antes de la administración del fármaco el último día)	Δ Cambio (Latencia en cada punto temporal - valor Pre)		
		0,5 h	1 h	2h
Grupo de administración única de oxicodona	11,7 $\pm$ 1,0	17,5 $\pm$ 4,2	11,8 $\pm$ 2,0	6,9 $\pm$ 2,4
Grupo de administración repetida de oxicodona	12,4 $\pm$ 1,1	5,9 $\pm$ 3,4 *	2,7 $\pm$ 2,3 **	0,1 $\pm$ 1,3 **
Grupo de administración combinada repetida	11,9 $\pm$ 0,7	13,5 $\pm$ 2,6	6,0 $\pm$ 1,6	2,2 $\pm$ 1,6
Grupo de administración repetida de Compuesto	11,9 $\pm$ 1,2	-0,2 $\pm$ 1,7	-0,4 $\pm$ 2,2	-0,1 $\pm$ 2,2
** P < 0,01, * P < 0,05 [Grupo de administración única de oxicodona vs. Grupo de administración repetida de oxicodona]				

- 30 En el grupo en el que se administró repetidamente oxicodona durante 4 días (grupo de administración repetida de oxicodona: dos veces al día, administración única sólo el día 4), la latencia de respuesta disminuyó de forma significativa y marcada en comparación con la del grupo de administración única de oxicodona (se administró repetidamente agua destilada para inyectables dos veces al día durante 3 días y se administró oxicodona sólo el día 4), y se observó el desarrollo de tolerancia analgésica. En el grupo de administración combinada repetida en el que se administró oralmente el Compuesto (IA) 30 minutos antes de la administración de oxicodona, el grado de

disminución de la latencia de respuesta fue menor en comparación con el grupo de administración repetida de oxicodona y se impidió el desarrollo de tolerancia analgésica. Por lo demás, en el grupo en el que se administró solo el Compuesto (IA) repetidamente (grupo de administración repetida de Compuesto (IA)), no se observó el efecto sobre la latencia de respuesta.

- 5 A partir del ensayo anterior, se confirmó que el Compuesto (IA) tiene un efecto supresor sobre la tolerancia analgésica a la oxicodona.

Se sabe que el Compuesto (IA) tiene actividad antagónica potente y selectiva del receptor A_{2A} de adenosina (Eur. J. Pharmacol., 1994, 267(3), 335). Además, es bien sabido que los Compuestos (I) a (VIII) tienen cada uno una actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina (por ejemplo, Nature Reviews 2006, 5, 247, J. Med. Chem., 1993, 36, 1333, documento US 5587378, documento WHO 00/17201, documento WO 2005/063743, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 1376, documento WO 2002/055524, documento WO 2003/011864, documento WO 2006/032273, documento WO 2002/055083, etc.).

10 Por consiguiente, a partir de los Ejemplos de Ensayo 1 y 3 a 7, se consideró que un compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina (por ejemplo, Compuestos (I) a (VIII)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tienen un efecto supresor sobre la tolerancia analgésica a opioides.

Adicionalmente, a partir del Ejemplo de Ensayo 2 anterior, se consideró que un compuesto que tiene actividad antagónica de receptor de adenosina A_{2A} (por ejemplo, Compuestos (I) a (VIII)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mejoran el estreñimiento inducido por un opioide tal como morfina, y que el estreñimiento causado por la administración de un opioide puede ser mejorado utilizando un compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina (por ejemplo, Compuestos (I) a (VIII)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un opioide combinados.

Es decir, a partir de los Ejemplos de Ensayo 1 a 7 anteriores, se considera que el efecto no deseable (por ejemplo tolerancia analgésica, estreñimiento, etc.) de un opioide se puede suprimir utilizando un compuesto que tiene actividad antagónica de receptor A_{2A} de adenosina (por ejemplo, Compuestos (I) a (VIII)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un opioide combinados. Además, se espera que se pueda prevenir un aumento en la dosis de un opioide utilizando un compuesto que tenga actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina (por ejemplo, Compuestos (I) a (VIII)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un opioide combinados, y como resultado, se considera que se puede suprimir el efecto no deseable (por ejemplo, somnolencia, cabeceo, depresión respiratoria, alucinación, ansiedad, prurito, etc.) de un opioide debido a un aumento en la dosis del opioide. Es decir, se considera que el uso de un compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un opioide combinados es útil para el tratamiento y/o prevención del dolor en el que se reduce un efecto no deseable de un opioide. Por consiguiente, el agente terapéutico y/o preventivo para el dolor y el método para tratar y/o prevenir el dolor de la presente invención son eficaces en particular en pacientes en los que no se puede alcanzar de manera suficiente el efecto útil del propio opioide debido al efecto no deseable (por ejemplo, tolerancia analgésica, estreñimiento, etc.) de un opioide tal como la morfina.

A continuación, los aspectos de la presente invención se describirán más específicamente con Ejemplos, sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a estos ejemplos.

Ejemplo 1

40 Los comprimidos que tienen la composición siguiente se preparan de acuerdo con la manera convencional. Se mezclan el compuesto (IA) (40 g), la lactosa (286,8 g) y el almidón de patata (60 g), y a continuación se añade una solución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa (120 g). La mezcla resultante se amasa, se granula, se seca y se dimensiona de acuerdo con la manera convencional, con lo que se preparan gránulos para la formación de comprimidos. Se añade estearato de magnesio (1,2 g) y se mezcla con la misma, y la mezcla resultante se forma en comprimidos utilizando una máquina para la elaboración de comprimidos (RT-15, fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) con un troquel que tiene un diámetro de 8 mm, con lo que se obtienen comprimidos (que contienen 20 mg del ingrediente activo por comprimido).

[Tabla 7]

Tabla 7

Formulación	
Compuesto (IA)	20 mg
Lactosa	143,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg

Formulación	
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

Ejemplo 2

Los comprimidos que tienen la siguiente composición se preparan de la misma manera que en el Ejemplo 1.

[Tabla 8]

5 Tabla 8

Formulación	
Compuesto (IB)	20 mg
Lactosa	143,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

Ejemplo 3

Los comprimidos que tienen la siguiente composición se preparan de la misma manera que en el Ejemplo 1.

[Tabla 9]

10 Tabla 9

Formulación	
Compuesto (IIA)	20 mg
Lactosa	143,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

Ejemplo 4

Los comprimidos que tienen la siguiente composición se preparan de la misma manera que en el Ejemplo 1.

[Tabla 10]

15 Tabla 10

Formulación	
Compuesto (IIIA)	20 mg
Lactosa	143,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

Ejemplo 5

Los comprimidos que tienen la siguiente composición se preparan de la misma manera que en el Ejemplo 1.

[Tabla 11]

Tabla 11

Formulación	
Compuesto (IIIB)	20 mg
Lactosa	143,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

5

Ejemplo 6

Los comprimidos que tienen la siguiente composición se preparan de la misma manera que en el Ejemplo 1.

[Tabla 12]

Tabla 12

Formulación	
Compuesto (IIIC)	20 mg
Lactosa	143,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

10

Ejemplo 7

Los comprimidos que tienen la siguiente composición se preparan de la misma manera que en el Ejemplo 1.

[Tabla 13]

Tabla 13

Formulación	
Compuesto (IVA)	20 mg
Lactosa	143,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

15

Ejemplo 8

Los comprimidos que tienen la siguiente composición se preparan de la misma manera que en el Ejemplo 1.

[Tabla 14]

Tabla 14

Formulación	
Compuesto (V)	20 mg
Lactosa	143,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

Ejemplo 9

- 5 Los comprimidos que tienen la siguiente composición se preparan de la misma manera que en el Ejemplo 1.

[Tabla 15]

Tabla 15

Formulación	
Compuesto (VIA)	20 mg
Lactosa	143,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

Ejemplo 10

- 10 Los comprimidos que tienen la siguiente composición se preparan de la misma manera que en el Ejemplo 1.

[Tabla 16]

Tabla 16

Formulación	
Compuesto (VII)	20 mg
Lactosa	143,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

Ejemplo 11

- 15 Los comprimidos que tienen la siguiente composición se preparan de la misma manera que en el Ejemplo 1.

[Tabla 17]

Tabla 17

Formulación	
Morfina	20 mg
Lactosa	143,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

Ejemplo 12

- 5 Los comprimidos que tienen la composición siguiente se preparan de acuerdo con la manera convencional. Se mezclan el compuesto (IA) (40 g), la morfina (40 g), la lactosa (246,8 g) y el almidón de patata (60 g), y a continuación se añade una solución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa (120 g). La mezcla resultante se amasa, se granula, se seca y se dimensiona de acuerdo con la manera convencional, con lo que se preparan gránulos para la formación de comprimidos. Se añade estearato de magnesio (1,2 g) y se mezcla con la misma, y la mezcla
- 10 resultante se forma en comprimidos utilizando una máquina para la elaboración de comprimidos RT-15, fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd.) con un troquel que tiene un diámetro de 8 mm, por medio de lo cual se obtienen comprimidos (que contienen 20 mg del Compuesto (VII) y 20 mg de morfina por comprimido).

[Tabla 18]

Tabla 18

Formulación	
Compuesto (IA)	20 mg
Morfina	20 mg
Lactosa	123,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

15

Ejemplo 13

Los comprimidos que tienen la siguiente composición se preparan de la misma manera que en el Ejemplo 12.

[Tabla 19]

Tabla 19

Formulación	
Compuesto (IB)	20 mg
Morfina	20 mg
Lactosa	123,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

Ejemplo 14

Los comprimidos que tienen la siguiente composición se preparan de la misma manera que en el Ejemplo 12.

[Tabla 20]

Tabla 20

Formulación	
Compuesto (IIA)	20 mg
Morfina	20 mg
Lactosa	123,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

5

Ejemplo 15

Los comprimidos que tienen la siguiente composición se preparan de la misma manera que en el Ejemplo 12.

[Tabla 21]

Tabla 21

Formulación	
Compuesto (IIIA)	20 mg
Morfina	20 mg
Lactosa	123,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

10

Ejemplo 16

Se prepara un inyectable que tiene la siguiente composición de acuerdo con la manera convencional. Se añade el compuesto (IB) (1 g) al agua destilada para inyectables y se mezcla con ella. Adicionalmente se añaden ácido clorhídrico y una solución acuosa de hidróxido sódico para ajustar el pH de la mezcla a 7, y se añade agua destilada para inyectables para alcanzar la cantidad total de 1000 ml. El líquido mezclado obtenido se carga asépticamente en viales de vidrio en una cantidad de 2 ml por vial, por lo que se obtienen inyectables (que contienen 2 mg del ingrediente activo por vial).

15

[Tabla 22]

Tabla 22

Formulación	
Compuesto (IB)	2 mg
Ácido clorhídrico	cantidad apropiada
Solución acuosa de hidróxido sódico	cantidad apropiada
Agua destilada para inyectables	cantidad apropiada
	2,00 mL

Ejemplo 17

Se prepara un inyectable que tiene la composición siguiente de la misma manera que en el Ejemplo 16.

[Tabla 23]

Tabla 23

Formulación	
Compuesto (IVA)	2 mg
Ácido clorhídrico	cantidad apropiada
Solución acuosa de hidróxido sódico	cantidad apropiada
Agua destilada para inyectables	cantidad apropiada
	2,00 mL

5

Ejemplo 18

Se prepara un inyectable que tiene la composición siguiente de la misma manera que en el ejemplo 16.

[Tabla 24]

Tabla 24

Formulación	
Morfina	2 mg
Ácido clorhídrico	cantidad apropiada
Solución acuosa de hidróxido sódico	cantidad apropiada
Agua destilada para inyectables	cantidad apropiada
	2,00 mL

10

Ejemplo 19

Se prepara un inyectable que tiene la siguiente composición de acuerdo con la manera convencional. Se añaden el compuesto (IB) (1 g) y la morfina (1 g) a agua destilada para inyectables y se mezclan con ella. Adicionalmente se añaden a esto ácido clorhídrico y una solución acuosa de hidróxido sódico para ajustar el pH de la mezcla a 7, y se añade agua destilada para inyectables para alcanzar la cantidad total de 1000 ml. El líquido mezclado obtenido se carga asépticamente en viales de vidrio en una cantidad de 2 ml por vial, por lo que se obtienen inyectables (que contienen 2 mg de Compuesto (IB) y 2 mg de morfina por vial).

15

[Tabla 25]

Tabla 25

Formulación	
Compuesto (IB)	2 mg
Morfina	2 mg
Ácido clorhídrico	cantidad apropiada
Solución acuosa de hidróxido sódico	cantidad apropiada
Agua destilada para inyectables	cantidad apropiada
	2,00 mL

20

Ejemplo 20

Un inyectable que tiene la siguiente composición se prepara de la misma manera que en el Ejemplo 19.

[Tabla 26]

Tabla 26

Formulación	
Compuesto (IB)	2 mg
Heroína	2 mg
Ácido clorhídrico	cantidad apropiada
Solución acuosa de hidróxido sódico	cantidad apropiada
Agua destilada para inyectables	cantidad apropiada
	2,00 mL

5

Ejemplo 21

Un inyectable que tiene la siguiente composición se prepara de la misma manera que en el Ejemplo 19.

[Tabla 27]

Tabla 27

Formulación	
Compuesto (IVA)	2 mg
Heroína	2 mg
Ácido clorhídrico	cantidad apropiada
Solución acuosa de hidróxido sódico	cantidad apropiada
Agua destilada para inyectables	cantidad apropiada
	2,00 mL

10

Ejemplo 22

Un inyectable que tiene la siguiente composición se prepara de la misma manera que en el Ejemplo 19.

[Tabla 28]

Tabla 28

Formulación	
Compuesto (V)	2 mg
Heroína	2 mg
Ácido clorhídrico	cantidad apropiada
Solución acuosa de hidróxido sódico	cantidad apropiada
Agua destilada para inyectables	cantidad apropiada
	2,00 mL

15

Aplicabilidad Industrial

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un agente para suprimir un efecto no deseable de un analgésico de tipo opioide (opioide), que comprende un compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, y similares.

Descripción de los números y signos de referencia

1. Fig. 1

- ◆ -: Grupo de administración única de morfina

- ▲ -: Grupo de administración repetida de morfina

5 - ● -: Grupo de administración combinada repetida

- ■ -: Grupo de administración repetida de compuesto (IA)

** P <0,01 [Grupo de administración única de morfina vs. grupo de administración repetida de morfina (prueba de la suma de rangos de Wilcoxon)]

10 P <0,01 [Grupo de administración repetida de morfina vs. grupo de administración combinada repetida (prueba de la suma de rangos de Wilcoxon)]

P <0,05 [Grupo de administración repetida de morfina vs. grupo de administración combinada repetida (prueba de la suma de rangos de Wilcoxon)]

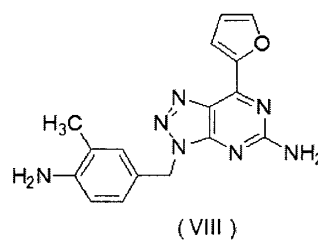
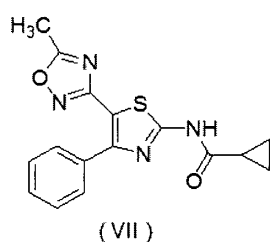
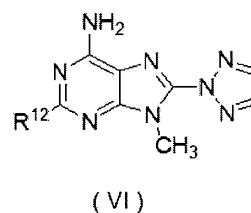
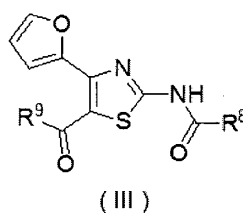
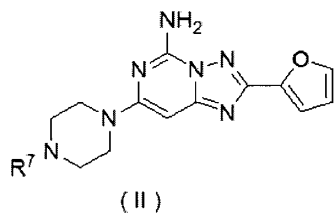
2. Figura 2

** P <0,01 (prueba de la suma de rangos de Wilcoxon)

15

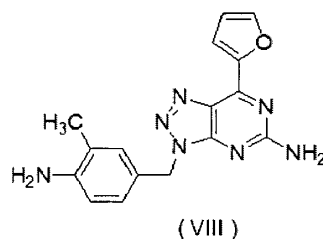
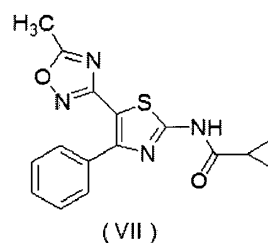
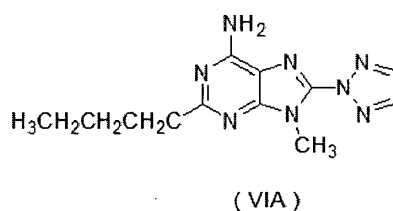
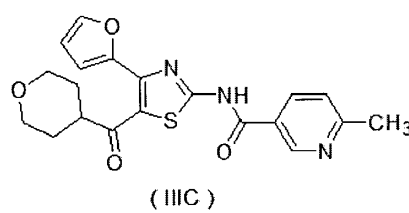
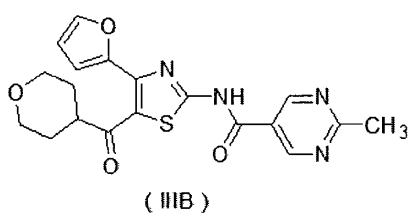
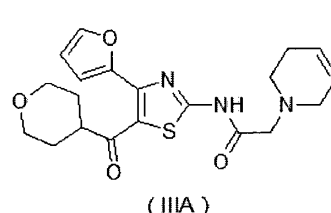
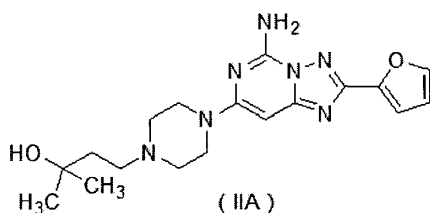
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto representado por la siguiente fórmula (II), (III), (VI), (VII) u (VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) un opioide:



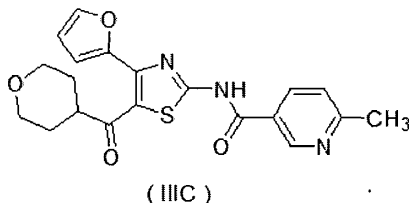
5 en donde R^7 representa metilo, etilo, propilo, butilo o 3-metilbutilo, o cualquiera de estos grupos sustituidos con hidroxilo; R^8 representa fenilo, piridilo, pirimidinilo o 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo, o cualquiera de estos grupos sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de cloro, metilo, etilo, metoxi y etoxi; R^9 representa piridilo o tetrahidropiranilo; y R^{12} representa metilo, etilo, propilo o butilo.

10 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde (a) es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (VIA), (VII) u (VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde (a) es un compuesto representado por

la siguiente fórmula (IIIC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

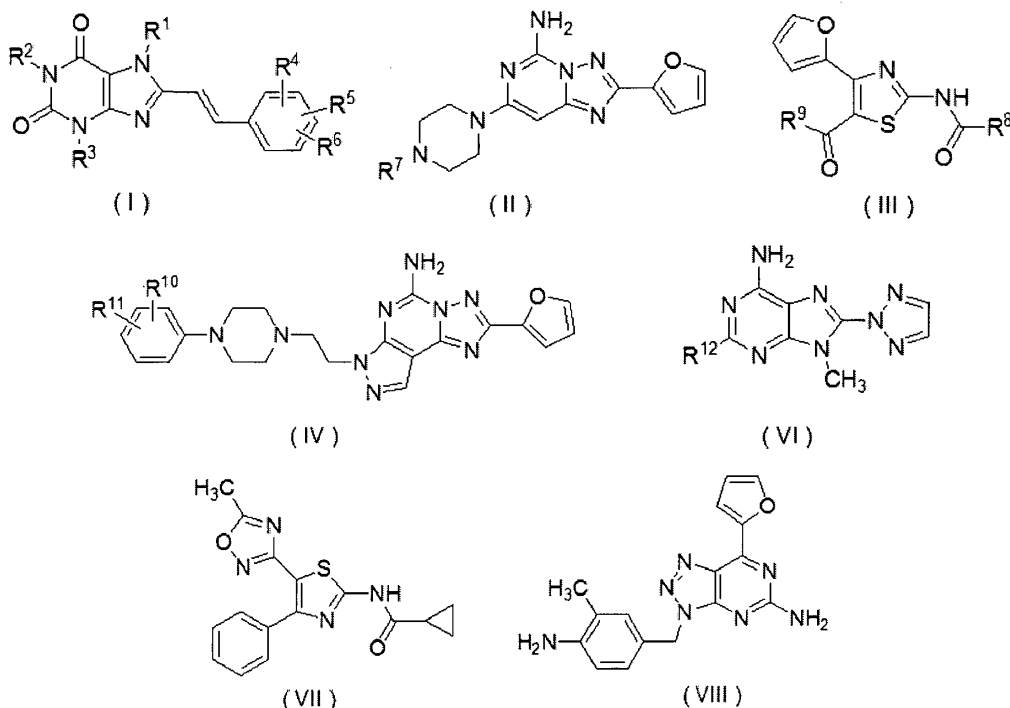


4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el opioide se selecciona del grupo que consiste en anileridina, opio, ampromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanilo, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoheptazina, etonitazeno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxicodona, oximorfona, clonitaceno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, dioxafetilbutirato, didezocina, dinorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanilo, tilidina, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papaveretum, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanilo, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfanol, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, berzilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopón, meptazinol, meperidina, morfina, levorfanol, levofenalfentanilo, levorfanol, y remifentanilo.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el opioide es morfina.

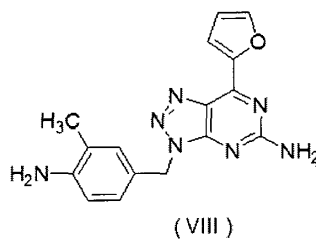
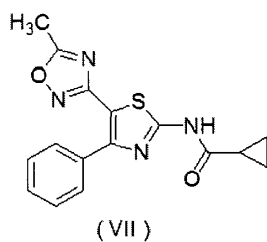
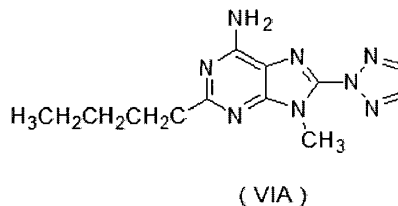
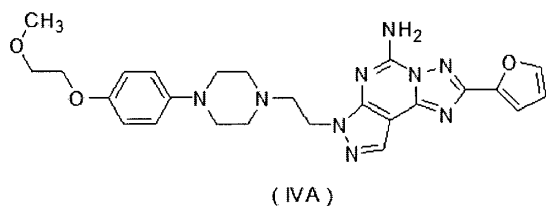
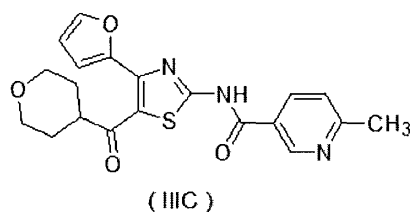
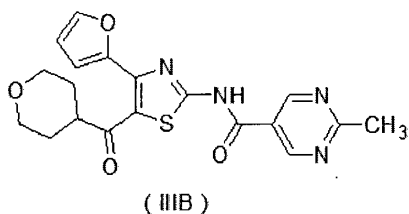
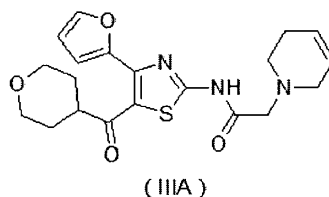
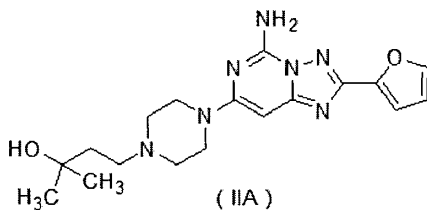
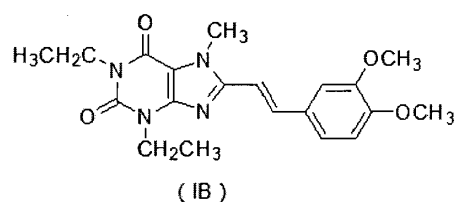
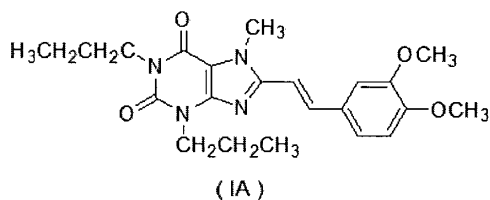
6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma de un kit.

7. Uso de un compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un supresor de un efecto no deseable de un opioide, en donde el efecto no deseable es la tolerancia analgésica y el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I), (II), (III), (IV), (VI), (VII) u (VIII):

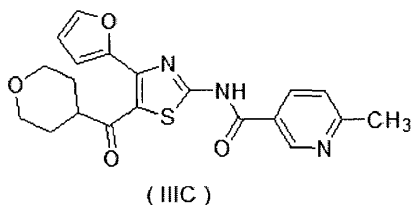


en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o metilo; R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa metilo, etilo, propilo, butilo, o isopropilo; R^4 , R^5 , y R^6 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un átomo de bromo; R^7 representa metilo, etilo, propilo, butilo o 3-metilbutilo, o cualquiera de estos grupos sustituidos con hidroxilo; R^8 representa fenilo, piridilo, pirimidinilo o 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo, o cualquiera de estos grupos sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de cloro, metilo, etilo, metoxi y etoxi; R^9 representa piridilo o tetrahidropiranilo; R^{10} y R^{11} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, o 2-metoxietoxi; y R^{12} representa metilo, etilo, propilo o butilo.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA), (IB), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC) (IVA), (VIA), (VII) u (VIII):

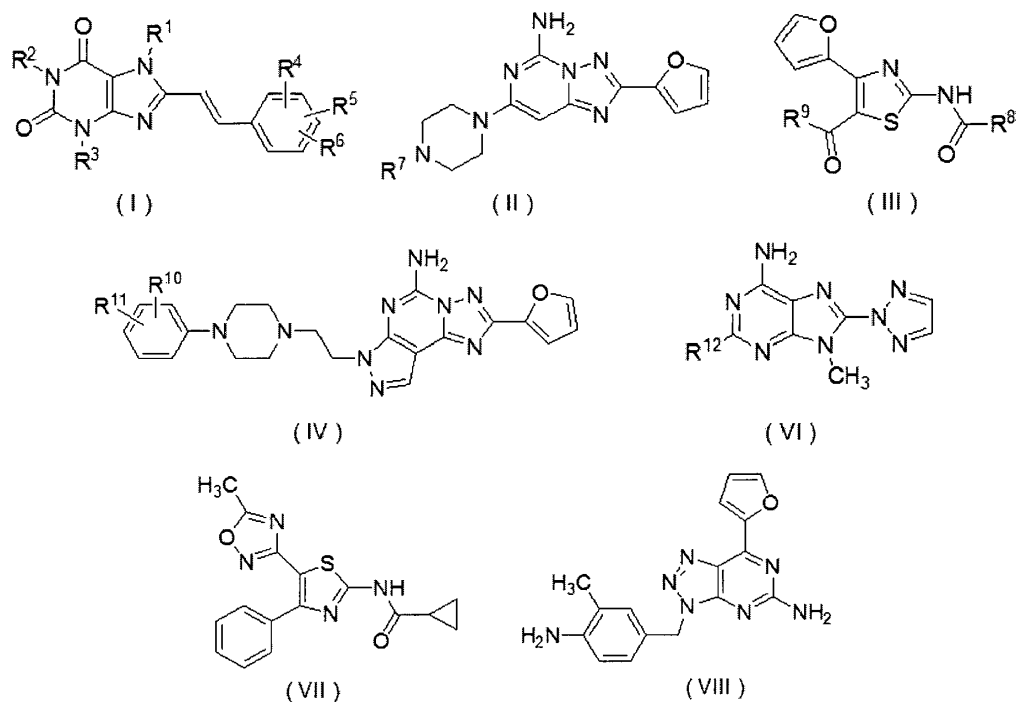


9. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IIIC):



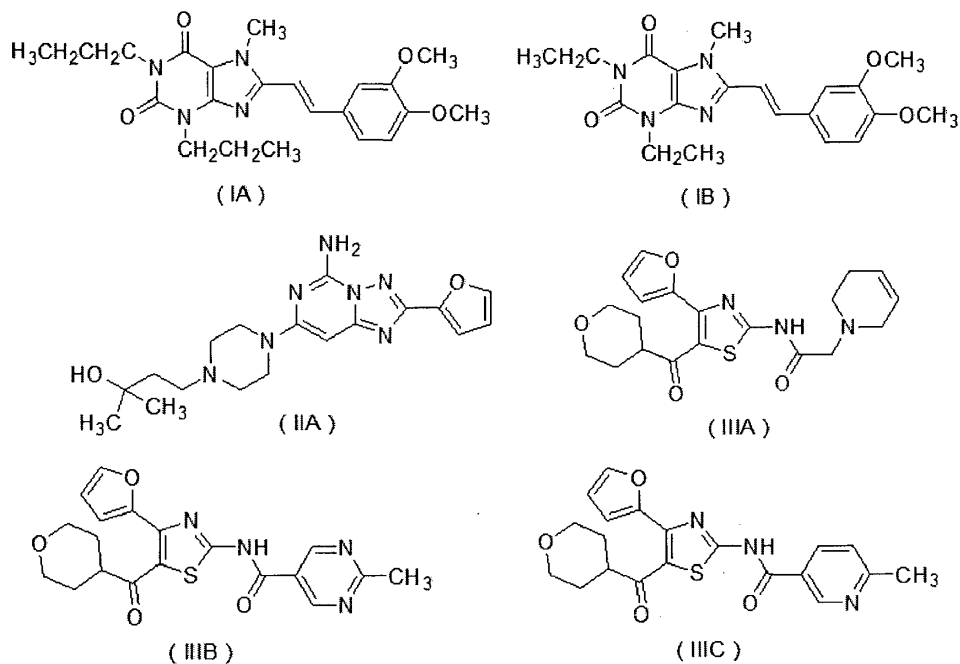
10. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el opioide es morfina.

11. Un compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la supresión de un efecto no deseable de un opioide, en donde el efecto no deseable es la tolerancia analgésica y el compuesto que tiene actividad antagónica del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (II), (III), (IV), (VI), (VII) u (VIII):

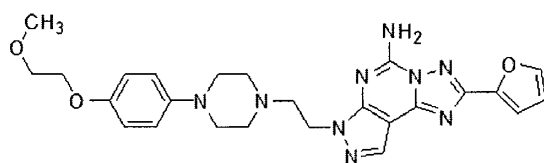


- 5 en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o metilo; R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa metilo, etilo, propilo, butilo, o isopropilo; R^4 , R^5 , y R^6 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un átomo de bromo; R^7 representa metilo, etilo, propilo, butilo o 3-metilbutilo, o cualquiera de estos grupos sustituidos con hidroxilo; R^8 representa fenilo, piridilo, pirimidinilo o 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo, o cualquiera de estos grupos sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de cloro, metilo, etilo, metoxi y etoxi; R^9 representa piridilo o tetrahidropiranilo; R^{10} y R^{11} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, o 2-metoxietoxi; y R^{12} representa metilo, etilo, propilo o butilo.
- 10

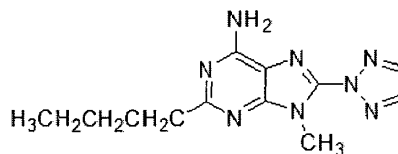
12. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA), (IB), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (VIA), (VII) u (VIII):



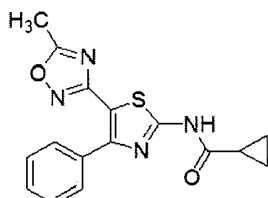
15



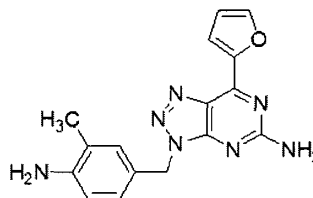
(IVA)



(VIA)

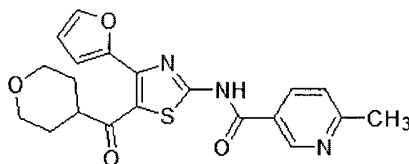


(VII)



(VIII)

13. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el compuesto que tiene actividad antagonista del receptor A_{2A} de adenosina es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IIIC):

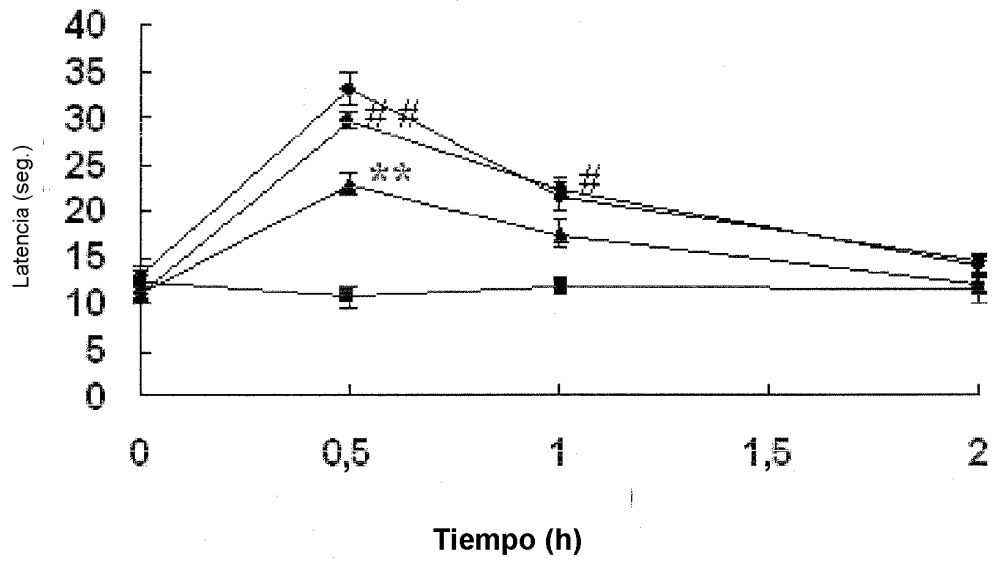


(IIIC)

14. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde el opioide se selecciona del grupo que consiste en anileridina, opio, ampromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanilo, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoheptazina, etonitazeno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxycodona, oximorfona, clonitaceno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, dioxafetilbutirato, didezocina, dinorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanilo, tilidina, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papaveretum, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanilo, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfano, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profetazina, promedol, heroína, bezitramida, berzilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopón, meptazinol, meperidina, morfina, levalorfanol, levofenalfentanilo, levorfanol, y remifentanilo.

15. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde el opioide es morfina.

[Fig.1]



[Fig.2]

