



No. 12-151316- -00000-0000

Fecha: 2012-09-04 16:29:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: LIGANDOS SIGMA PARA LA POTENCIACIÓN DEL EFECTO
ANALGÉSICO DE OPIOIDES Y OPIÁCEOS EN EL DOLOR POSOPERATORIO
Y LA ATENUACIÓN DE LA DEPENDENCIA A LOS MISMOS

SOLICITANTES: LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

DIRECCIÓN: Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221, E-08041
Barcelona, España

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 04 de Septiembre de 2012



No. 12-151316- -00000-0000

Fecha: 2012-09-04 16:29:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2012/000094

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

Dirección: Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona, España

Nacionalidad o Domicilio: Española

Lugar de Constitución: España

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá, D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747 Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2011/051644

Fecha

Febrero 04, 2011

Publicación Internacional No. WO 2011/095585 A1

Fecha

Agosto 11, 2011

6

Título (54) LIGANDOS SIGMA PARA LA POTENCIACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DE OPIOIDES Y OPIÁCEOS EN EL DOLOR POSOPERATORIO Y LA ATENUACIÓN DE LA DEPENDENCIA A LOS MISMOS

Clasificación Internacional (51) A61K 31/00; A61K 31/4155; A61P 25/04; A61K 45/06.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Febrero 04, 2010

(31) Número de Solicitud

10382023.9

9

Comprobante de pago No. _____

Fecha _____



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



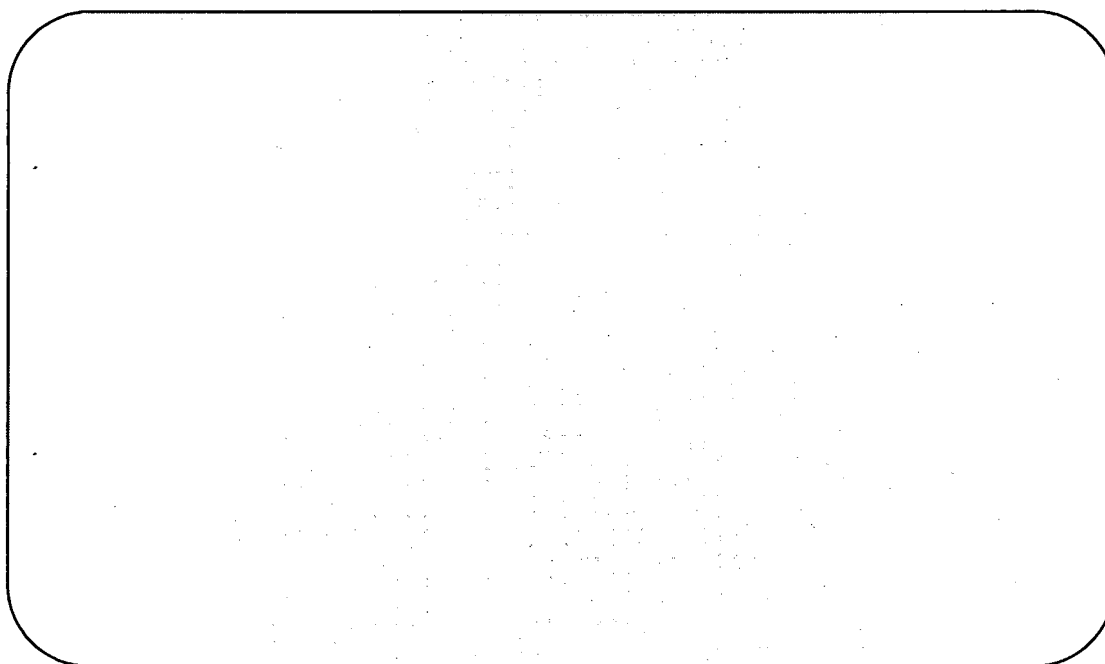
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

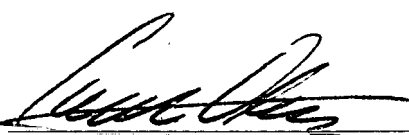


FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2011/051644

José Miguel VELA HERNÁNDEZ

Avda. Badal nº 153, 8º, 3ª

E- 08028 Barcelona,

España

Nacionalidad: Española

Daniel ZAMANILLO- CASTANEDO

Avda. Mare de Déu de Montserrat,

252, 5º - 2ª E-08041 Barcelona,

España

Nacionalidad: Española

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0089988
		Bogotá D.C., Agosto 31 de 2012 - 16:19:58

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS					NI 830.122.870
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	494783634	31/08/2012	5.310.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00
=====				

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-151316- -00000-0000

Fecha: 2012-09-04 16:29:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

ASSIGNMENT

by means of this document and in consideration of the payment by the Assignee to the Assignor of a good and valuable consideration, assign(s) to

A Corporation organized under the laws of

Domiciled in

(hereinafter referred to as the "ASSIGNEE").

All my (our) rights, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful improvement entitled and as fully set forth and described in:

Corresponding to priority document No.

So far as the Republic of Colombia is concerned.

Place and date: _____

Assignor(s) _____

CESION

José Miguel VELA HERNÁNDEZ
Daniel ZAMANILLO- CASTANEDO

por medio de la presente y a cambio del pago de una contraprestación económica, cedo (cedemos) a **LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**

una Sociedad organizada bajo las leyes de

España

domiciliada en

Avda. Mare de Déu de Monstserrat, 221, E-08041
Barcelona, España

(de ahora en adelante el "CESIONARIO").

todos mis (nuestros) derechos, título e interés sobre mi (nuestra) invención tal como describe en:

LIGANDOS SIGMA PARA LA POTENCIACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DE OPIOIDES Y OPIATOS EN EL DOLOR POSOPERATORIO Y LA ATENUACIÓN DE LA DEPENDENCIA A LOS MISMOS

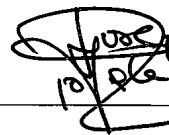
Correspondiente al documento de prioridad No.

EP10382023.9

en lo que concierne a la República de Colombia.

Lugar y fecha: Barcelona 6th July 2012

Cedentè(s) José Miguel VELA HERNÁNDEZ



Place and date: _____

Lugar y fecha: Barcelona 6th July 2012

Assignor(s) _____

Cedente(s) Daniel ZAMANILLO- CASTANEDO



Place and date: _____

Lugar y fecha: _____

Assignor(s) _____

Cedente(s) _____

Place and date: _____

Lugar y fecha: _____

Assignor(s) _____

Cedente(s) _____

Place and date: _____

Lugar y fecha: _____

Assignor(s) _____

Cedente(s) _____



No. 12-151316- -00000-0000

Fecha: 2012-09-04 16:29:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

N35387

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Gina Anas
Juan P. Acosta
Andrés Rincón
Monica Guavara
Andrés Alvarado
Margarita Solorza
Ricardo Velasco

The undersigned,

domiciled in

Avda. Mare de Déu de Monserrat, 221, E-08041 Barcelona, España

hereby appoint to **Carlos R. Olarte and/or Juan Guillermo Moure** legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in Republic of Colombia, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

Signature/Firma:

Name/Nombre:

Date/Fecha: 13/12/2011

City,Country/Ciudad,País: Barcelona
(Spain)

Los suscritos,

domiciliados en

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o Juan Guillermo Moure** nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual en la, República de Colombia, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma:

Name/Nombre:

Date/Fecha:

City,Country/Ciudad,País:

Eduard VALENTÍ VAL
Legal Representative

-MACIÓN-

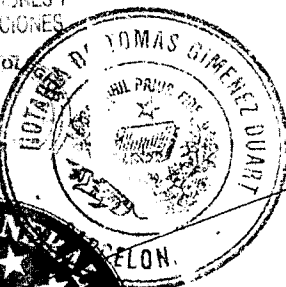
YO, TOMÁS GIMÉNEZ DUART, NOTARIO DEL IL.LUSTRE COL·LEGI DE NOTARIS DE CATALUNYA, Y POR OPOSICIÓN NOTARIO DE BARCELONA,-----

DOY FE: De que considero legítima la firma que antecede de DON EDUARD VALENTÍ VALL por haberla contrastado con otras originales que figuran en documentos obrantes en mi poder. La presente legitimación causa el asiento número 2036 del Libro Indicador número 8.-----

En Barcelona, a 16 de diciembre de 2011.-----

SELO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES

FE PÚBLICA
NOTARIAL



0176823879

0,05
S DIC. 2011
0,05
A. GARCIA
GENRO GENTIMOS

AP6536922

14/2011

El presente folio es el agregado al documento en el que figura la firma de DON TOMAS GIMENEZ DUART, Notario de BARCELONA, Colegio Notarial de Cataluña, en legitimación de firma de don Eduard Valenti Vall, en documento de poder, expedido por Laboratorios del Dr. Esteve, S.A., libro indicador número 2036, de 16 de diciembre de 2011.

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Pais: España
Country / Pays

El presente documento público

This public document / Le présent acte public

2. ha sido firmado por DON TOMAS GIMENEZ DUART
has been signed by
a été signé par
3. quien actúa en calidad de NOTARIO
acting in the capacity of
agissant en qualité de
4. y está revestido del sello/timbre de la Notaría
bears the seal / stamp of
est revêtu du sceau/timbre de

Certificado

Certified / Attesté

5. en BARCELONA
at / à
6. el día 19 de diciembre de 2011
the / le
7. por: DON ESTEBAN CUYÁS HENCHE, SECRETARIO DEL COLEGIO NOTARIAL DE CATALUÑA
By / par
8. bajo el número 69973/2011
Nº / sous nº
9. Sello / timbre:
Seal / stamp:
Sceau / timbre:

10. Firma:
Signature / Signature:

A221621105



Esteban Cuyás Henche
Secretario

Esta Apostilla certifica únicamente la autenticidad de la firma, la calidad en que el signatario del documento haya actuado y, en su caso, la identidad del sello o timbre del que el documento público esté revestido.
Esta Apostilla no certifica el contenido del documento para el cual se expidió.

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears.
This Apostille does not certify the content of the document for which it was issued.

Cette Apostille atteste uniquement la véracité de la signature, la qualité en laquelle le signataire de l'acte a agi et, le cas échéant l'identité du sceau ou timbre dont cet acte public est revêtu.
Cette Apostille ne certifie pas le contenu de l'acte pour lequel elle a été émise.



(51) International Patent Classification:

A61K 31/00 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2011/051644

(22) International Filing Date:

4 February 2011 (04.02.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

10382023.9 4 February 2010 (04.02.2010) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.** [ES/ES]; Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **VELA HERNÁNDEZ, José Miguel** [ES/ES]; Laboratorios Del Dr. Esteve, S.A., Avda. Badal nº 153, 8º, 3ª, E-08028 Barcelona (ES). **ZAMANILLO- CASTANEDO, Daniel** [ES/ES]; Laboratorios Del Dr. Esteve, S.A., Avda. Mare de Déu de Montserrat, 252, 5º- 2ª, E-08041 Barcelona (ES).

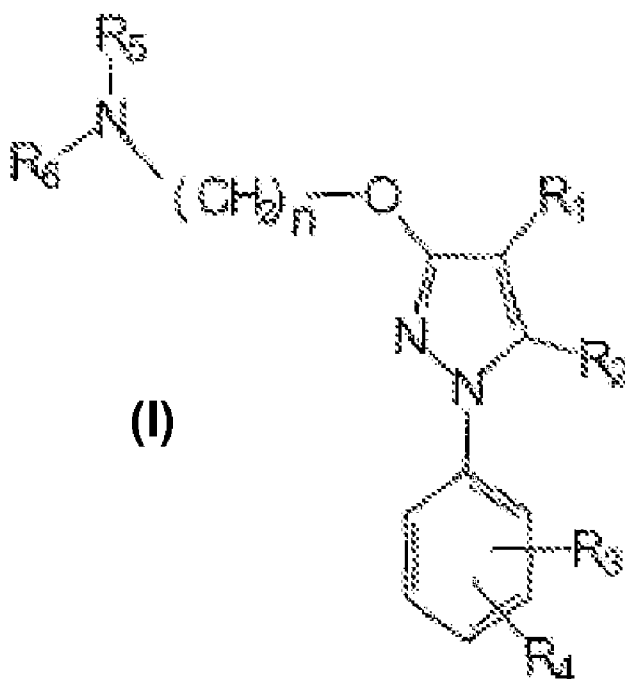
(74) Agent: **BERNARDO NORIEGA, Francisco**; ABG Patentes, S.L., Avda. de Burgos 16 D, Edificio Euromor, E-28036 Madrid (ES).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: SIGMA LIGANDS FOR POTENTIATING THE ANALGESIC EFFECT OF OPIOIDS AND OPIATES IN POST-OPERATIVE PAIN AND ATTENUATING THE DEPENDENCY THEREOF



(57) Abstract: The invention refers to a combination comprising a sigma ligand of formula (I) and an opioid or opiate for use in the prevention and/or treatment of pain developed as a consequence of surgery, especially peripheral neuropathic pain, allodynia, causalgia, hyperalgesia, hyperesthesia, hyperpathia, neuralgia, neuritis or neuropathy. The invention also refers to the sigma ligands of formula (I) for use in potentiating the analgesic effect of an opioid or opiate and/or for decreasing the dependency induced thereby when said opioid or opiate is used in the prevention and/or treatment of pain developed as a consequence of surgery.



Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

**SIGMA LIGANDS FOR POTENTIATING THE ANALGESIC EFFECT OF OPIOIDS
AND OPIATES IN POST-OPERATIVE PAIN AND ATTENUATING THE
DEPENDENCY THEREOF**

5 FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to use of sigma receptor ligands for potentiating the analgesic effect of opioids and opiates and for decreasing the dependence thereof and to a combination of a sigma ligand and opioids or opiates for use in the treatment of pain. In particular, the present invention refers to the potentiation of opioid and opiate
10 analgesia in relation to the treatment and/or prevention of post-operative pain.

BACKGROUND

The treatment of pain conditions is of great importance in medicine. There is currently a world-wide need for additional pain therapy. The pressing requirement for a specific
15 treatment of pain conditions is documented in the large number of scientific works that have appeared recently in the field of applied analgesics.

PAIN is defined by the International Association for the Study of Pain (IASP) as “an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage” (IASP, Classification of chronic pain,
20 2nd Edition, IASP Press (2002), 210). Although it is a complex process influenced by both physiological and psychological factors and is always subjective, its causes or syndromes can be classified. Some of the most relevant pain subtypes are neuropathic pain, allodynia, hyperalgesia, and peripheral neuropathy.

Over twenty million patients have surgical procedures each year. Postsurgical pain
25 (interchangeably termed, post-incisional pain), or pain that occurs after surgery or traumatic injury, is a serious and often intractable medical problem. Pain is usually localized within the vicinity of the surgical site. Post-surgical pain can have two clinically important aspects, namely resting pain, or pain that occurs when the patient is not moving and mechanical pain which is exacerbated by movement
30 (coughing/sneezing, getting out of bed, physiotherapy, etc.). The major problem with post-surgical pain management for major surgery is that the drugs currently used have a variety of prominent side effects that delay recovery, prolong hospitalization and subject certain vulnerable patient groups to the risk of serious complications.

The three major classes of pharmaceutical drugs used to treat post-surgical pain are the opioid analgesics, local anaesthetics, and the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). Two of these classes of drugs, the opioid analgesics and NSAIDs, are typically administered systemically while the local anaesthetics (e.g. channel blockers) are administered non-systemically during surgery.

The systemic administration of drugs to relieve pain after surgery is frequently inadequate. For example, systemic administration of opioids after surgery may cause nausea, the inhibition of bowel function, urinary retention, inhibition of pulmonary function, cardiovascular effects, and sedation.

"Post-surgical pain" is interchangeable with "post-incisional" or "posttraumatic pain" and refers to pain arising or resulting from an external trauma such as a cut, puncture, incision, tear, or wound into tissue of an individual (including those that arise from all surgical procedures, whether invasive or non-invasive), i.e. to pain developed as a consequence of surgery. As used herein, "post-surgical pain" does not include pain that occurs without an external physical trauma. In some embodiments, post-surgical pain is internal or external pain, and the wound, cut, trauma, tear or incision may occur accidentally (as with a traumatic wound) or deliberately (as with a surgical incision). As used herein, "pain" includes nociception and the sensation of pain, and pain can be assessed objectively and subjectively, using pain scores and other methods, e.g., with protocols well-known in the art. Post-surgical pain, as used herein, includes allodynia (i.e., pain due to a stimulus that does not normally provoke pain) and hyperalgesia (i.e., increased response to a stimulus that is normally painful), which can in turn, be thermal or mechanical (tactile) in nature. Therefore, the pain is characterized by thermal sensitivity, mechanical sensitivity and/or resting pain (e.g. persistent pain in the absence of external stimuli). Further, the pain can be primary (e.g., resulting directly from the pain-causing event) or secondary pain (e.g., pain associated with, but not directly resulting, from the pain-causing event).

Different animal models and studies on postoperative incisional pain the same are reported in the state of the art (T.J. Brennan et al. Pain 1996, 64, 493-501; P.K. Zahn et al. Regional Anaesthesia and Pain Medicine 2002, Vol. 27, No 5 (September-October), 514-516).

Opioids and opiates are potent analgesics widely used in clinical practice. Opioid and opiates drugs are classified typically by their binding selectivity in respect of the cellular

and differentiated tissue receptors to which specific drug specie binds as a ligand. These receptors include mu (μ), delta (δ), kappa (κ) and the nociceptive receptors.

The well-known narcotic opiates, such as morphine and its analogs, are selective for the opioid mu receptors. Mu receptors mediate analgesia, respiratory depression, and inhibition of gastrointestinal transit. Kappa receptors mediate analgesia and sedation. However, despite their good activity as analgesics, opioids and opiates have the drawback of causing dependence.

Sigma receptors are non-opiaceous type of receptors of great interest in pharmacology due to their role in analgesia related processes. The sigma binding sites have preferential affinity for the dextrorotatory isomers of certain opiate benzomorphans, such as (+)SKF 10047, (+)cyclazocine, and (+)pentazocine and also for some narcoleptics such as haloperidol. The sigma receptor has at least two subtypes, which may be discriminated by stereoselective isomers of these pharmacoeactive drugs. SKF 10047 has nanomolar affinity for the sigma 1 (σ -1) site, and has micromolar affinity for the sigma 2 (σ -2) site. Haloperidol has similar affinities for both subtypes.

It has been reported that some sigma ligands in combination with opioids or opiates are capable of modulating the analgesic effect thereof. It is known, for example, that haloperidol potentiates the activity of different opioids and opiates such as morphine, DADL or bremazocine [Chichenkov, O. N. et al: Effect of haloperidol on the analgesic activity of intracisternally and intrathecally injected opiate agonists, *Farmakologiya i Toksikologiya* (Moscow) (1985), 48(4), 58-61]. Chien C. et al. also referred the synergistic effect of the combination of haloperidol and morphine [Selective antagonism of opioid analgesia by a sigma system, *J Pharmacol Exp Ther* (1994), 271, 1583-1590 and Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats, *Neurosci Lett* (1995), 190, 137-139] and Marazzo A. et al taught the capacity of the sigma ligand (+)-MR200 to modulate κ -opioid receptor mediated analgesia. Mei J. et al confirmed the importance of sigma-1 receptors as a modulatory system on the analgesic activity of opioid drugs [Sigma1 receptor modulation of opioid analgesia in the mouse, *J Pharmacol Exp Ther* (2002), 300(3), 1070-1074]. Notwithstanding, in all of this cases the problem of dependence induced by opioids and opiates remain to be present.

One of the pharmacological approaches to solve the problem of opioid and opiate dependence has been the co-administration of opioids or opiates and sigma ligands. For instance, sigma-1 receptor agonist SA4503 has been shown to have a modulatory

effect on addiction to morphine [Nomura, M. et al: Studies on drug dependence (Rept. 322): Attenuation of morphine- and psychostimulants-induced place preference by sigma1 receptor agonist SA4503, 72nd Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society (Sapporo, Japan-March 1999)]. Also, sigma-1 agonist DHEA
5 has shown some capacity to attenuate the development of morphine dependence [Noda, Y. et al: A neuroactive steroid, dehydroepiandrosterone sulfate, attenuates the development of morphine dependence: an association with sigma1 receptors, 31st Annual Meeting of the Society of Neuroscience (San Diego-Nov 2001)]. EP1130018 teaches the use of sigma ligands for the treatment of drug addiction to morphine,
10 cocaine and methamphetamine. However, none of these approaches show an enhancement of the analgesic effect of morphine.

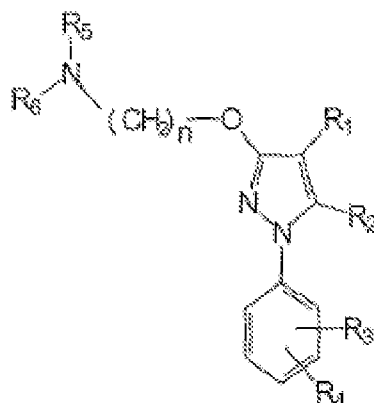
Therefore, there is a need to provide new treatments for post-surgical pain which reduce side effects shown by known drugs.

15 **BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION**

The inventors of the present invention have found and demonstrated that the administration of some specific sigma receptor ligands in conjunction with an opioid or opiate may surprisingly potentiate synergistically the analgesic effects of the latter, while decreasing their associated dependence.

20 Therefore, one aspect of the present invention relates to a combination for simultaneous, separate or sequential administration comprising at least one sigma ligand of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, and at least one opioid or opiate, for use in the prevention and/or treatment of pain developed as a consequence of surgery

25



(I)

wherein,

R₁ is selected from the group formed by hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted, aromatic or non-aromatic heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, or halogen;

R₂ is selected from the group formed by hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted, aromatic or non-aromatic heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, or halogen;

R₃ and **R₄** are independently selected from the group formed by hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted, aromatic or non-aromatic heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, or halogen, or together they form an optionally substituted fused ring system;

R₅ and **R₆** are independently selected from the group formed by hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted, aromatic or non-aromatic heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, or halogen;

or together form, with the nitrogen atom to which they are attached, a substituted or unsubstituted, aromatic or non-aromatic heterocyclyl group;

n is selected from 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8;

t is 1, 2 or 3;

R₈ and **R₉** are each independently selected from hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted, aromatic or non-aromatic heterocyclyl, substituted or unsubstituted alkoxy, substituted or unsubstituted aryloxy, or halogen.

A further aspect of the invention refers to the sigma ligand of formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, for use in potentiating the analgesic effects of an opioid or opiate and/or attenuating dependency thereof when said opioid or opiate is used in the prevention and/or treatment of pain developed as a consequence of surgery.

A further aspect of the invention refers to the sigma ligand of formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, for use in potentiating the analgesic effects of an opioid or opiate when said opioid or opiate is used in the prevention and/or treatment of pain developed as a consequence of surgery.

A further aspect of the invention refers to the sigma ligand of formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, for use in attenuating dependency of an opioid or opiate when said opioid or opiate is used in the prevention and/or treatment of pain developed as a consequence of surgery.

Another aspect of this invention refers to the use of the combination, for simultaneous, separate or sequential administration, comprising at least one sigma ligand of formula

(I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, and at least one opioid or opiate for manufacturing a medicament for the prevention and/or treatment of pain developed as a consequence of surgery.

Another aspect of this invention refers to the use of a sigma ligand of formula (I) as
5 defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof for manufacturing a medicament for potentiating the analgesic effects of an opioid or opiate and/or attenuating dependency thereof in relation to the prevention and/or treatment of pain developed as a consequence of surgery.

Another aspect of the invention is a method of treatment of a patient suffering from
10 pain developed as a consequence of surgery, or likely to suffer pain as a result of a surgical treatment, which comprises administering to the patient in need of such a treatment or prophylaxis a therapeutically effective amount of a combination comprising at least sigma ligand of formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, and an opioid or opiate.

15 These aspects and preferred embodiments thereof are additionally also defined in the claims.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1: Potentiation of morphine analgesia (0.625 mg/kg) by compound 63 (10,
20 20, 40 and 80 mg/kg) in a mechanical allodynia rat model. n=10, #: p < 0.05; ns: p > 0.05 Dunnett, compound 63 + M vs. Morphine; **: p < 0.01; ***: p > 0.001 t-Student, compound 63 + M vs. compound 63.

Figure 2: Potentiation of morphine analgesia (0.625 mg/kg) by compound 63 (10,
25 20, 40 and 80 mg/kg) in a thermal hyperalgesia rat model. n=10, #: p < 0.05; ns: p > 0.05 Dunnett, compound 63 + M vs. Morphine; **: p < 0.01; ***: p > 0.001 t-Student, compound 63 + M vs. compound 63.

Figure 3: Potentiation of tramadol analgesia (1.25 mg/kg) by compound 63 (5, 10,
30 20, and 40 mg/kg) in a mechanical allodynia rat model. n=10, #: p < 0.05; ns: p > 0.05 Dunnett, compound 63 + T vs. Tramadol; **: p < 0.01; ***: p > 0.001 t-Student, compound 63 + T vs. compound 63.

Figure 4: Potentiation of tramadol analgesia (1.25 mg/kg) by compound 63 (5, 10,
20, and 40 mg/kg) in thermal hyperalgesia rat model. n=10, #: p < 0.05;

ns: $p > 0.05$ Dunnett, compound 63 + T vs. Tramadol; **: $p < 0.01$; ***: $p > 0.001$ t-Student, compound 63 + T vs. compound 63.

- Figure 5: Potentiation of morphine analgesia (0.625 mg/kg) by compound 63 (10, 20, 40 and 80 mg/kg) in a mechanical allodynia rat model. *: $p < 0.05$ (Dunnett); ns (no significant): $p > 0.05$ (Dunnett).
- Figure 6: Potentiation of tramadol analgesia (1.25 mg/kg) by compound 63 (5, 10, 20 and 40 mg/kg) in a mechanical allodynia rat model. *: $p < 0.05$ (Dunnett); ns (no significant): $p > 0.05$ (Dunnett).
- Figure 7: Potentiation of sufentanil analgesia (0.003 mg/kg) by compound 63 (5, 10, 20 and 40 mg/kg) in a mechanical allodynia rat model. *: $p < 0.05$ (Dunnett); ns (no significant): $p > 0.05$ (Dunnett).
- Figure 8: Potentiation of remifentanil analgesia (0.01 mg/kg) by compound 63 (2.5, 5, 10, 20, 40 and 80 mg/kg) in a mechanical allodynia rat model. *: $p < 0.05$ (Dunnett); ns (no significant): $p > 0.05$ (Dunnett).
- Figure 9: Potentiation of fentanyl analgesia (0.01 mg/kg) by compound 63 (10, 20, 40 and 80 mg/kg) in a mechanical allodynia rat model. *: $p < 0.05$ (Dunnett); ns (no significant): $p > 0.05$ (Dunnett).
- Figure 10: Potentiation of tapentadol analgesia (1.25 mg/kg) by compound 63 (5, 10, 20 and 40 mg/kg) in a mechanical allodynia rat model. *: $p < 0.05$ (Dunnett); ns (no significant): $p > 0.05$ (Dunnett).
- Figure 11: Potentiation of oxycodone analgesia (0.039 mg/kg) by compound 63 (2.5, 5, 10, 20 and 40 mg/kg) in a mechanical allodynia rat model. *: $p < 0.05$ (Dunnett); ns (no significant): $p > 0.05$ (Dunnett).
- Figure 12: Potentiation of buprenorphine analgesia (0.0015 mg/kg) by compound 63 (5, 10, 20 and 40 mg/kg) in a mechanical allodynia rat model. *: $p < 0.05$ (Dunnett); ns (no significant): $p > 0.05$ (Dunnett).

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In the context of the present invention, the following terms have the meaning detailed below.

"Alkyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical consisting of carbon and hydrogen atoms, containing no unsaturation, having one to eight carbon atoms, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond, e. g., methyl, ethyl,

n-propyl, i-propyl, n-butyl, t-butyl, n-pentyl, etc. Alkyl radicals may be optionally substituted by one or more substituents such as aryl, halo, hydroxy, alkoxy, carboxy, cyano, carbonyl, acyl, alkoxycarbonyl, amino, nitro, mercapto, alkylthio, etc. If substituted by aryl we have an "alkylaryl" radical, such as benzyl and phenethyl. If substituted by heterocyclyl we have an "heterocyclylalkyl" radical.

"Alkenyl" refers to an alkyl radical having at least 2 C atoms and having one or more unsaturated bonds. In a particular embodiment the alkenyl group has two to eight carbon atoms. In a particular embodiment, the alkenyl group is vinyl, 1-methyl-ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, or butenyl.

"Cycloalkyl" refers to a stable 3-to 10-membered monocyclic or bicyclic radical which is saturated or partially saturated, and which consist solely of carbon and hydrogen atoms, such as cyclohexyl or adamantyl. Unless otherwise stated specifically in the specification, the term "cycloalkyl" is meant to include cycloalkyl radicals which are optionally substituted by one or more substituents such as alkyl, halo, hydroxy, amino, cyano, nitro, alkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, etc.

"Aryl" refers to single and multiple ring radicals, including multiple ring radicals that contain separate and/or fused aryl groups. Typical aryl groups contain from 1 to 3 separated or fused rings and from 6 to about 18 carbon ring atoms, such as phenyl, naphthyl, indenyl, fenanthryl or anthracyl radical. The aryl radical may be optionally substituted by one or more substituents such as hydroxy, mercapto, halo, alkyl, phenyl, alkoxy, haloalkyl, nitro, cyano, dialkylamino, aminoalkyl, acyl, alkoxycarbonyl, etc.

"Heterocyclyl" refers to a stable 3 to 15 membered ring radical which consists of carbon atoms and from one to five heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur, preferably a 4 to 8 membered ring with one or more heteroatoms, more preferably a 5- or 6-membered ring with one or more heteroatoms. It may be aromatic or not aromatic. For the purposes of this invention, the heterocycle may be a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system, which may include fused ring systems; and the nitrogen, carbon or sulfur atoms in the heterocyclyl radical may be optionally oxidised; the nitrogen atom may be optionally quaternized ; and the heterocyclyl radical may be partially or fully saturated or aromatic. Examples of such heterocycles include, but are not limited to, azepines, benzimidazole, benzothiazole, furan, isothiazole, imidazole, indole, piperidine, piperazine, purine, quinoline, thiadiazole, tetrahydrofuran, coumarine, morpholine; pyrrole, pyrazole, oxazole, isoxazole, triazole, imidazole, etc.

"Alkoxy" refers to a radical of the formula $-OR_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, e. g., methoxy, ethoxy, propoxy, etc. Analogously, "aryloxy" refers to a radical of the formula $-OR_c$ where R_c is an aryl radical as defined above, e. g., phenoxy.

"Amino" refers to a radical of the formula $-NH_2$, $-NHR_a$ or $-NR_aR_b$, optionally
5 quaternized. In an embodiment of the invention each of R_a and R_b is independently selected from an alkyl radical as defined above.

"Halo" or "hal" refers to bromo, chloro, iodo or fluoro.

References herein to substituted groups in the compounds of the present invention refer to the specified moiety that may be substituted at one or more available positions
10 by one or more suitable groups, e. g., halogen such as fluoro, chloro, bromo and iodo ; cyano; hydroxyl ; nitro ; azido ; alkanoyl such as a C1-6 alkanoyl group such as acyl and the like; carboxamido; alkyl groups including those groups having 1 to about 12 carbon atoms or from 1 to about 6 carbon atoms and more preferably 1-3 carbon atoms; alkenyl and alkynyl groups including groups having one or more unsaturated
15 linkages and from 2 to about 12 carbon or from 2 to about 6 carbon atoms; alkoxy groups having one or more oxygen linkages and from 1 to about 12 carbon atoms or 1 to about 6 carbon atoms; aryloxy such as phenoxy; alkylthio groups including those moieties having one or more thioether linkages and from 1 to about 12 carbon atoms or from 1 to about 6 carbon atoms; alkylsulfinyl groups including those moieties having
20 one or more sulfinyl linkages and from 1 to about 12 carbon atoms or from 1 to about 6 carbon atoms ; alkylsulfonyl groups including those moieties having one or more sulfonyl linkages and from 1 to about 12 carbon atoms or from 1 to about 6 carbon atoms; aminoalkyl groups such as groups having one or more N atoms and from 1 to about 12 carbon atoms or from 1 to about 6 carbon atoms; carbocyclic aryl having 6 or
25 more carbons, particularly phenyl or naphthyl and aralkyl such as benzyl. Unless otherwise indicated, an optionally substituted group may have a substituent at each substitutable position of the group, and each substitution is independent of the other.

"Opioids" and "opiates" refer to compounds that bind to opioid receptors. Compounds that bind to the opioid receptor within the scope of the present invention include natural
30 opiates, such as morphine, codeine and thebaine; semi-synthetic opiates, derived from the natural opioids, such as hydromorphone, hydrocodone, oxycodone, oxymorphone, desomorphine, diacetylmorphine, nicomorphine, dipropanoylmorphine, benzylmorphine and ethylmorphine; fully synthetic opioids, such as sufentanil, remifentanil, fentanyl,

pethidine, methadone, tapentadol, tramadol and propoxyphene; and endogenous opioid peptides, produced naturally in the body, such as endorphins, enkephalins, dynorphins, and endomorphins and their analogs.

The term “salt” must be understood as any form of an active compound used in accordance with this invention in which said compound is in ionic form or is charged and coupled to a counter-ion (a cation or anion) or is in solution. This definition also includes quaternary ammonium salts and complexes of the active molecule with other molecules and ions, particularly, complexes formed via ionic interactions. The definition includes in particular physiologically acceptable salts; this term must be understood as equivalent to “pharmacologically acceptable salts”.

The term “pharmaceutically acceptable salts” in the context of this invention means any salt that is tolerated physiologically (normally meaning that it is not toxic, particularly, as a result of the counter-ion) when used in an appropriate manner for a treatment, applied or used, particularly, in humans and/or mammals. These physiologically acceptable salts may be formed with cations or bases and, in the context of this invention, are understood to be salts formed by at least one compound used in accordance with the invention – normally an acid (deprotonated) – such as an anion and at least one physiologically tolerated cation, preferably inorganic, particularly when used on humans and/or mammals. Salts with alkali and alkali earth metals are preferred particularly, as well as those formed with ammonium cations (NH_4^+). Preferred salts are those formed with (mono) or (di)sodium, (mono) or (di)potassium, magnesium or calcium. These physiologically acceptable salts may also be formed with anions or acids and, in the context of this invention, are understood as being salts formed by at least one compound used in accordance with the invention – normally protonated, for example in nitrogen – such as a cation and at least one physiologically tolerated anion, particularly when used on humans and/or mammals. This definition specifically includes in the context of this invention a salt formed by a physiologically tolerated acid, i.e. salts of a specific active compound with physiologically tolerated organic or inorganic acids – particularly when used on humans and/or mammals. Examples of this type of salts are those formed with: hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, methanesulfonic acid, formic acid, acetic acid, oxalic acid, succinic acid, malic acid, tartaric acid, mandelic acid, fumaric acid, lactic acid or citric acid.

The term “solvate” in accordance with this invention should be understood as meaning any form of the active compound in accordance with the invention in which said

compound is bonded by a non-covalent bond to another molecule (normally a polar solvent), including especially hydrates and alcoholates, like for example, methanolate. A preferred solvate is the hydrate.

Any compound that is a prodrug of the sigma ligand of formula (I) is also within the scope of the invention. The term "prodrug" is used in its broadest sense and encompasses those derivatives that are converted in vivo to the compounds of the invention. Examples of prodrugs include, but are not limited to, derivatives and metabolites of the compounds of formula I that include biohydrolyzable moieties such as biohydrolyzable amides, biohydrolyzable esters, biohydrolyzable carbamates, biohydrolyzable carbonates, biohydrolyzable ureides, and biohydrolyzable phosphate analogues. Preferably, prodrugs of compounds with carboxyl functional groups are the lower alkyl esters of the carboxylic acid. The carboxylate esters are conveniently formed by esterifying any of the carboxylic acid moieties present on the molecule. Prodrugs can typically be prepared using well-known methods, such as those described by Burger "Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) and "Design and Applications of Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers).

Any compound referred to herein is intended to represent such specific compound as well as certain variations or forms. In particular, compounds referred to herein may have asymmetric centres and therefore exist in different enantiomeric or diastereomeric forms. Thus, any given compound referred to herein is intended to represent any one of a racemate, one or more enantiomeric forms, one or more diastereomeric forms, and mixtures thereof. Likewise, stereoisomerism or geometric isomerism about the double bond is also possible, therefore in some cases the molecule could exist as (E)-isomer or (Z)-isomer (trans and cis isomers). If the molecule contains several double bonds, each double bond will have its own stereoisomerism, that could be the same as, or different to, the stereoisomerism of the other double bonds of the molecule. Furthermore, compounds referred to herein may exist as atropisomers. All the stereoisomers including enantiomers, diastereoisomers, geometric isomers and atropisomers of the compounds referred to herein, and mixtures thereof, are considered within the scope of the present invention.

Furthermore, any compound referred to herein may exist as tautomers. Specifically, the term tautomer refers to one of two or more structural isomers of a compound that exist

in equilibrium and are readily converted from one isomeric form to another. Common tautomeric pairs are amine-imine, amide-imidic acid, keto-enol, lactam-lactim, etc.

Unless otherwise stated, the compounds of the invention are also meant to include isotopically-labelled forms i.e. compounds which differ only in the presence of one or
5 more isotopically-enriched atoms. For example, compounds having the present structures except for the replacement of at least one hydrogen atom by a deuterium or tritium, or the replacement of at least one carbon by ^{13}C - or ^{14}C -enriched carbon, or the replacement of at least one nitrogen by ^{15}N -enriched nitrogen are within the scope of this invention.

10 The sigma ligands of formula (I) or their salts or solvates are preferably in pharmaceutically acceptable or substantially pure form. By pharmaceutically acceptable form is meant, inter alia, having a pharmaceutically acceptable level of purity excluding normal pharmaceutical additives such as diluents and carriers, and including no material considered toxic at normal dosage levels. Purity levels for the
15 drug substance are preferably above 50%, more preferably above 70%, most preferably above 90%. In a preferred embodiment it is above 95% of the compound of formula (I), or of its salts, solvates or prodrugs.

As used herein, the terms "treat", "treating" and "treatment" include the eradication, removal, reversion, alleviation, modification, or control of pain induced by a surgical
20 operation, after the pain onset.

As used herein, the terms "prevention", "preventing", "preventive" "prevent" and "prophylaxis" refer to the capacity of a therapeutic to avoid, minimize or difficult the onset or development of a disease or condition before its onset, in this case pain induced by a surgical operation.

25 Therefore, by "treating" or "treatment" and/or "preventing" or "prevention", as a whole, is meant at least a suppression or an amelioration of the symptoms associated with the condition afflicting the subject, where suppression and amelioration are used in a broad sense to refer to at least a reduction in the magnitude of a parameter, e.g., symptom associated with the condition being treated, such as pain. As such, the method of the
30 present invention also includes situations where the condition is completely inhibited, e.g., prevented from happening, or stopped, e.g., terminated, such that the subject no longer experiences the condition. As such, the present method includes both preventing and managing pain induced by a surgical operation, particularly, peripheral

neuropathic pain, allodynia, causalgia, hyperalgesia, hyperesthesia, hyperpathia, neuralgia, neuritis or neuropathy.

As used herein, the term “potentiating the analgesic effect of an opioid or opiate” refer to the increase in the affectivity of the analgesic effect of said opioids or opiates produced by sigma ligands of formula (I). In an embodiment of the invention said potentiating effect induces an increase in the analgesic effect of opioids by a factor of 1.2, 1.5, 2, 3, 4 or more, even in some case by a factor of 14 or 15, when compared, with the opioids or opiates, or with the sigma ligand of formula (I) when administered in isolation. The measurement can be done following any known method in the art. In an embodiment of the invention, the sigma ligand of formula (I) potentiates the analgesic effect of an opioid or opiate by a factor of at least 1.2 when measured in a mechanical allodynia rat model or in a in a thermal hyperalgesia rat model. In a further embodiment, said factor is of at least 1.5, 2, 3, 4 or more, even in some case by a factor of 14 or 15.

As used herein, the term “decreasing the dependency induced by an opioid or opiate” refer to the amelioration, decrease or reduction of the dependency of the patient from said opioids or opiates produced by sigma ligands of formula (I). In an embodiment of the invention said decreasing effect induces a reduction in the dependency from opioids by a factor of 1.2, 1.5, 2, 3, 4 or more, even in some case by a factor of 14 or 15, when compared, with the opioids or opiates when administered in isolation. The measurement can be done following any known method in the art. In an embodiment of the invention, the sigma ligand of formula (I) reduces the dependency of the patient from said opioid or opiate by a factor of at least 1.2 when measured with the place conditioning paradigm model. In a further embodiment, said factor is of at least 1.5, 2, 3, 4 or more, even in some case by a factor of 14 or 15.

In a preferred embodiment, R_1 in the compounds of formula (I) is selected from H, -COR₈, and substituted or unsubstituted alkyl. More preferably, R_1 is selected from H, methyl and acetyl. A more preferred embodiment is when R_1 is H.

In another preferred embodiment, R_2 in the compounds of formula (I) represents H or alkyl, more preferably methyl.

In yet another preferred embodiment of the invention, R_3 and R_4 in the compounds of formula (I) are situated in the meta and para positions of the phenyl group, and

preferably, they are selected independently from halogen and substituted or unsubstituted alkyl.

In an especially preferred embodiment of the invention, in the compounds of formula (I) both R₃ and R₄ together with the phenyl group form an optionally substituted fused ring system (for example, a substituted or unsubstituted aryl group or a substituted or unsubstituted, aromatic or non-aromatic heterocyclyl group may be fused), more preferably, a naphthyl ring system.

Also in the compounds of formula (I), embodiments where n is selected from 2, 3, 4 are preferred in the context of the present invention, more preferably n is 2.

Finally, in another embodiment it is preferred in the compounds of formula (I) that R₅ and R₆ are, each independently, C₁₋₆alkyl, or together with the nitrogen atom to which they are attached form a substituted or unsubstituted heterocyclyl group a, in particular a group chosen among morpholinyl, piperidinyl, and pyrrolidinyl group. More preferably, R₅ and R₆ together form a morpholine-4-yl group.

In preferred variants of the invention, the sigma ligand of formula (I) is selected from:

[1] 4-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} morpholine,

[2] 2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-diethylethanamine,

[3] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,

[4] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,

[5] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine,

[6] 1-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-1H-imidazole,

[7] 3-{1-[2-(1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy)ethyl]piperidin-4-yl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridine,

[8] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-4-

methylpiperazine,

[9] Ethyl 4-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} piperazine carboxylate,

[10] 1-(4-(2-(1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy)ethyl)piperazin-1-yl)ethanone,

[11] 4-{2-[1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,

- [12] 1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
[13] 1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
[14] 1-[2-(1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy)ethyl]piperidine,
[15] 1-{2-[1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-1H-imidazole,
5 [16] 4-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} morpholine,
[17] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
[18] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
[19] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine,
[20] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-1H-imidazole,
10 [21] 2-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline,
[22] 4-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl} morpholine,
[23] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-3-[4-(pyrrolidin-1-yl)butoxy]-1H-pyrazole,
[24] 1-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}piperidine,
15 [25] 1-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-4-
methylpiperazine,
[26] 1-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-1H-imidazole,
[27] 4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-diethylbutan-1-
amine,
20 [28] 1-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-4-
phenylpiperidine,
[29] 1-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-6,7-dihydro-1H-
indol-4(5H)-one,
[30] 2-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-1,2,3,4-
25 tetrahydroisoquinoline,
[31] 4-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} morpholine,
[32] 2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-
diethylethanamine,

- [33] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-isopropyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
[34] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-isopropyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
[35] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} piperidine,
[36] 2-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-1,2,3,4-
5 tetrahydroisoquinoline,
[37] 4-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,
[38] 2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy] N,N-diethylethanamine,
[39] 1-(3,4-dichlorophenyl)-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
[40] 1-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine,
10 [41] 1-(3,4-dichlorophenyl)-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
[42] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperazine,
[43] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}pyrrolidin-3-
amine,
[44] 4-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} morpholine,
15 [46] 2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-
diethylethanamine,
[47] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
[48] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
[49] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} piperidine,
20 [50] 4-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}morpholine,
[51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-2,6-
dimethylmorpholine,
[52] 1-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}piperidine,
[53] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-3-[4-(pyrrolidin-1-yl)butoxy]-1H-pyrazole,
25 [55] 4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-diethylbutan-1-amine,
[56] N-benzyl-4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-N-methylbutan-1-amine,
[57] 4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-N-(2-methoxyethyl)-N-
methylbutan-1-amine,

[58] 4-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}thiomorpholine,

[59] 1-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-3-(2-morpholinoethoxy)-1H-pyrazol-4-yl]ethanone,

[60] 1-{1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazol-4-yl}ethanone,

[61] 1-{1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-3-[2-(piperidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazol-4-yl}ethanone,

[62] 1-{1-(3,4-dichlorophenyl)-3-[2-(diethylamino)ethoxy]-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl}ethanone,

[63] 4-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,

[64] N,N-Diethyl-2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy] ethanamine,

[65] 1-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine,

[66] 5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole and its pharmaceutically acceptable salts, solvates or prodrug thereof is performed.

In a preferred variant of the invention, the sigma ligand of formula (I) is 4-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} morpholine or a salt thereof.

Preferably, the compound of formula I used is 4-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine hydrochloride.

These particular compounds are designated in the examples of the present invention as compounds 63 (and a salt thereof).

A preferred embodiment of the present invention comprises the use of a combination of 4-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} morpholine hydrochloride and an opioid or opiate selected from the group consisting of morphine, tramadol, sufentanil, remifentanil, fentanyl, tapentadol, oxycodone, and buprenorphine. In a preferred embodiment of the present invention, the opiate utilized is morphine or its analogs. In another preferred embodiment of the present invention, the opioid utilized is tramadol or its analogs. In another preferred embodiment of the present invention, the opioid utilized is sufentanil or its analogs. In another preferred embodiment of the present invention, the opioid utilized is remifentanil or its analogs. In another preferred embodiment of the present invention, the opioid utilized is fentanyl or its analogs. In another preferred

embodiment of the present invention, the opioid utilized is tapentadol or its analogs. In another preferred embodiment of the present invention, the opioid utilized is oxycodone or its analogs. In another preferred embodiment of the present invention, the opioid utilized is buprenorphine or its analogs.

- 5 Analogues of these opioids or opiates are known to the skilled person and refer in general to any compound structurally derived from them including their pharmaceutically acceptable salts, isomers, prodrugs or solvates. Thus, a "morphine analog" may be any compound structurally derived from morphine as, for instance, those disclosed in EP0975648. Particular analogues of morphine include
10 hydromorphone, dihydromorphone, oxymorphone, desomorphine, diacetylmorphine, nicomorphine, dipropanoylmorphine, benzylmorphine and ethylmorphine.

The compounds of formula (I) and their salts or solvates can be prepared as disclosed in the previous application WO2006/021462.

- The present invention refers also to the use of pharmaceutical compositions comprising
15 the sigma ligands of formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, and opioids or opiates combined jointly or separately with at least a pharmaceutically acceptable carrier, additive, adjuvant or vehicle.

- The auxiliary materials or additives can be selected among carriers, excipients, support
20 materials, lubricants, fillers, solvents, diluents, colorants, flavor conditioners such as sugars, antioxidants and/or agglutinants. In the case of suppositories, this may imply waxes or fatty acid esters or preservatives, emulsifiers and/or carriers for parenteral application. The selection of these auxiliary materials and/or additives and the amounts to be used will depend on the form of application of the pharmaceutical composition.

- 25 The pharmaceutical composition used according to the present invention can be adapted to any form of administration, be it orally or parenterally, for example pulmonarily, nasally, rectally and/or intravenously. Therefore, the formulation according to the present invention may be adapted for topical or systemic application, particularly for dermal, subcutaneous, intramuscular, intra-articular, intraperitoneal, pulmonary,
30 buccal, sublingual, nasal, percutaneous, vaginal, oral or parenteral application. The preferred form of rectal application is by means of suppositories.

Suitable preparations for oral applications are tablets, pills, chewing gums, capsules, granules, drops or syrups. Suitable preparations for parenteral applications are solutions, suspensions, reconstitutable dry preparations or sprays.

5 The combination of the invention may be formulated as deposits in dissolved form or in patches, for percutaneous application. Skin applications include ointments, gels, creams, lotions, suspensions or emulsions.

Having described the present invention in general terms, it will be more easily understood by reference to the following examples which are presented as an illustration and are not intended to limit the present invention.

10 The combination of the invention may be formulated for its simultaneous, separate or sequential administration, with at least a pharmaceutically acceptable carrier, additive, adjuvant or vehicle. This has the implication that the combination of the sigma ligand of formula (I) and the opioid or opiate may be administered:

15 a) As a combination that is being part of the same medicament formulation, both being then administered always simultaneously.

b) As a combination of two units, each with one of them giving rise to the possibility of simultaneous, sequential or separate administration. In a particular embodiment, the sigma ligand of formula (I) is independently administered from the opioid or opiate (i.e. in two units) but at the same time. In another particular embodiment, the sigma ligand
20 of formula (I) is administered first, and then the opioid or opiate is separately or sequentially administered. In yet another particular embodiment, the opioid or opiate is administered first, and then the sigma ligand of formula (I) is administered, separately or sequentially, as defined.

In a particular embodiment of the present invention, the pain developed as a
25 consequence of surgery is peripheral neuropathic pain, allodynia, causalgia, hyperalgesia, hyperesthesia, hyperpathia, neuralgia, neuritis or neuropathy. More preferably, the pain is hyperalgesia or mechanical allodynia.

“Neuropathic pain” is defined by the IASP as “pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the nervous system” (IASP, Classification of chronic pain, 2nd
30 Edition, IASP Press (2002), 210). For the purpose of this invention this term is to be treated as synonymous to “Neurogenic Pain” which is defined by the IASP as “pain initiated or caused by a primary lesion, dysfunction or transitory perturbation in the

peripheral or central nervous system". Neuropathic pain according to this invention is restricted to the neuropathic pain resulting from a surgery.

According to the IASP "peripheral neuropathic pain" is defined as "a pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the peripheral nervous system" and
 5 "peripheral neurogenic pain" is defined as "a pain initiated or caused by a primary lesion, dysfunction or transitory perturbation in the peripheral nervous system" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 213).

According to the IASP "allodynia" is defined as "a pain due to a stimulus which does not normally provoke pain" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP
 10 Press (2002), 210).

According to the IASP "causalgia" is defined as "a syndrome of sustained burning pain, allodynia and hyperpathia after a traumatic nerve lesion, often combined with vasomotor and sudomotor dysfunction and later trophic changes" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210).

15 According to the IASP "hyperalgesia" is defined as "an increased response to a stimulus which is normally painful" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 211).

According to the IASP "hyperesthesia" is defined as "increased sensitivity to stimulation, excluding the senses" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition,
 20 IASP Press (2002), 211).

According to the IASP "hyperpathia" is defined as "a painful syndrome characterized by an abnormally painful reaction to a stimulus, especially a repetitive stimulus, as well as an increased threshold" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212).

25 The IASP draws the following difference between "allodynia", "hyperalgesia" and "hyperpathia" (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212):

Allodynia	Lowered threshold	Stimulus and response mode differ
Hyperalgesia	Increased response	Stimulus and response rate are the same

Hyperpathia	Raised threshold Increased response	Stimulus and response rate may be the same or different
-------------	--	---

According to the IASP “neuralgia” is defined as “pain in the distribution of a nerve or nerves” (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212).

According to the IASP “neuritis” is defined as “inflammation of a nerve or nerves” (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212).

- 5 According to the IASP “neuropathy/neuritis” is defined as “a disturbance of function or pathological change in a nerve: in one nerve mononeuropathy, in several nerves mononeuropathy multiplex, if diffuse and bilateral, polyneuropathy” (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212).
 - 10 In some embodiments, the post-surgical pain includes one or more of: thermally induced pain, mechanically induced pain, or resting pain. For instance, post-surgical pain can include mechanically induced pain and/or resting pain. In some cases, the post-surgical pain includes resting pain.
- In certain embodiments, allodynia is suppressed, ameliorated and/or prevented, and in
- 15 some embodiments, hyperalgesia is suppressed, ameliorated and/or prevented. In some instances, the pain is chronic pain. In other cases, the pain is at, proximal and/or near to one or more site(s) of external trauma, wound or incision. In certain embodiments, the combination of the sigma ligand of formula (I) and the opioid or opiate can be administered prior to an activity likely to result in external trauma, wound
 - 20 or incision, such as surgery. For example, the combination of the sigma ligand of formula (I) and the opioid or opiate can be administered 30 minutes, 1 hour, 2 hours, 5 hours, 10 hours, 15 hours, 24 hours or even more, such as 1 day, several days, or even a week, two weeks, three weeks, or more prior to the activity likely to result in external trauma, wound or incision, such as prior to surgery. In other embodiments, the
 - 25 combination of the sigma ligand of formula (I) and the opioid or opiate can be administered during and/or after surgery or activity that resulted in external trauma, wound or incision. In some instances, the combination of the sigma ligand of formula (I) and the opioid or opiate is administered 1 hour, 2 hours, 3 hours, 4 hours, 6 hours, 8

hours, 12 hours, 24 hours, 30 hours, 36 hours, or more, after surgery, or activity that resulted in external trauma, wound or incision.

In one embodiment of the invention it is preferred that the sigma ligand of formula (I) is used in therapeutically effective amounts. The physician will determine the dosage of the present therapeutic agents which will be most suitable and it will vary with the form of administration and the particular compound chosen, and furthermore, it will vary with the patient under treatment, the age and weight of the patient, the type of pain being treated, its severity. He will generally wish to initiate treatment with small dosages substantially less than the optimum dose of the compound and increase the dosage by small increments until the optimum effect under the circumstances is reached. When the composition is administered orally, larger quantities of the active agent will be required to produce the same effect as a smaller quantity given parenterally. The compounds are useful in the same manner as comparable therapeutic agents and the dosage level is of the same order of magnitude as is generally employed with these other therapeutic agents.

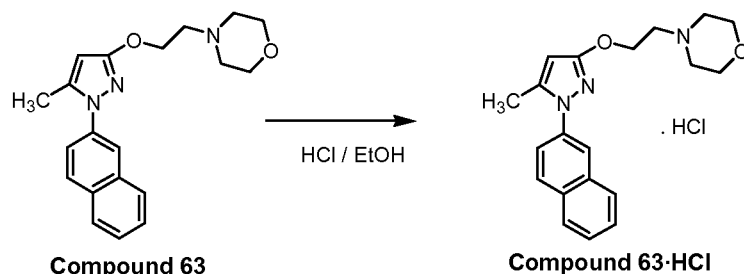
According to the present invention the dosage of the opioid or opiate can be reduced when combined with a sigma ligand of formula (I), and therefore attaining the same analgesic effect with a reduced dosage, and thus attenuating dependency. The sigma ligands of formula (I) may induce an increase in the analgesic effect of opioids of a factor of 1.2, 1.5, 2, 3, 4 or more, even in some case by a factor of 14 or 15. For example, in the case of the mechanical allodynia test with morphine, the increase observed with 10mg of compound 63 was from 2.7% to 29.1% (see figure 1). Other dosages in the same test have reached increases from 14.7% to 56.3, 44.0% to 83.0% or 41.0% to 93.8%.

For example, the dosage regime that must be administered to the patient will depend on the patient's weight, the type of application, the condition and severity of the disease. A preferred dosage regime comprises an administration of a compound of formula I within a range of 0.5 to 100 mg/kg and of the opioid or opiate from 0.15 to 15 mg/kg. The administration may be performed once or in several occasions.

The following examples are merely illustrative of certain embodiments of the invention and cannot be considered as restricting it in any way.

Examples

Example 1. Synthesis of 4-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine (compound 63) and its hydrochloride salt



- 5 Compound 63 can be prepared as disclosed in the previous application WO2006/021462. Its hydrochloride can be obtained according the following procedure:

Compound 63 (6.39 g) was dissolved in ethanol saturated with HCl, the mixture was stirred then for some minutes and evaporated to dryness. The residue was crystallized from isopropanol. The mother liquors from the first crystallization afforded a second
 10 crystallization by concentrating. Both crystallizations taken together yielded 5.24 g (63 %) of the corresponding hydrochloride salt (m.p. = 197-199°C.)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 10,85 (bs, 1H), 7,95 (m, 4H), 7,7 (dd, J=2,2, 8,8 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 5,9 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,55-3,4 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

- 15 HPLC purity: 99.8%

Example 2. Assessment of analgesic activity against post-operative pain in rats: Enhanced synergistic effect of compound 63, opioids and opiate in the treatment of post-operative pain

20

- a) General protocol for the assessment of analgesia in the treatment post-operative pain

The induction of anaesthesia in rats was performed with 3% isofluran for veterinary use, employing an Ohmeda vaporizer and an anaesthesia chamber. Anaesthesia was
 25 kept during the surgical operation by a tube which directs the isofluran vapours to the animal's snout. Once the rats were anaesthetised, they were laid down in a prone position and their right hindpaws were cleaned out with alcohol.

Then, a skin incision in the hindpaw of about 10 mm was made by means of a scalpel, starting about 5 mm from the heel and extending toward the toes. Fascia was located

and by means of curve scissors muscle was elevated and a longitudinal incision of about 5 mm was made, thus the muscle origin and insertion remained intact. Therefore, both superficial (skin) and deep (muscle) tissues and nerves were injured. The skin of the paw was stitched with a suturing stitch with breaded silk (3.0) and the
5 wound was cleaned out with povidone.

The assessment was performed always 4 hours after the surgery (plantar incision), 30 or 60 minutes after the administration of said product. Two types of analysis were carried out:

10 - Mechanical allodynia was tested using von Frey filaments: Animals were placed in methacrylate cylinders on an elevated surface, with metallic mesh floor perforated in order to apply the filaments. After an acclimation period of about 30 minutes within the cylinders, both hindpaws were stimulated (the injured and the non-injured paw, serving the latter as control), starting with the lowest force filament (0.4 g) and reaching a 15 g filament. The animal's
15 response to pain was manifested by the withdrawal of the paw as a consequence of the painful stimulus caused by a filament. The pressure (force in grams) threshold eliciting the withdrawal of the paw was recorded.

- The thermal hyperalgesia was tested using a Ugo Basile plantar test: Animals were placed in the methacrylate cages of said apparatus, having a crystal floor.
20 The acclimation period within the cages was about 10 minutes. The thermal stimulus came from a lamp moving below the crystal floor and which was applied to both paws, with a minimum interval of 1 minute between both stimulations in order to avoid learning behaviours. The rat was able to withdraw the paw freely when it feels the pain produced by the heat coming from the
25 lamp; then it is switched off and the latency time to the withdrawal response is recorded in seconds. In order to avoid hurting the animal's paw, the lamp was automatically switched off after 32 seconds.

b) Opiate: Morphine

30 The efficacy of morphine and compound 63 in rats was evaluated separately as follows: 1) morphine was administered at a constant dose of 0.625 mg/kg and 2) compound 63 was administered at different doses (10, 20, 40 and 80 mg/kg). Both administrations were performed 3.5 hours after surgery.

Subsequently, the efficacy of the combined use of morphine and compound 63 was assayed at different doses of compound 63 (10, 20, 40 and 80 mg/kg), while the morphine dose remained constant (0.625 mg/kg). The administrations were performed simultaneously 3.5 hours after surgery.

- 5 The treated subjects were tested according to the mechanical allodynia and thermal hyperalgesia protocols above. Compound 63 enhances morphine analgesia in the treatment of post-operative pain under both protocols. See Figures 1, 2 and 5.

c) Opioid: Tramadol

- 10 The efficacy of tramadol and compound 63 in rats was evaluated separately as follows: 1) tramadol was administered at a constant dose of 1.25 mg/kg and 2) compound 63 was administered at different doses (10, 20, 40, and 80 mg/kg). Both administrations were performed 3.5 hours after surgery.

Subsequently, the efficacy of the combined use of tramadol and compound 63 was
15 assayed at different doses of compound 63 (5, 10, 20, and 40 mg/kg), while the tramadol dose remained constant (1.25 mg/kg). The administrations were performed simultaneously 3.5 hours after surgery.

The treated subjects were tested according to the mechanical allodynia and thermal hyperalgesia protocols above. Compound 63 enhances tramadol analgesia in the
20 treatment of post-operative pain under both protocols. See Figures 3, 4, and 6.

d) Opioid: Sufentanil

- The efficacy of sufentanil and compound 63 in rats was evaluated separately as follows: 1) sufentanil was administered at a constant dose of 0.003 mg/kg and 2)
25 compound 63 was administered at different doses (10, 20, 40 and 80 mg/kg). Both administrations were performed 3.5 hours after surgery.

Subsequently, the efficacy of the combined use of sufentanil and compound 63 was assayed at different doses of compound 63 (5, 10, 20 and 40 mg/kg), while the sufentanil dose remained constant (0.003 mg/kg). The administrations were performed
30 simultaneously 3.5 hours after surgery.

The treated subjects were tested according to the mechanical allodynia protocol above. Compound 63 enhances sufentanil analgesia in the treatment of post-operative pain under said protocol. See Figure 7.

e) Opioid: Remifentanil

The efficacy of remifentanil and compound 63 in rats was evaluated separately as follows: 1) remifentanil was administered at a constant dose of 0.01 mg/kg and 2) compound 63 was administered at different doses (10, 20, 40 and 80 mg/kg). Both
5 administrations were performed 3.5 hours after surgery.

Subsequently, the efficacy of the combined use of remifentanil and compound 63 was assayed at different doses of compound 63 (2.5, 5, 10, 20, 40 and 80 mg/kg), while the remifentanil dose remained constant (0.01 mg/kg). The administrations were performed simultaneously 3.5 hours after surgery.

- 10 The treated subjects were tested according to the mechanical allodynia protocol above. Compound 63 enhances remifentanil analgesia in the treatment of post-operative pain under said protocol. See Figure 8.

f) Opioid: Fentanyl

- 15 The efficacy of fentanyl and compound 63 in rats was evaluated separately as follows: 1) fentanyl was administered at a constant dose of 0.01 mg/kg and 2) compound 63 was administered at different doses (10, 20, 40 and 80 mg/kg). Both administrations were performed 3.5 hours after surgery.

- Subsequently, the efficacy of the combined use of fentanyl and compound 63 was
20 assayed at different doses of compound 63 (10, 20, 40 and 80 mg/kg), while the fentanyl dose remained constant (0.01 mg/kg). The administrations were performed simultaneously 3.5 hours after surgery.

- The treated subjects were tested according to the mechanical allodynia protocol above. Compound 63 enhances fentanyl analgesia in the treatment of post-operative pain
25 under said protocol. See Figure 9.

g) Opioid: Tapentadol

- The efficacy of tapentadol and compound 63 in rats was evaluated separately as follows: 1) tapentadol was administered at a constant dose of 1.25 mg/kg and 2)
30 compound 63 was administered at different doses (10, 20, 40 and 80 mg/kg). Both administrations were performed 3.5 hours after surgery.

Subsequently, the efficacy of the combined use of tapentadol and compound 63 was assayed at different doses of compound 63 (5, 10, 20 and 40 mg/kg), while the

tapentadol dose remained constant (1.25 mg/kg). The administrations were performed simultaneously 3.5 hours after surgery.

The treated subjects were tested according to the mechanical allodynia protocol above. Compound 63 enhances tapentadol analgesia in the treatment of post-operative pain under said protocol. See Figure 10.

h) Opioid: Oxycodone

The efficacy of oxycodone and compound 63 in rats was evaluated separately as follows: 1) oxycodone was administered at a constant dose of 0.039 mg/kg and 2) compound 63 was administered at different doses (10, 20, 40 and 80 mg/kg). Both administrations were performed 3.5 hours after surgery.

Subsequently, the efficacy of the combined use of oxycodone and compound 63 was assayed at different doses of compound 63 (2.5, 5, 10, 20 and 40 mg/kg), while the oxycodone dose remained constant (0.039 mg/kg). The administrations were performed simultaneously 3.5 hours after surgery.

The treated subjects were tested according to the mechanical allodynia protocol above. Compound 63 enhances oxycodone analgesia in the treatment of post-operative pain under said protocol. See Figure 11.

i) Opioid: Buprenorphine

The efficacy of buprenorphine and compound 63 in rats was evaluated separately as follows: 1) buprenorphine was administered at a constant dose of 0.0015 mg/kg and 2) compound 63 was administered at different doses (10, 20, 40 and 80 mg/kg). Both administrations were performed 3.5 hours after surgery.

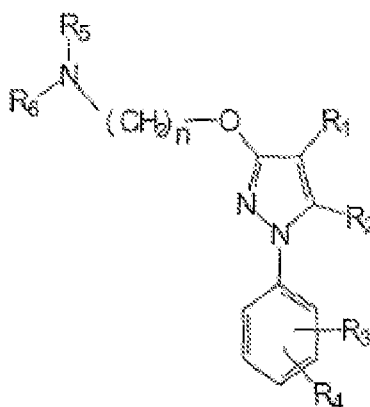
Subsequently, the efficacy of the combined use of buprenorphine and compound 63 was assayed at different doses of compound 63 (5, 10, 20 and 40 mg/kg), while the buprenorphine dose remained constant (0.0015 mg/kg). The administrations were performed simultaneously 3.5 hours after surgery.

The treated subjects were tested according to the mechanical allodynia protocol above.

Compound 63 enhances buprenorphine analgesia in the treatment of post-operative pain under said protocol. See Figure 12.

CLAIMS

1. A combination for simultaneous, separate or sequential administration comprising at least one sigma ligand of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, and at least one opioid or opiate, for use in the prevention and/or treatment of pain developed as a consequence of surgery



(I)

wherein,

R₁ is selected from the group formed by hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted, aromatic or non-aromatic heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, or halogen;

R₂ is selected from the group formed by hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted, aromatic or non-aromatic heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, or halogen;

R₃ and **R₄** are independently selected from the group formed by hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted, aromatic or non-aromatic heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, or halogen, or together they form an optionally substituted fused ring system;

R₅ and **R₆** are independently selected from the group formed by hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted, aromatic or non-aromatic heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, or halogen;

or together form, with the nitrogen atom to which they are attached, a substituted or unsubstituted, aromatic or non-aromatic heterocyclyl group;

n is selected from 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8;

t is 1, 2 or 3;

R₈ and **R₉** are each independently selected from hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted, aromatic or non-aromatic heterocyclyl, substituted or unsubstituted alkoxy, substituted or unsubstituted aryloxy, or halogen.

2. A combination according to claim 1 wherein **R₁** is selected from H, -COR₈, or substituted or unsubstituted alkyl.
3. A combination according to claim 1 or 2 wherein **R₂** is H or alkyl.
4. A combination according to any of the preceding claims wherein **R₃** and **R₄** are situated in the meta and para positions of the phenyl group.

5. A combination according to any of the preceding claims wherein R_3 and R_4 are independently selected from halogen, or substituted or unsubstituted alkyl.
6. A combination according to any of claims 1-3 where R_3 and R_4 together form a fused naphthyl ring system.
7. A combination according to any of the preceding claims wherein n is selected from 2, 3, 4.
8. A combination according to any of the preceding claims wherein R_5 and R_6 together form a morpholine-4-yl group.
9. A combination according to claim 1 wherein compound of formula I is selected from:
 - [1] 4-{2-(1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy)ethyl} morpholine,
 - [2] 2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-diethylethanamine,
 - [3] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
 - [4] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
 - [5] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine,
 - [6] 1-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-1H-imidazole,
 - [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy)ethyl]piperidin-4-yl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridine,
 - [8] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-4-methylpiperazine,
 - [9] Ethyl 4-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} piperazine carboxylate,
 - [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy)ethyl)piperazin-1-yl)ethanone,
 - [11] 4-{2-[1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,
 - [12] 1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
 - [13] 1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,

- [14] 1-[2-(1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy)ethyl]piperidine,
- [15] 1-[2-[1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl]-1H-imidazole,
- [16] 4-[2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl] morpholine,
- [17] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
- [18] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
- [19] 1-[2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl]piperidine,
- [20] 1-[2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl]-1H-imidazole,
- [21] 2-[2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline,
- [22] 4-[4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl] morpholine,
- [23] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-3-[4-(pyrrolidin-1-yl)butoxy]-1H-pyrazole,
- [24] 1-[4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl]piperidine,
- [25] 1-[4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl]-4-methylpiperazine,
- [26] 1-[4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl]-1H-imidazole,
- [27] 4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-diethylbutan-1-amine,
- [28] 1-[4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl]-4-phenylpiperidine,
- [29] 1-[4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl]-6,7-dihydro-1H-indol-4(5H)-one,
- [30] 2-[4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline,
- [31] 4-[2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl] morpholine,

- [32] 2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-diethylethanamine,
- [33] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-isopropyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
- [34] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-isopropyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
- [35] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} piperidine,
- [36] 2-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline,
- [37] 4-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,
- [38] 2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy] N,N-diethylethanamine,
- [39] 1-(3,4-dichlorophenyl)-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
- [40] 1-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine,
- [41] 1-(3,4-dichlorophenyl)-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
- [42] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperazine,
- [43] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}pyrrolidin-3-amine,
- [44] 4-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} morpholine,
- [46] 2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-diethylethanamine,
- [47] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
- [48] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
- [49] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} piperidine,
- [50] 4-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}morpholine,
- [51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-2,6-dimethylmorpholine,
- [52] 1-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}piperidine,

- [53] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-3-[4-(pyrrolidin-1-yl)butoxy]-1H-pyrazole,
- [55] 4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-diethylbutan-1-amine,
- [56] N-benzyl-4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-N-methylbutan-1-amine,
- [57] 4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-N-(2-methoxyethyl)-N-methylbutan-1-amine,
- [58] 4-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}thiomorpholine,
- [59] 1-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-3-(2-morpholinoethoxy)-1H-pyrazol-4-yl]ethanone,
- [60] 1-{1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazol-4-yl}ethanone,
- [61] 1-{1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-3-[2-(piperidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazol-4-yl}ethanone,
- [62] 1-{1-(3,4-dichlorophenyl)-3-[2-(diethylamino)ethoxy]-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl}ethanone,
- [63] 4-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,
- [64] N,N-Diethyl-2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy] ethanamine,
- [65] 1-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine,
- [66] 5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole
- or its pharmaceutically acceptable salts, solvates or a prodrug thereof.

10. A combination according to any of the preceding claims comprising an opioid or opiate selected from the group consisting of morphine, tramadol, sufentanil, remifentanil, fentanyl, tapentadol, oxycodone, and buprenorphine or an analogue thereof.

11. A combination according to any of the preceding claims wherein the combination comprises 4-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine hydrochloride.

12. A combination according to claim 1 wherein the combination comprises 4-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine hydrochloride and an opioid or opiate selected from the group consisting of morphine, tramadol, sufentanil, remifentanil, fentanyl, tapentadol, oxycodone, and buprenorphine.

13. A sigma ligand of formula (I) as defined in any of claims 1-9, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, for use in potentiating the analgesic effect of an opioid or opiate and/or for decreasing the dependency induced thereby when said opioid or opiate is used in the prevention and/or treatment of pain developed as a consequence of surgery.

14. A sigma ligand of formula (I) as defined in any of claims 1-9, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, for use in potentiating the analgesic effect of an opioid or opiate when said opioid or opiate is used in the prevention and/or treatment of pain developed as a consequence of surgery.

15. A sigma ligand of formula (I) as defined in any of claims 1-9, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, for use in decreasing the dependency induced by an opioid or opiate when said opioid or opiate is used to the prevention and/or treatment of pain developed as a consequence of surgery.

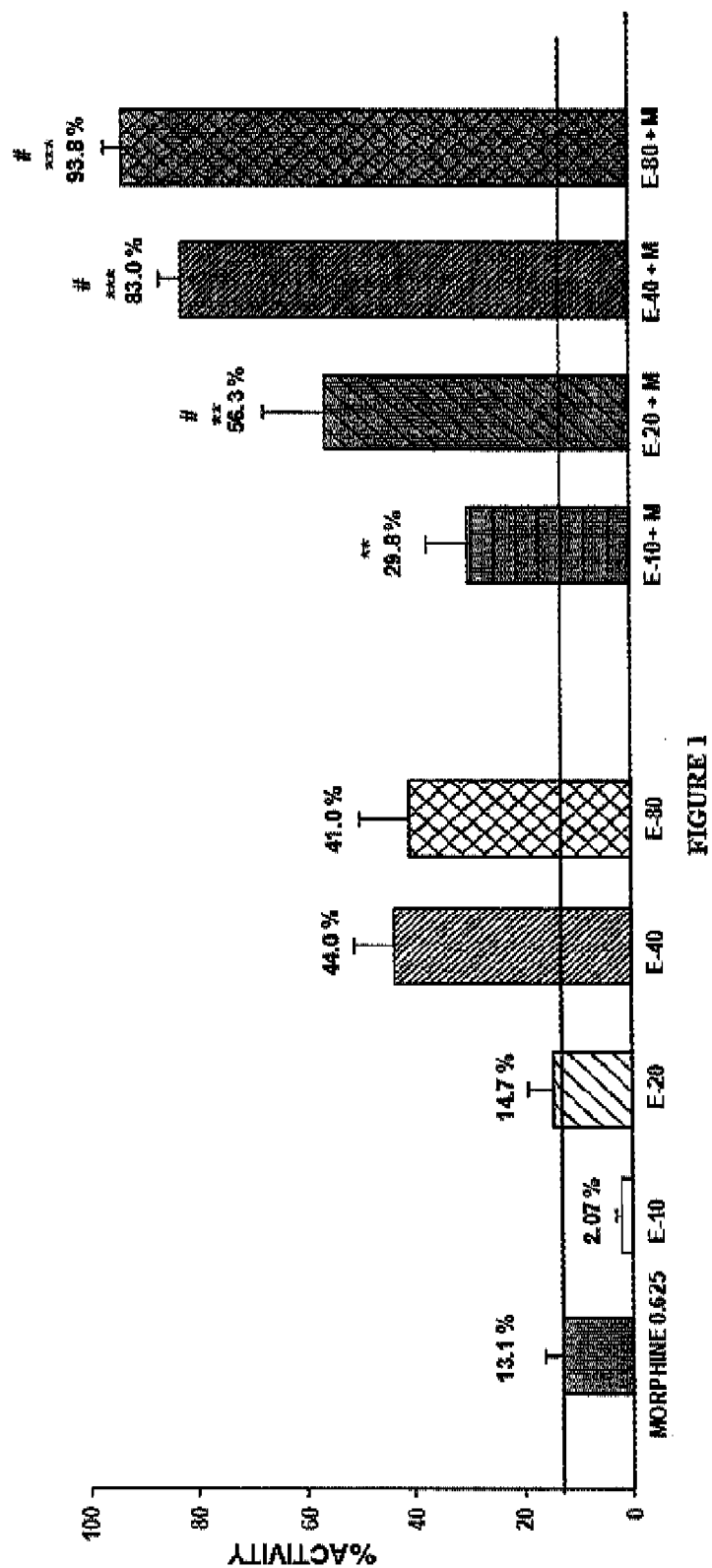


FIGURE 1

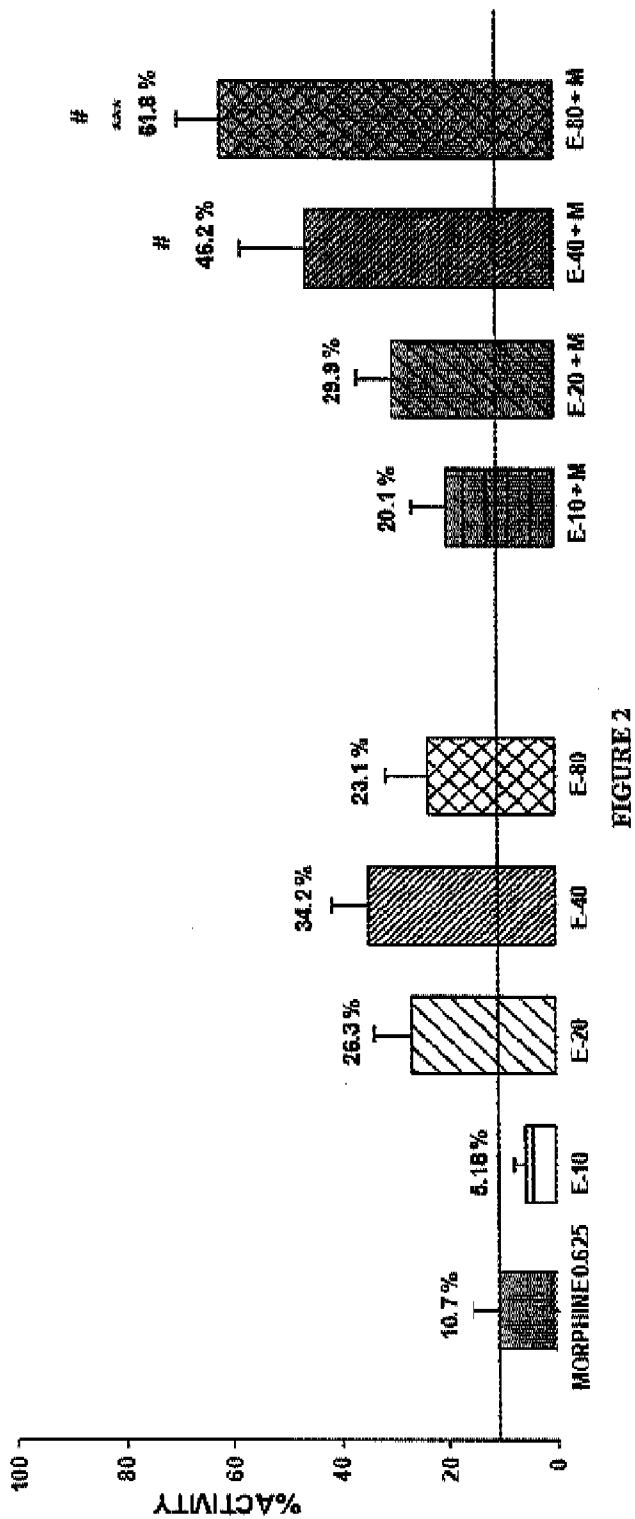


FIGURE 2

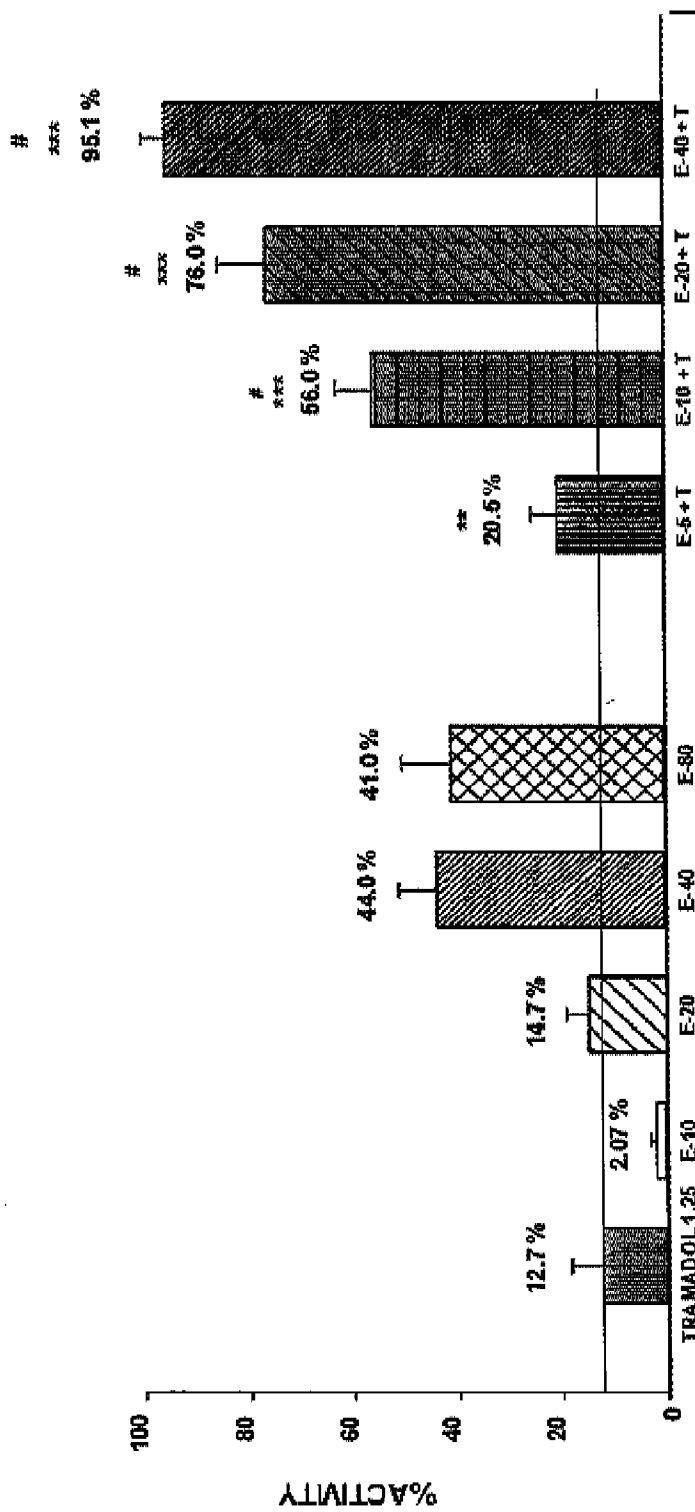
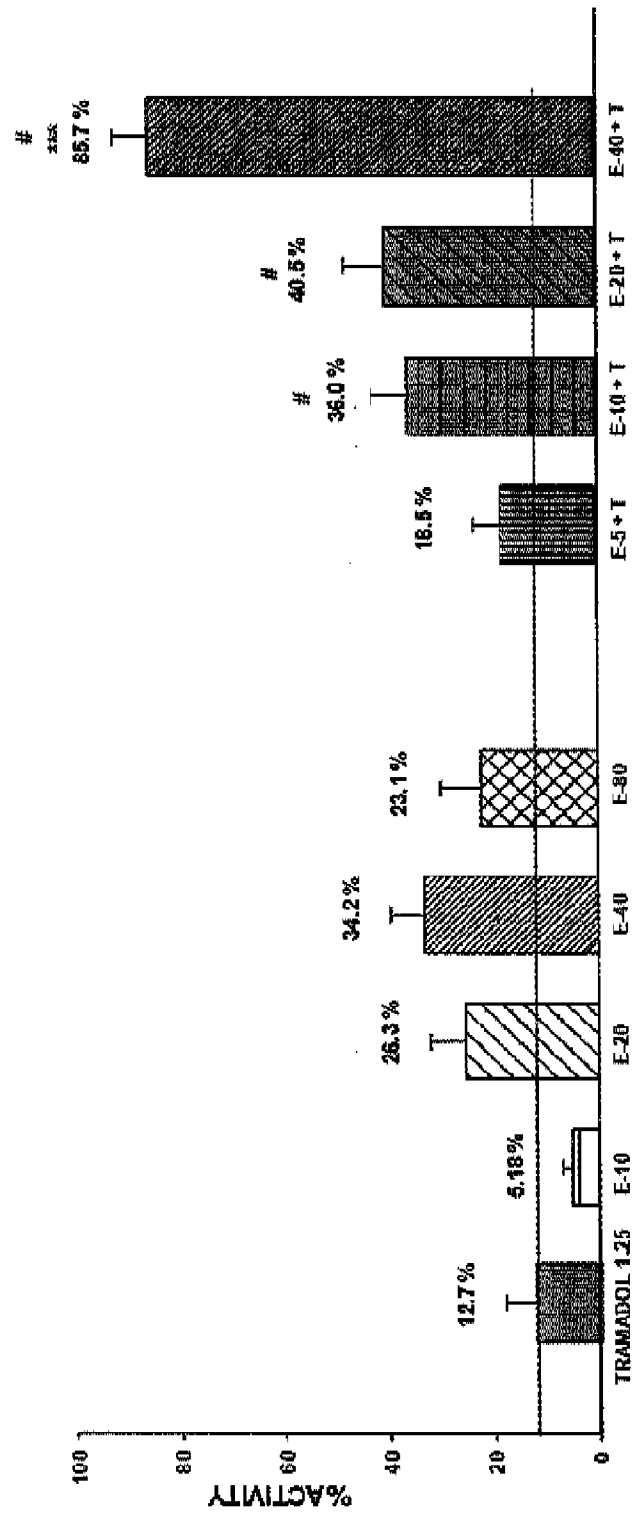


FIGURE 3

FIGURE 4



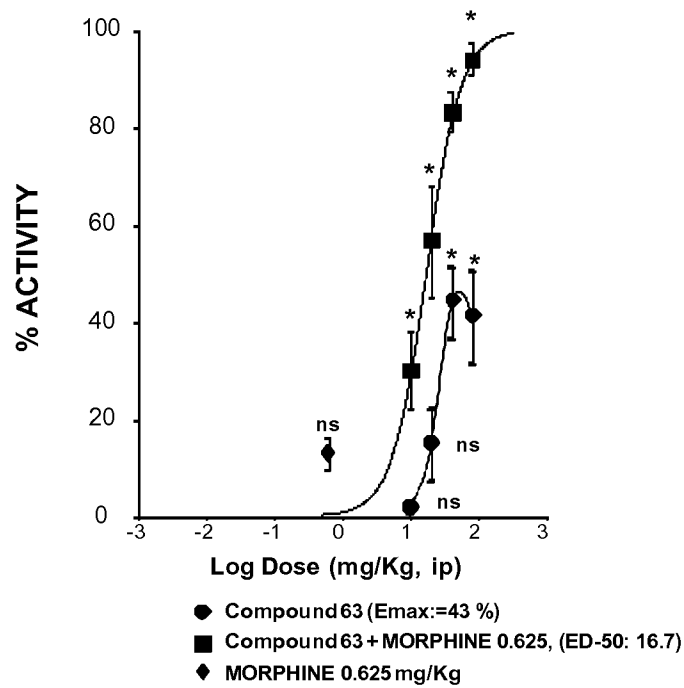


FIGURE 5

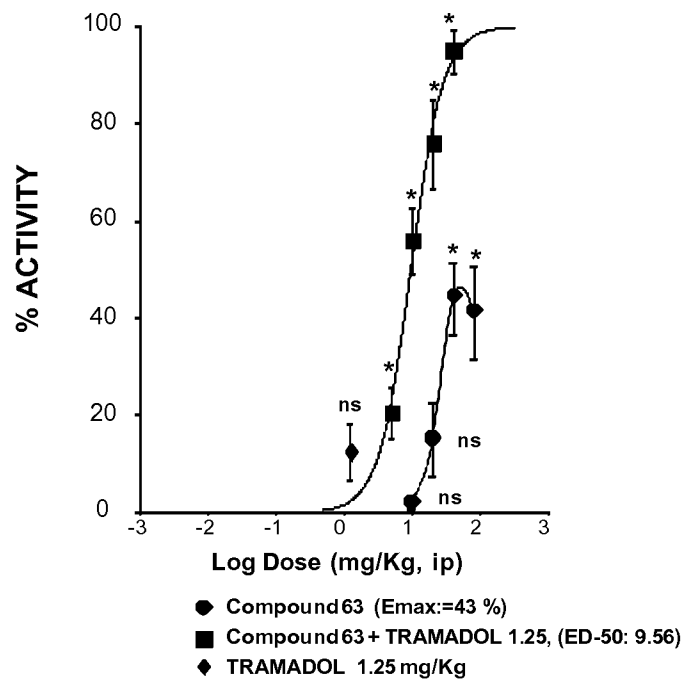


FIGURE 6

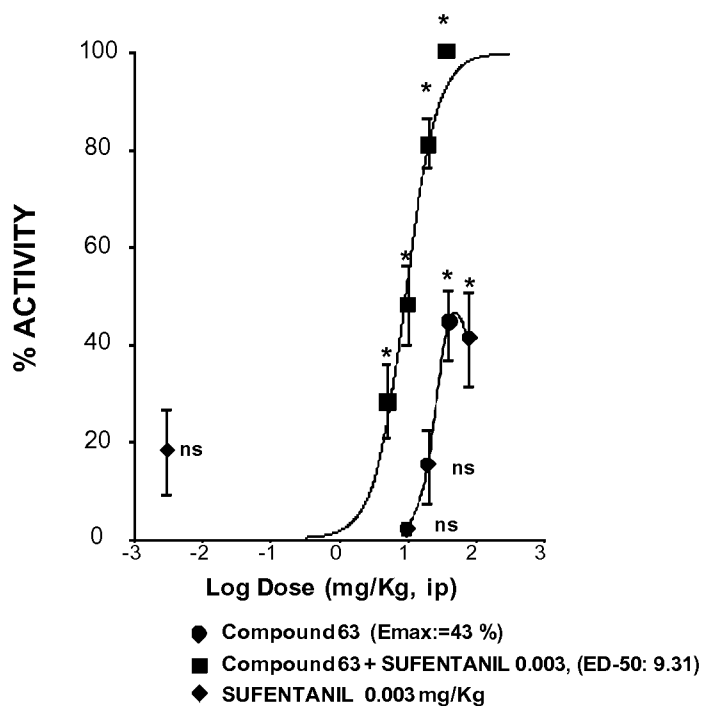


FIGURE 7

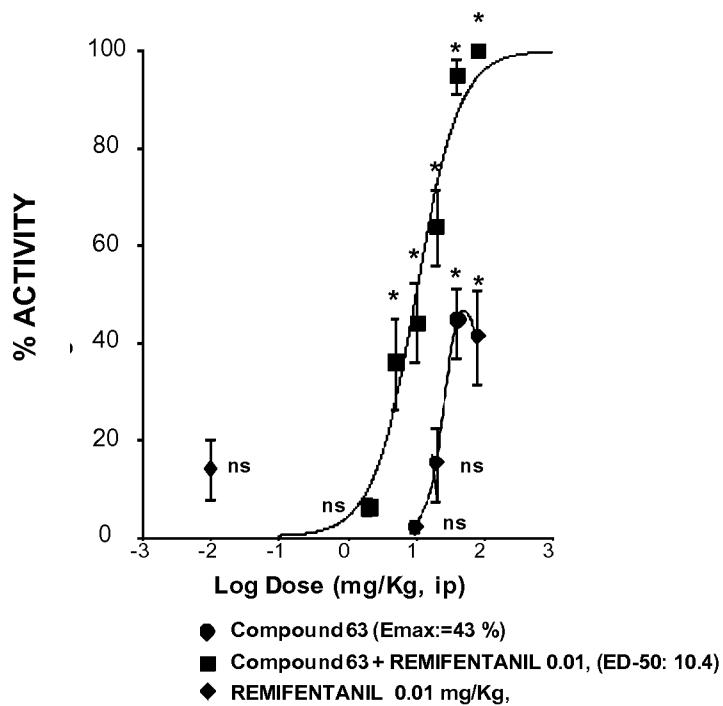


FIGURE 8

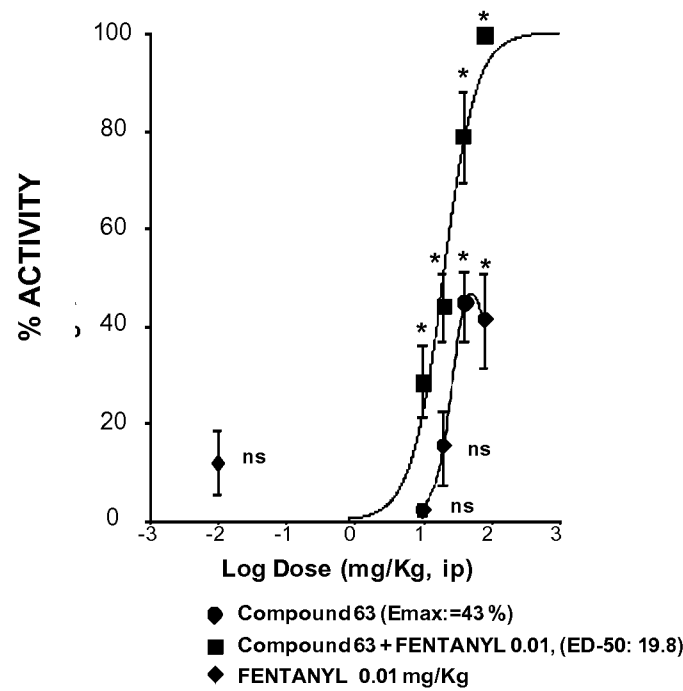


FIGURE 9

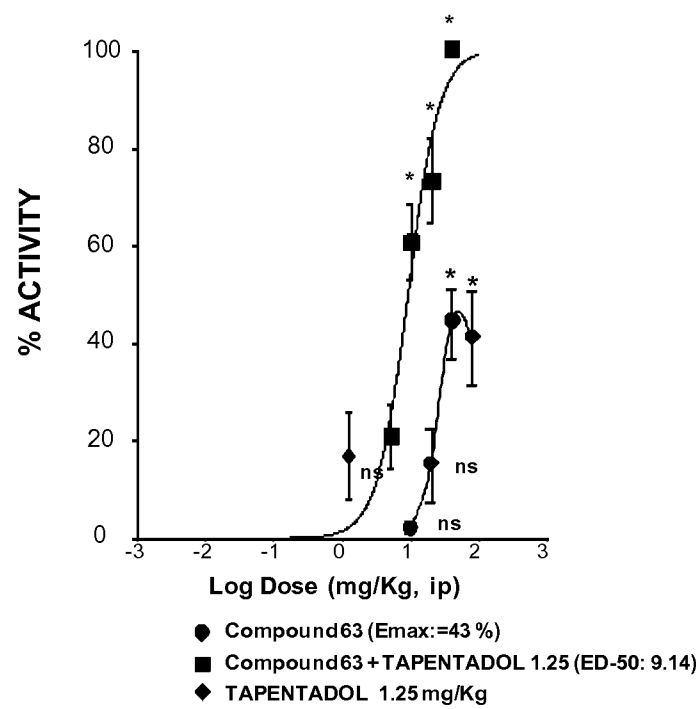


FIGURE 10

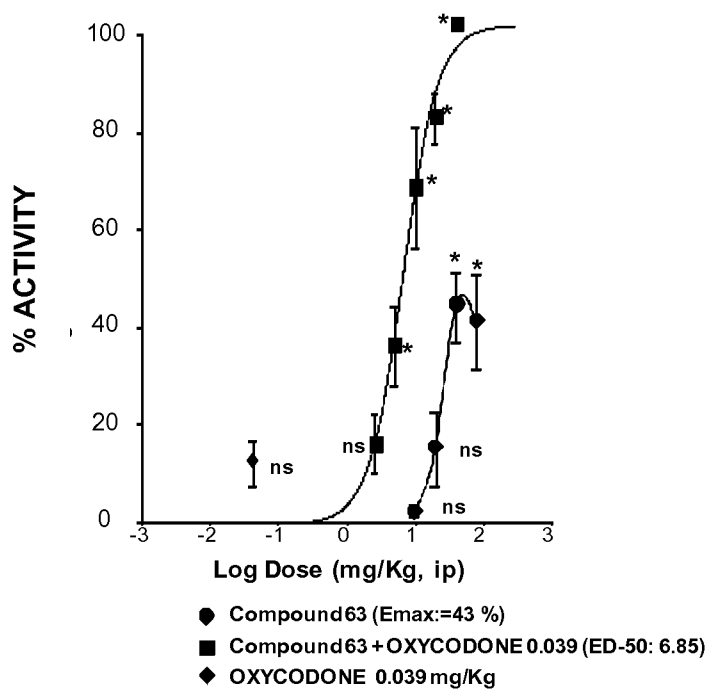


FIGURE 11

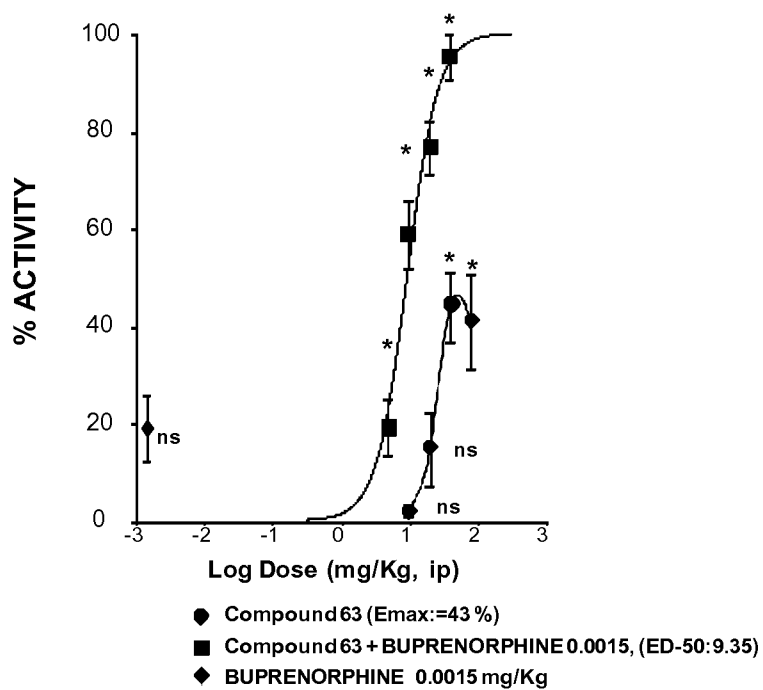


FIGURE 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/051644

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/00 A61K31/4155 A61P25/04 A61K45/06
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 116 539 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]) 11 November 2009 (2009-11-11) paragraph [0001] figures 1-10 paragraph [0011] - paragraph [0019] examples 1-3 ----- -/--	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 April 2011

Date of mailing of the international search report

12/04/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giacobbe, Simone

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/051644

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHIH-CHENG CHIEN ET AL: "Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats", NEUROSCIENCE LETTERS, LIMERICK, IE, vol. 190, no. 2, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 137-139, XP002498085, ISSN: 0304-3940, DOI: DOI:10.1016/0304-3940(95)11504-P cited in the application	1-15
L	the whole document page 137, column 1, line 10 - line 13 -----	
Y	NOMURA MUTSUOKO ET AL: "Studies on drug dependence (Rept. 322): Attenuation of morphine- and psychostimulants-induced place preference by sigma1 receptor agonist SA4503", JAPANESE JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 79, no. SUPPL. 1, 1999, page 224P, XP009146913, & 72ND ANNUAL MEETING OF THE JAPANESE PHARMACOLOGICAL SOCIETY; SAPPORO, JAPAN; MARCH 22-25, 1999 ISSN: 0021-5198 cited in the application the whole document -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/051644

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2116539	A1	11-11-2009	
		AU 2009239968 A1	29-10-2009
		CA 2722345 A1	29-10-2009
		EP 2276744 A1	26-01-2011
		WO 2009130310 A1	29-10-2009
		KR 20110011640 A	08-02-2011

**LIGANDOS SIGMA PARA LA POTENCIACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DE
OPIOIDES Y OPIÁCEOS EN EL DOLOR POSOPERATORIO Y LA ATENUACIÓN DE
LA DEPENDENCIA A LOS MISMOS**

DESCRIPCIÓN

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere al uso de ligandos de receptores sigma para la potenciación del efecto analgésico de opioides y opiáceos y para la disminución de la dependencia a los mismos y a una combinación de un ligando sigma y opioides u opiáceos para su uso en el tratamiento del dolor. En particular, la presente invención se refiere a la potenciación de la analgesia de opioides u opiáceos en relación con el tratamiento y/o la prevención del dolor posoperatorio.

15 **ANTECEDENTES**

El tratamiento de estados de dolor es de gran importancia en la medicina. Actualmente existe una necesidad mundial de terapia adicional para el dolor. La urgente necesidad de un tratamiento específico de estados de dolor está documentada en gran número de trabajos científicos que han aparecido recientemente en el campo de la analgesia aplicada.

El DOLOR se define por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, *International Association for the Study of Pain*) como "una experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada con daño tisular real o posible, o descrita en cuanto a tal daño" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). Aunque es un proceso complejo influido tanto por factores fisiológicos como psicológicos y es siempre subjetivo, sus causas o síndromes pueden clasificarse. Algunos de los subtipos de dolor más relevantes son dolor neuropático, alodinia, hiperalgesia y neuropatía periférica.

Más de veinte millones de pacientes se someten a procedimientos quirúrgicos cada año. El dolor posquirúrgico (denominado de manera intercambiable dolor posincisional), o el

dolor que se produce tras la cirugía o una lesión por traumatismo, es un problema médico grave y a menudo de difícil cura. El dolor se localiza habitualmente en las proximidades del sitio quirúrgico. El dolor posquirúrgico puede tener dos
5 aspectos clínicamente importantes, concretamente el dolor en reposo, o dolor que se produce cuando el paciente no está moviéndose, y el dolor mecánico que se agrava por el movimiento (al toser/estornudar, al salir de la cama, fisioterapia, etc.). El principal problema con la gestión del dolor posquirúrgico
10 para la cirugía mayor es que los fármacos usados actualmente tienen una variedad de efectos secundarios importantes que retrasan la recuperación, prolongan la hospitalización y someten a ciertos grupos de pacientes vulnerables al riesgo de complicaciones graves.

15 Las tres clases principales de fármacos farmacéuticos usados para tratar el dolor posquirúrgico son los analgésicos opioides, los anestésicos locales y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Dos de estas clases de fármacos, los analgésicos opioides y los AINE, normalmente se
20 administran de manera sistémica mientras que los anestésicos locales (por ejemplo bloqueantes de canales) se administran de manera no sistémica durante la cirugía.

La administración sistémica de fármacos para aliviar el dolor tras la cirugía es frecuentemente inadecuada. Por ejemplo,
25 la administración sistémica de opioides tras la cirugía puede provocar náuseas, la inhibición de la función del intestino, retención urinaria, inhibición de la función pulmonar, efectos cardiovasculares y sedación.

“Dolor posquirúrgico” es intercambiable con “dolor
30 posincisional” o “postraumático” y se refiere al dolor que surge o resulta de un traumatismo externo como un corte, una punción, una incisión, un desgarro o una herida en el tejido de un individuo (incluyendo las que surgen de todos los procedimientos quirúrgicos, ya sean invasivos o no invasivos), es decir al
35 dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía. Tal como se

usa en el presente documento, el "dolor posquirúrgico" no incluye el dolor que se produce sin un traumatismo físico externo. En algunas realizaciones, el dolor posquirúrgico es dolor interno o externo, y la herida, el corte, el traumatismo, el desgarro o la incisión pueden producirse accidentalmente (como con una herida por traumatismo) o deliberadamente (como con una incisión quirúrgica). Tal como se usa en el presente documento, "dolor" incluye la nocicepción y la sensación de dolor, y el dolor puede evaluarse objetiva y subjetivamente, usando puntuaciones de dolor y otros métodos, por ejemplo con protocolos bien conocidos en la técnica. El dolor posquirúrgico, tal como se usa en el presente documento, incluye alodinia (es decir, dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor) e hiperalgesia (es decir, aumento de la respuesta a un estímulo que normalmente es doloroso), que a su vez puede ser de naturaleza térmica o mecánica (táctil). Por tanto, el dolor se caracteriza por sensibilidad térmica, sensibilidad mecánica y/o dolor en reposo (por ejemplo, dolor persistente en ausencia de estímulos externos). Además, el dolor puede ser dolor primario (por ejemplo, resultando directamente del acontecimiento que provoca el dolor) o secundario (por ejemplo, dolor asociado con, pero que no resulta directamente, del acontecimiento que provoca el dolor).

Se notifican en el estado de la técnica diferentes modelos animales y estudios sobre el dolor incisional posoperatorio (T.J. Brennan *et al.* Pain 1996, 64, 493-501; P.K. Zahn *et al.* Regional Anaesthesia and Pain Medicine 2002, vol. 27, N.º 5 (septiembre-octubre), 514-516).

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

Los opiáceos narcóticos bien conocidos, tales como la morfina y sus análogos, son selectivos para los receptores opioides μ . Los receptores μ median la analgesia, la depresión respiratoria y la inhibición del tránsito gastrointestinal. Los receptores kappa median la analgesia y la sedación. Sin embargo, a pesar de su buena actividad como analgésicos, los opioides y opiáceos tienen el inconveniente de provocar dependencia.

Los receptores sigma son receptores del tipo no opiáceo de gran interés en farmacología debido a su papel en los procesos relacionados con la analgesia. Los sitios de unión sigma tienen afinidad preferencial por isómeros dextrógiros de ciertos benzomorfanos de opiáceo, tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)pentazocina y también por algunos narcolépticos tales como haloperidol. El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden distinguirse mediante isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacológicamente activos. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 (σ -1), y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma 2 (σ -2). Haloperidol tiene afinidades similares para ambos subtipos.

Se ha notificado que algunos ligandos sigma en combinación con opioides u opiáceos pueden modular el efecto analgésico de los mismos. Se conoce, por ejemplo, que haloperidol potencia la actividad de diferentes opioides y opiáceos tales como morfina, DADL o bremazocina [Chichenkov, O. N. et al: Effect of haloperidol on the analgesic activity of intracisternally and intrathecally injected opiate agonists, *Farmakologiya i Toksikologiya* (Moscow) (1985), 48(4), 58-61]. Chien C. et al. también se refirieron al efecto sinérgico de la combinación de haloperidol y morfina [Selective antagonism of opioid analgesia by a sigma system, *J Pharmacol Exp Ther* (1994), 271, 1583-1590 y Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats, *Neurosci Lett* (1995), 190, 137-139] y Marazzo A. et al enseñaron la capacidad del ligando sigma (+)-MR200 para modular la analgesia mediada por receptor opioide κ . Mei J. et al confirmaron la importancia de los receptores sigma 1 como sistema modulador de

la actividad analgésica de fármacos opioides [Sigma1 receptor modulation of opioid analgesia in the mouse, J Pharmacol Exp Ther (2002), 300(3), 1070-1074]. No obstante, en todos estos casos el problema de dependencia inducida por opioides y opiáceos sigue estando presente.

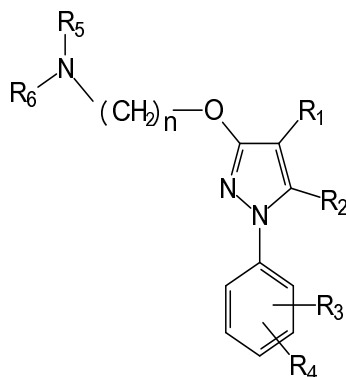
Uno de los enfoques farmacológicos para resolver el problema de dependencia a opioides y opiáceos ha sido la administración conjunta de opioides u opiáceos y ligandos sigma. Por ejemplo, se ha mostrado que el agonista de receptor sigma 1 SA4503 tiene un efecto modulador sobre la adicción a la morfina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

Por tanto, hay una necesidad de proporcionar nuevos tratamientos para el dolor posquirúrgico que reduzcan los efectos secundarios mostrados por los fármacos conocidos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Los inventores de la presente invención han encontrado y demostrado que la administración de algunos ligandos del receptor sigma específicos junto con un opioide u opiáceo sorprendentemente pueden potenciar de manera sinérgica los efectos analgésicos del último disminuyendo su dependencia asociada.

Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a una combinación para su administración, simultánea, separada o secuencial que comprende al menos un ligando sigma de fórmula (I), o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un opioide u opiáceo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía



(I)

10 en la que

R₁ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

20 **R₂** se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN,

$-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ o halógeno;

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterocicliclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ o halógeno, o juntos forman un sistema de anillos condensados opcionalmente sustituido;

R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterocicliclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ o halógeno; o juntos forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido;

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

t es 1, 2 ó 3;

R_8 y R_9 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, alcóxilo sustituido o no sustituido, arilóxilo sustituido o no sustituido o halógeno.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al ligando sigma de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la potenciación de los efectos analgésicos de un opioide u opiáceo y/o la atenuación de la dependencia al mismo, cuando se usa dicho opioide u opiáceo en la prevención y/o el tratamiento del dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al ligando sigma de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la potenciación de los efectos analgésicos de un opioide u opiáceo cuando se usa dicho opioide u opiáceo en la prevención y/o el tratamiento del dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al ligando sigma de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la atenuación de la dependencia a un opioide u opiáceo, cuando se usa dicho opioide o dicho opiáceo en la prevención y/o el tratamiento del dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía.

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de la combinación, para su administración, simultánea, separada o secuencial, que comprende al menos un ligando sigma de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un opioide u opiáceo para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento del dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía.

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un ligando sigma de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para

potenciar los efectos analgésicos de un opioide u opiáceo y/o para atenuar la dependencia al mismo en relación a la prevención y/o el tratamiento del dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía.

5 Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento de un paciente que padece dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía, o que es probable que padezca dolor como resultado de un tratamiento quirúrgico, que comprende administrar al paciente que necesita tal tratamiento o
10 profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende al menos un ligando sigma de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un opioide u opiáceo.

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Potenciación de analgesia por morfina (0,625 mg/kg)
20 por el compuesto 63 (10, 20, 40 y 80 mg/kg) en un modelo de alodinia mecánica en rata. n=10, #: p < 0,05; ns: p > 0,05 Dunnett, compuesto 63 + M frente a morfina; **: p < 0,01; ***: p > 0,001 t de Student, compuesto 63 + M frente a compuesto 63.

25 Figura 2: Potenciación de analgesia por morfina (0,625 mg/kg) por el compuesto 63 (10, 20, 40 y 80 mg/kg) en un modelo de hiperalgesia térmica en rata. n=10, #: p < 0,05; ns: p > 0,05 Dunnett, compuesto 63 + M frente a morfina; **: p < 0,01; ***: p > 0,001 t de Student,
30 compuesto 63 + M frente a compuesto 63.

Figura 3: Potenciación de analgesia por tramadol (1,25 mg/kg) por el compuesto 63 (5, 10, 20, y 40 mg/kg) en un modelo de alodinia mecánica en rata. n=10, #: p < 0,05; ns: p > 0,05 Dunnett, compuesto 63 + T frente a

tramadol; **: $p < 0,01$; ***: $p > 0,001$ t de Student, compuesto 63 + T frente a compuesto 63.

Figura 4: Potenciación de analgesia por tramadol (1,25 mg/kg) por el compuesto 63 (5, 10, 20, y 40 mg/kg) en un modelo de hiperalgesia térmica en rata. n=10, #: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, compuesto 63 + T frente a tramadol; **: $p < 0,01$; ***: $p > 0,001$ t de Student, compuesto 63 + T frente a compuesto 63.

Figura 5: Potenciación de analgesia por morfina (0,625 mg/kg) por el compuesto 63 (10, 20, 40 y 80 mg/kg) en un modelo de alodinia mecánica en rata. *: $p < 0,05$ (Dunnett); ns (no significativa): $p > 0,05$ (Dunnett).

Figura 6: Potenciación de analgesia por tramadol (1,25 mg/kg) por el compuesto 63 (5, 10, 20 y 40 mg/kg) en un modelo de alodinia mecánica en rata. *: $p < 0,05$ (Dunnett); ns (no significativa): $p > 0,05$ (Dunnett).

Figura 7: Potenciación de analgesia por sufentanilo (0,003 mg/kg) por el compuesto 63 (5, 10, 20 y 40 mg/kg) en un modelo de alodinia mecánica en rata. *: $p < 0,05$ (Dunnett); ns (no significativa): $p > 0,05$ (Dunnett).

Figura 8: Potenciación de analgesia por remifentanilo (0,01 mg/kg) por el compuesto 63 (2,5, 5, 10, 20, 40 y 80 mg/kg) en un modelo de alodinia mecánica en rata. *: $p < 0,05$ (Dunnett); ns (no significativa): $p > 0,05$ (Dunnett).

Figura 9: Potenciación de analgesia por fentanilo (0,01 mg/kg) por el compuesto 63 (10, 20, 40 y 80 mg/kg) en un modelo de alodinia mecánica en rata. *: $p < 0,05$ (Dunnett); ns (no significativa): $p > 0,05$ (Dunnett).

Figura 10: Potenciación de analgesia por tapentadol (1,25 mg/kg) por el compuesto 63 (5, 10, 20, y 40 mg/kg) en un modelo de alodinia mecánica en rata. *: $p < 0,05$ (Dunnett); ns (no significativa): $p > 0,05$ (Dunnett).

Figura 11: Potenciación de analgesia por oxicodona (0,039 mg/kg) por el compuesto 63 (2,5, 5, 10, 20 y 40) en un

modelo de alodinia mecánica en rata. *: $p < 0,05$
(Dunnett); ns (no significativa): $p > 0,05$ (Dunnett).

Figura 12: Potenciación de analgesia por buprenorfina (0,0015
mg/kg) por el compuesto 63 (5, 10, 20, y 40 mg/kg) en
5 un modelo de alodinia mecánica en rata. *: $p < 0,05$
(Dunnett); ns (no significativa): $p > 0,05$ (Dunnett).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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

“Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula
15 mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes tales como arilo, halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino,
20 nitro, mercapto, alquiltio, etc. Si está sustituido con arilo, corresponde a un radical “arilalquilo”, tal como bencilo y fenetilo. Si está sustituido con heterociclilo, corresponde a un radical “heterociclilalquilo”.

“Alquenilo” se refiere a un radical alquilo que tiene al
25 menos 2 átomos de C y que tiene uno o más enlaces insaturados. En una realización particular, el grupo alquenilo tiene de dos a ocho átomos de carbono. En una realización particular, el grupo alquenilo es vinilo, 1-metil-etenido, 1-propenilo, 2-propenilo o butenilo.

30 “Cicloalquilo” se refiere a un radical monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros estable que está saturado o parcialmente saturado, y que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, tal como ciclohexilo o adamantilo. A menos que se establezca específicamente otra cosa en la memoria
35 descriptiva, el término “cicloalquilo” pretende incluir

radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como alquilo, halo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, etc.

“Arilo” se refiere a radicales de anillos únicos y
 5 múltiples, incluyendo radicales de anillos múltiples que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo típicos contienen desde 1 hasta 3 anillos separados o condensados y desde 6 hasta aproximadamente 18 átomos de anillo de carbono, tales como radical fenilo, naftilo, indenilo,
 10 fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxicarbonilo, etc.

15 “Heterocicliclo” se refiere a un radical de anillos de 3 a 15 miembros estable que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más
 20 preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros con uno o más heteroátomos. Puede ser aromático o no aromático. Para los fines de la invención, el heterociclo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o
 25 azufre en el radical heterocicliclo pueden estar oxidados opcionalmente; el átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado opcionalmente; y el radical heterocicliclo puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azepinas,
 30 bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, cumarina, morfolina; pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc.

“Alcoxilo” se refiere a un radical de fórmula $-OR_a$ en la
 35 que R_a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente,

por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc. De manera análoga, "ariloxilo" se refiere a un radical de fórmula $-OR_c$ en la que R_c es un radical arilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo, fenoxilo.

5 "Amino" se refiere a un radical de fórmula $-NH_2$, $-NHR_a$ o $-NR_aR_b$, opcionalmente cuaternizado. En una realización de la invención cada uno de R_a y R_b se selecciona independientemente de radical alquilo tal como se definió anteriormente.

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

10 Las referencias en el presente documento a grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede sustituirse en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano;

15 hidroxilo; nitro; azido; alcanóilo tal como un grupo alcanóilo C1-6 tal como acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo incluyendo aquellos grupos que tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono y más preferiblemente 1-3 átomos de carbono; grupos

20 alquenilo y alquinilo incluyendo grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y desde 2 hasta aproximadamente 12 carbonos o desde 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxilo que tienen uno o más enlaces de oxígeno y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6

25 átomos de carbono; ariloxilo tal como fenoxilo; grupos alquiltio incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces tioéter y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo incluyendo aquellos restos que tienen uno o más

30 enlaces sulfinilo y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfonilo y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de

35 carbono; grupos aminoalquilo tales como grupos que tienen uno o

más átomos de N y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo tal como bencilo. A menos que se
5 indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de las otras.

"Opioides" y "opiáceos" se refiere a compuestos que se unen a receptores opioides. Compuestos que se unen a receptores
10 opioides dentro del alcance de la presente invención incluyen opiáceos naturales, tales como morfina, codeína y tebaína; opiáceos semisintéticos, derivados de los opiáceos naturales tales como hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, oximorfona, desomorfina, diacetilmorfina, nicomorfina, dipropanoilmorfina,
15 bencilmorfina y etilmorfina; opioides completamente sintéticos, tales como sufentanilo, remifentanilo, fentanilo, petidina, metadona, tapentadol, tramadol y propoxifeno; y péptidos opioides endógenos, producidos de manera natural en el organismo tales como endorfinas, encefalinas, dinorfinas y endomorfina y
20 sus análogos.

El término "sal" debe entenderse como cualquier forma de un compuesto activo usada según esta invención en la que dicho compuesto está en forma iónica o está cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o está en disolución. Esta
25 definición también incluye sales de amonio cuaternario y complejos de la molécula activa con otras moléculas e iones, particularmente, complejos formados a través de interacciones iónicas. La definición incluye en particular sales fisiológicamente aceptables; esta expresión debe entenderse como
30 equivalente a "sales farmacológicamente aceptables".

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" en el contexto de esta invención significa cualquier sal que se tolera fisiológicamente (lo que significa normalmente que no es tóxica, particularmente, como resultado del contraión) cuando se usa de
35 manera apropiada para un tratamiento, aplicado o usado,

particularmente, en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y, en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención
5 (normalmente un ácido (desprotonado)) tal como un anión y al menos un catión tolerado fisiológicamente, preferiblemente inorgánico, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren particularmente sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, así como las formadas con cationes
10 amonio (NH_4^+). Sales preferidas son las formadas con (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio. Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos y, en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la
15 invención (normalmente protonado, por ejemplo en nitrógeno) tal como un catión y al menos un anión tolerado fisiológicamente, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye específicamente en el contexto de esta invención una sal formada por un ácido tolerado
20 fisiológicamente, es decir, sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos tolerados fisiológicamente (particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos). Ejemplos de este tipo de sales son las formadas con: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido
25 sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

El término "solvato" según esta invención debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la
30 invención en la que dicho compuesto está unido mediante un enlace no covalente a otra molécula (normalmente un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, como por ejemplo, metanolato. Un solvato preferido es el hidrato.

Cualquier compuesto que sea un profármaco de un ligando
35 sigma de fórmula (I), está también dentro del alcance de la

invención. El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de los compuestos de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Preferiblemente, profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos ácido carboxílico presentes en la molécula. Normalmente, pueden prepararse profármacos usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger "Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6^a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y "Design and Applications of Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers).

Cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento pretende representar tal compuesto específico así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden tener centros asimétricos y por tanto existen en diferentes formas enantioméricas o diastereoméricas. Por tanto, cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento pretende representar uno cualquiera de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas y mezclas de los mismos. Asimismo, también es posible estereoisomerismo o isomerismo geométrico alrededor del doble enlace, por tanto en algunos casos la molécula podría existir como isómero (E) o isómero (Z) (isómeros trans y cis). Si la molécula contiene varios dobles enlaces, cada doble enlace tendrá su propio estereoisomerismo, que podría ser igual que o diferente al estereoisomerismo de los otros dobles enlaces de la molécula. Además, los compuestos a los que se hace referencia en

el presente documento pueden existir como atropisómeros. Todos los estereoisómeros incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos y atropisómeros de los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la presente invención.

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

A menos que se establezca otra cosa, los compuestos de la invención también pretenden incluir formas marcadas de manera isotópica, es decir, compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos de manera isotópica. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de al menos un carbono por carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , o el reemplazo de al menos un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en ^{15}N están dentro del alcance de esta invención.

Los ligandos sigma de fórmula (I), o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma sustancialmente pura o farmacéuticamente aceptable. Por forma farmacéuticamente aceptable quiere decirse, entre otros, que tienen un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y vehículos, y sin incluir material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacológica están preferiblemente por encima del 50%, más preferiblemente por encima del 70%, lo más preferiblemente por encima del 90%. En una realización preferida, está por encima del 95% del

compuesto de formula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento” incluyen la erradicación, la eliminación, la reversión, el alivio, la modificación o el control del dolor inducido por una operación quirúrgica, tras la aparición del dolor.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “prevención”, “que previene”, “preventivo”, “prevenir” y “profilaxis” se refieren a la capacidad de un producto terapéutico para evitar, minimizar o dificultar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o estado antes de su aparición, en este caso el dolor inducido por una operación quirúrgica.

Por tanto, por “que trata” o “tratamiento” y/o “que previene” o “prevención”, como un todo, quiere decirse al menos una supresión o una mejora de los síntomas asociados con el estado que aqueja al sujeto, usándose supresión y mejora en un sentido amplio para referirse a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo, un síntoma asociado con el estado que está tratándose, tal como el dolor. Como tal, el método de la presente invención también incluye situaciones en las que el estado se inhibe completamente, por ejemplo, se previene que suceda, o se detiene, por ejemplo, se termina, de manera que el sujeto ya no experimenta más el estado. Como tal, el presente método incluye tanto prevenir como gestionar el dolor inducido por una operación quirúrgica, particularmente, dolor neuropático periférico, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, neuralgia, neuritis o neuropatía.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “potenciar el efecto analgésico de un opioide u opiáceo” se refiere a un aumento en la eficacia del efecto analgésico de dichos opioides u opiáceos producidos por ligandos sigma de fórmula (I). En una realización de la invención dicho efecto de potenciación induce un aumento en el efecto analgésico de opioides por un factor de 1,2, 1,5, 2, 3, 4 o más, incluso en

algunos casos por un factor de 14 ó 15, cuando se compara con opioides u opiáceos, o con el ligando sigma de fórmula (I) administrados de manera aislada. La medición puede realizarse siguiendo cualquier método conocido en la técnica. En una
5 realización de la invención, el ligando sigma de fórmula (I) potencia el efecto analgésico de un opioide u opiáceo por un factor de al menos 1,2 cuando se mide en un modelo de alodinia mecánica en rata o en un modelo de hiperalgesia térmica en rata. En una realización adicional, dicho factor es de al menos 1,5,
10 2, 3, 4 o más, incluso en algunos casos por un factor de 14 ó 15.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “disminuir la dependencia inducida por un opioide u opiáceo” se refiere a la mejora, disminución o reducción de la dependencia
15 del paciente a dichos opioides u opiáceos producidos por ligandos sigma de fórmula (I). En una realización de la invención dicho efecto de disminución induce una reducción en la dependencia a opioides por un factor de 1,2, 1,5, 2, 3, 4 o más, incluso en algunos casos por un factor de 14 ó 15, cuando se
20 compara con opioides u opiáceos cuando se administran de manera aislada. La medición puede realizarse siguiendo cualquier método conocido en la técnica. En una realización de la invención, el ligando sigma de fórmula (I) reduce la dependencia del paciente a dicho opioide o dicho opiáceo por un factor de al menos 1,2
25 cuando se mide en un modelo de paradigma de condicionamiento de lugar. En una realización adicional, dicho factor es de al menos 1,5, 2, 3, 4 o más, incluso en algunos casos por un factor de 14 ó 15.

En una realización preferida, R_1 en los compuestos de
30 fórmula (I) se selecciona de H, $-\text{COR}_8$, y alquilo sustituido o no sustituido. Más preferiblemente, R_1 se selecciona de H, metilo y acetilo. Una realización más preferida es cuando R_1 es H.

En otra realización preferida, R_2 en los compuestos de fórmula (I) representa H o alquilo, más preferiblemente metilo.

Aún en otra realización preferida de la invención, R_3 y R_4 en los compuestos de fórmula (I) se sitúan en las posiciones meta y para del grupo fenilo y, preferiblemente, se seleccionan independientemente de halógeno y alquilo sustituido o no
5 sustituido.

En una realización especialmente preferida de la invención, en los compuestos de fórmula (I) tanto R_3 como R_4 junto con el grupo fenilo forman un sistema de anillos condensados opcionalmente sustituidos (por ejemplo, pueden condensarse un
10 grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido), más preferiblemente, un sistema de anillos de naftilo.

Además, en los compuestos de fórmula (I), se prefieren en el contexto de la presente invención realizaciones en las que n
15 se selecciona de 2, 3, 4, más preferiblemente n es 2.

Finalmente, en otra realización, se prefiere en los compuestos de fórmula (I) que R_5 y R_6 sean, cada uno independientemente, alquilo C_{1-6} , o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos formen un grupo heterociclilo
20 sustituido o no sustituido, en particular un grupo elegido entre grupo morfolinilo, piperidinilo y pirrolidinilo. Más preferiblemente, R_5 y R_6 juntos forman un grupo morfolin-4-ilo.

En variantes preferidas de la invención, el ligando sigma de fórmula (I) se selecciona de:

- 25 [1] 4-{2-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil}morfolina,
[2] 2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
[3] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-
30 il)etoxi]-1H-pirazol,
[4] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
[5] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,

- [6] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
- [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina,
- 5 [8] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-4-metilpiperazina,
- [9] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazin-carboxilato de etilo,
- [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona,
- 10 [11] 4-{2-[1-(4-Metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [12] 1-(4-Metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- 15 [13] 1-(4-Metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- [14] 1-[2-(1-(4-Metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]-piperidina,
- [15] 1-{2-[1-(4-Metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
- 20 [16] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [17] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- 25 [18] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- [19] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [20] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
- 30 [21] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- [22] 4-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,

- [23] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol,
- [24] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,
- 5 [25] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metilpiperazina,
- [26] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1H-imidazol,
- [27] 4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina,
- 10 [28] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-fenilpiperidina,
- [29] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona,
- 15 [30] 2-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- [31] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [32] 2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
- 20 [33] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [34] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- 25 [35] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [36] 2-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- [37] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina ,
- 30 [38] 2-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
- [39] 1-(3,4-Diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,

- [40] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [41] 1-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- 5 [42] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina,
- [43] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}pirrolidin-3-amina,
- [44] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- 10 [46] 2-[1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
- [47] 1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- 15 [48] 1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- [49] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [50] 4-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,
- 20 [51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-2,6-dimetilmorfolina,
- [52] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,
- 25 [53] 1-(3,4-Diclorofenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol,
- [55] 4-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina,
- [56] N-Bencil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-metilbutan-1-amina,
- 30 [57] 4-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-(2-metoxietil)-N-metilbutan-1-amina,
- [58] 4-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}tiomorfolina,

- [59] 1-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1H-pirazol-4-il]etanona,
- [60] 1-{1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona,
- 5 [61] 1-{1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona,
- [62] 1-{1-(3,4-Diclorofenil)-3-[2-(dietilamino)etoxi]-5-metil-1H-pirazol-4-il}etanona,
- [63] 4-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- 10 [64] N,N-Dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etanamina,
- [65] 1-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- 15 [66] 5-Metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol y sus sales, solvatos o profármacos, farmacéuticamente aceptables.

En una variante preferida de la invención, el ligando sigma de fórmula (I) es

20 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-morfolina o una sal del mismo.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula I usado es clorhidrato de

4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-

25 morfolina.

Estos compuestos particulares se denominan en los ejemplos de la presente invención compuestos 63 (y una sal del mismo).

Una realización preferida de la presente invención comprende el uso de una combinación de clorhidrato de

30 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-morfolina y un opioide u opiáceo seleccionado del grupo que consiste en morfina, tramadol, sufentanilo, remifentanilo, fentanilo, tapentadol, oxicodona y buprenorfina. En una realización preferida de la presente invención, el opiáceo

35 utilizado es morfina o sus análogos. En otra realización

preferida de la presente invención, el opioide utilizado es tramadol o sus análogos. En otra realización preferida de la presente invención, el opioide utilizado es sufentanilo o sus análogos. En otra realización preferida de la presente invención, el opioide utilizado es remifentanilo o sus análogos. En otra realización preferida de la presente invención, el opioide utilizado es fentanilo o sus análogos. En otra realización preferida de la presente invención, el opioide utilizado es tapentadol o sus análogos. En otra realización preferida de la presente invención, el opioide utilizado es oxicodona o sus análogos. En otra realización preferida de la presente invención, el opioide utilizado es buprenorfina o sus análogos.

Análogos de estos opioides y opiáceos son conocidos para el experto en la materia y en general se refieren a cualquier compuesto derivado estructuralmente de los mismos incluyendo sus sales, isómeros, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables. Así, un "análogo de morfina" puede ser cualquier compuesto derivado estructuralmente de morfina como, por ejemplo, aquellos divulgados en EP0975648. Análogos particulares de morfina incluyen hidromorfona, dihidromorfina, oximorfona, desomorfina, diacetilmorfina, nicomorfina, dipropanoilmorfina, bencilmorfina y etilmorfina.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales o solvatos pueden prepararse tal como se da a conocer en la solicitud previa WO2006/021462.

La presente invención también se refiere al uso de composiciones farmacéuticas que comprenden ligandos sigma de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y opioides u opiáceos combinados en conjunto o por separado con al menos un excipiente, aditivo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los aditivos o materiales auxiliares pueden seleccionarse de vehículos, excipientes, materiales de soporte, lubricantes,

cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores de aroma tales como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, esto puede implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o vehículos para
5 aplicación parenteral. La selección de estos aditivos y/o materiales auxiliares y las cantidades que van a usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica usada según la invención puede
10 adaptarse a cualquier forma de administración, ya sea por vía oral o parenteral, por ejemplo por vía pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa. Por tanto, la formulación según la invención puede adaptarse para su aplicación tópica o sistémica, particularmente para su
15 administración dérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral. La forma preferida de aplicación rectal es por medio de supositorios.

Preparaciones adecuadas para aplicaciones orales son
20 comprimidos, píldoras, gomas de mascar, cápsulas, gránulos, gotas o jarabes. Preparaciones adecuadas para aplicaciones parenterales son disoluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles o pulverizaciones.

La combinación de la invención puede formularse como
25 depósitos en forma disuelta o en parches, para su aplicación percutánea. Las aplicaciones cutáneas incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

Habiendo descrito la presente invención en términos generales, se comprenderá más fácilmente con referencia a los
30 siguientes ejemplos que se presentan como una ilustración y no se pretende que limiten la presente invención.

La combinación de la invención puede formularse para su administración simultánea, separada o secuencial, con al menos un excipiente, aditivo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente
35 aceptable. Esto tiene la implicación que la combinación del

ligando sigma de fórmula (I) y el opioide u opiáceo puede administrarse:

a) como una combinación que es parte de la misma formulación de medicamento, administrándose entonces ambos
5 siempre simultáneamente,

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

En una realización particular de la presente invención, el dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía es dolor
20 neuropático periférico, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, neuralgia, neuritis o neuropatía. Más preferiblemente, el dolor es hiperalgesia o alodinia mecánica.

“Dolor neuropático” se define por la IASP como “dolor iniciado o provocado por una lesión primaria o disfunción en el
25 sistema nervioso” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). Para los fines de esta invención esta expresión debe tratarse como sinónimo de “dolor neurogénico” que se define por la IASP como “dolor iniciado o provocado por una lesión primaria, disfunción o perturbación
30 transitoria en el sistema nervioso central o periférico”. El dolor neuropático según esta invención se limita al dolor neuropático resultante de una cirugía.

Según la IASP “dolor neuropático periférico” se define como
“un dolor iniciado o provocado por una lesión primaria o
35 disfunción en el sistema nervioso periférico” y “dolor

neurogénico periférico" se define como "un dolor iniciado o provocado por una lesión primaria, disfunción o perturbación transitoria en el sistema nervioso periférico" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 5 213).

Según la IASP "alodinia" se define como "un dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 210).

10 Según la IASP "causalgia" se define como "un síndrome de dolor urente sostenido, alodinia e hiperpatía tras una lesión nerviosa por traumatismo, a menudo combinado con disfunción vasomotora y sudomotora y cambios tróficos posteriores" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 15 210).

Según la IASP "hiperalgesia" se define como "una respuesta aumentada a un estímulo que normalmente es doloroso" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 211).

20 Según la IASP "hiperestesia" se define como la "sensibilidad aumentada a la estimulación, excluyendo los sentidos" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 211).

25 Según la IASP "hiperpatía" se define como "un síndrome doloroso caracterizado por una reacción anómalamente dolorosa a un estímulo, especialmente un estímulo repetitivo, así como un umbral aumentado" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 212).

30 La IASP indica la siguiente diferencia entre "alodinia", "hiperalgesia" e "hiperpatía" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 212):

Alodinia	Umbral reducido	El modo de estímulo y respuesta difieren
Hiperalgesia	Respuesta aumentada	La velocidad de estímulo y respuesta es

		la misma
Hiperpatía	Umbral aumentado Respuesta aumentada	La velocidad de estímulo y respuesta puede ser la misma o diferente

Según la IASP "neuralgia" se define como el "dolor en la distribución de un nervio o nervios" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 212).

5 Según la IASP "neuritis" se define como la "inflamación de un nervio o nervios" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 212).

Según la IASP "neuropatía/neuritis" se define como "una alteración de la función o cambio patológico en un nervio: en un
10 nervio mononeuropatía, en varios nervios mononeuropatía múltiple, si es difusa y bilateral, polineuropatía" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 212).

En algunas realizaciones, el dolor posquirúrgico incluye
15 uno o más de: dolor inducido térmicamente, dolor inducido mecánicamente o dolor en reposo. Por ejemplo, el dolor posquirúrgico puede incluir dolor inducido mecánicamente y/o dolor en reposo. En algunos casos, el dolor posquirúrgico incluye dolor en reposo.

20 En ciertas realizaciones, se suprime, mejora y/o previene la alodinia, y en algunas realizaciones, se suprime, mejora y/o previene la hiperalgesia. En algunos casos, el dolor es dolor crónico. En otros casos, el dolor es proximal y/o cerca de uno o más sitio(s) de incisión, herida o traumatismo externo. En
25 ciertas realizaciones, la combinación del ligando sigma de fórmula (I) y el opioide u opiáceo puede administrarse antes de una actividad que probablemente de como resultado incisión, herida o traumatismo externo, tal como cirugía. Por ejemplo, la combinación del ligando sigma de fórmula (I) y el opioide u
30 opiáceo puede administrarse 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 5

horas, 10 horas, 15 horas, 24 horas o incluso más, tales como 1 día, varios días, o incluso una semana, dos semanas, tres semanas o más antes de la actividad que probablemente de como resultado incisión, herida o traumatismo externo, tal como antes
5 de la cirugía. En otras realizaciones, la combinación del ligando sigma de fórmula (I) y el opioide u opiáceo puede administrarse durante y/o tras la cirugía o actividad que da como resultado incisión, herida o traumatismo externo. En algunos casos, el ligando sigma se administra 1 hora, 2 horas, 3
10 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, o más, tras la cirugía o actividad que da como resultado incisión, herida o traumatismo externo.

En una realización de la invención se prefiere que se use el ligando sigma en cantidades terapéuticamente eficaces. El
15 médico determinará la dosificación de los presentes agentes terapéuticos que será la más adecuada y variará según la forma de administración y el compuesto particular elegido y, además, variará según el paciente en tratamiento, la edad y el peso del paciente, el tipo de dolor que está tratándose, su gravedad.
20 Deseará generalmente iniciar el tratamiento con pequeñas dosificaciones sustancialmente inferiores a la dosis óptima del compuesto y aumentará la dosificación mediante pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. Cuando se administra la composición por vía
25 oral, se requerirán mayores cantidades del principio activo para producir el mismo efecto que una cantidad menor administrada por vía parenteral. Los compuestos son útiles de la misma manera que agentes terapéuticos comparables y el nivel de dosificación es del mismo orden de magnitud que se emplea generalmente con estos
30 otros agentes terapéuticos.

Según la presente invención la dosificación del opioide u opiáceo puede reducirse cuando se combina con un ligando sigma de fórmula (I), y por tanto logrando el mismo efecto analgésico con una dosificación reducida, y por tanto atenuando la
35 dependencia. Los ligandos sigma de fórmula (I) pueden inducir un

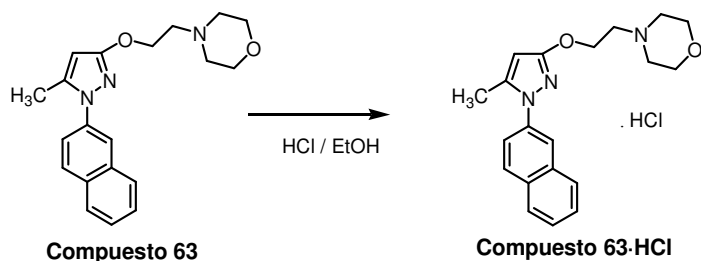
aumento en el efecto analgésico por un factor de 1,2, 1,5, 2, 3, 4 o más, incluso en algunos casos por un factor de 14 ó 15. Por ejemplo, en el caso de la prueba de alodinia mecánica con morfina, el aumento observado con 10 mg del compuesto 63 fue de
 5 desde el 2,7% hasta el 29,1% (véase la figura 1). Otras dosificaciones en la misma prueba han alcanzado aumentos de desde el 14,7% hasta el 56,3%, del 44,0% al 83,0% o del 41,0% al 93,8%

Por ejemplo, el régimen de dosificación que debe
 10 administrarse al paciente dependerá del peso del paciente, el tipo de aplicación, el estado y la gravedad de la enfermedad. Un régimen de dosificación preferido comprende una administración de un compuesto de fórmula I dentro de un intervalo de 0,5 a 100 mg/kg y del opioide u opiáceo de desde 0,15 hasta 15 mg/kg. La
 15 administración puede realizarse una vez o en varias ocasiones.

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

20 Ejemplos

Ejemplo 1. Síntesis de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-morfolina (compuesto 63) y su sal de clorhidrato



25 El compuesto 63 puede prepararse tal como se dio a conocer en la solicitud previa WO2006/021462. Su clorhidrato puede obtenerse según el siguiente procedimiento:

Se disolvió el compuesto 63 (6,39 g) en etanol saturado con HCl, se agitó entonces la mezcla durante algunos minutos y se

evaporó hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en isopropanol. Las aguas madre de la primera cristalización produjeron una segunda cristalización mediante concentración. Ambas cristalizaciones tomadas juntas proporcionaron 5,24 g (63%) de la sal de clorhidrato correspondiente (p.f. = 197-199°C).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm: 10,85 (sa, 1H), 7,95 (m, 4H), 7,7 (dd, $J=2,2$, 8,8 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 5,9 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,55-3,4 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

10 Pureza por HPLC: 99,8%

Ejemplo 2. Evaluación de la actividad analgésica frente al dolor posoperatorio en ratas: Efecto sinérgico potenciado del compuesto 63, opioides y opiáceo en el tratamiento del dolor posoperatorio

a) Protocolo general para la evaluación de analgesia en el tratamiento del dolor posoperatorio

Se realizó la inducción de la anestesia en ratas con isoflurano al 3% para uso veterinario, empleando un vaporizador Ohmeda y una cámara de anestesia. Se mantuvo la anestesia durante la operación quirúrgica mediante un tubo que dirige los vapores de isoflurano al hocico del animal. Una vez que se anestesiaron las ratas, se les tumbó en una posición boca abajo y se limpiaron sus patas traseras derechas con alcohol.

Entonces, se hizo una incisión en la piel de la pata trasera de aproximadamente 10 mm por medio de un bisturí, comenzando a aproximadamente 5 mm desde el talón y extendiéndose hacia los dedos. Se localizó la fascia y por medio de unas tijeras curvas se elevó el músculo y se hizo una incisión longitudinal de aproximadamente 5 mm, por tanto el origen del músculo y su inserción permanecieron intactos. Por tanto, se lesionaron tanto los tejidos superficiales (piel) y profundos (músculo) como los nervios. Se cosió la piel de la pata con un punto de sutura con seda trenzada (3.0) y se limpió la herida con povidona.

Se realizó la evaluación siempre 4 horas tras la cirugía (incisión plantar), 30 ó 60 minutos tras la administración de dicho producto. Se llevaron a cabo dos tipos de análisis:

- 5 - Se sometió a prueba la alodinia mecánica usando filamentos de von Frey: se colocaron los animales en cilindros de metacrilato sobre una superficie elevada, con suelo de malla metálica perforada con el fin de aplicar los filamentos. Tras un periodo de aclimatación de aproximadamente 30 minutos dentro de los cilindros, se estimularon ambas patas traseras (la pata lesionada y la no lesionada, sirviendo ésta última como control), comenzando con el filamento de fuerza más baja (0,4 g) y alcanzando un filamento de 15 g. La respuesta del animal al dolor se manifestó mediante la retirada de la pata como consecuencia del estímulo doloroso provocado por un filamento. Se registró el umbral de presión (fuerza en gramos) que provocó la retirada de la pata.
- 10 - Se sometió a prueba la hiperalgesia térmica usando una prueba plantar Ugo Basile: se colocaron los animales en las jaulas de metacrilato de dicho aparato, que tienen un suelo de cristal. El periodo de aclimatación dentro de las jaulas fue de aproximadamente 10 minutos. El estímulo térmico provino de una lámpara que se movía por debajo del suelo de cristal y que se aplicó a ambas patas, con un intervalo mínimo de 1 minuto entre ambas estimulaciones con el fin de evitar comportamientos de aprendizaje. La rata podía retirar la pata libremente cuando siente el dolor producido por el calor que proviene desde la lámpara; entonces se apaga y se registra el tiempo de latencia hasta la respuesta de retirada en segundos. Con el fin de evitar hacer daño a la pata del animal, se apagó la lámpara automáticamente tras 32 segundos.

b) Opiáceo: morfina

Se evaluó la eficacia de morfina y el compuesto 63 en ratas por separado tal como sigue: 1) se administró morfina a una
35 dosis constante de 0,625 mg/kg y 2) se administró compuesto 63 a

diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg). Se realizaron ambas administraciones 3,5 horas tras la cirugía.

Posteriormente se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de morfina y compuesto 63 a diferentes dosis de
5 compuesto 63 (10, 20, 40 y 80 mg/kg) mientras que la dosis de morfina permaneció constante (0,625 mg/kg). Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía.

Se sometieron a prueba los sujetos tratados según los protocolos de alodinia mecánica e hiperalgesia térmica
10 anteriores. El compuesto 63 potencia la analgesia de la morfina en el tratamiento del dolor posoperatorio en ambos protocolos. Véanse las figuras 1, 2 y 5.

c) Opioide: tramadol

15 Se evaluó la eficacia de tramadol y compuesto 63 en ratas por separado tal como sigue: 1) se administró tramadol a una dosis constante de 1,25 mg/kg y 2) se administró compuesto 63 a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg). Se realizaron ambas administraciones 3,5 horas tras la cirugía.

20 Posteriormente se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de tramadol y compuesto 63 a diferentes dosis de compuesto 63 (5, 10, 20 y 40 mg/kg) mientras que la dosis de tramadol permaneció constante (1,25 mg/kg). Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía.

25 Se sometieron a prueba los sujetos tratados según los protocolos de alodinia mecánica e hiperalgesia térmica anteriores. El compuesto 63 potencia la analgesia del tramadol en el tratamiento del dolor posoperatorio en ambos protocolos. Véanse las figuras 3, 4 y 6.

30

d) Opioide: sufentanilo

Se evaluó la eficacia de sufentanilo y el compuesto 63 en ratas por separado tal como sigue: 1) se administró sufentanilo a una dosis constante de 0,003 mg/kg y 2) se administró

compuesto 63 a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg). Se realizaron ambas administraciones 3,5 horas tras la cirugía.

Posteriormente se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de sufentanilo y compuesto 63 a diferentes dosis de compuesto 63 (5, 10, 20 y 40 mg/kg) mientras que la dosis de sufentanilo permaneció constante (0,003 mg/kg). Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía.

Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior. El compuesto 63 potencia la analgesia del sufentanilo en el tratamiento del dolor posoperatorio en dicho protocolo. Véase la figura 7.

e) Opioide: remifentanilo

Se evaluó la eficacia de remifentanilo y el compuesto 63 en ratas por separado tal como sigue: 1) se administró remifentanilo a una dosis constante de 0,01 mg/kg y 2) se administró compuesto 63 a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg). Se realizaron ambas administraciones 3,5 horas tras la cirugía.

Posteriormente se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de remifentanilo y compuesto 63 a diferentes dosis de compuesto 63 (2,5, 5, 10, 20, 40 y 80 mg/kg) mientras que la dosis de remifentanilo permaneció constante (0,01 mg/kg). Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía.

Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior. El compuesto 63 potencia la analgesia del remifentanilo en el tratamiento del dolor posoperatorio en dicho protocolo. Véase la figura 8.

f) Opioide: fentanilo

Se evaluó la eficacia de fentanilo y el compuesto 63 en ratas por separado tal como sigue: 1) se administró fentanilo a una dosis constante de 0,01 mg/kg y 2) se administró compuesto

63 a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg). Se realizaron ambas administraciones 3,5 horas tras la cirugía.

Posteriormente se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de fentanilo y compuesto 63 a diferentes dosis de compuesto 63 (10, 20, 40 y 80 mg/kg) mientras que la dosis de fentanilo permaneció constante (0,01 mg/kg). Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía.

Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior. El compuesto 63 potencia la analgesia del fentanilo en el tratamiento del dolor posoperatorio en dicho protocolo. Véase la figura 9.

g) Opiode: tapentadol

Se evaluó la eficacia de tapentadol y el compuesto 63 en ratas por separado tal como sigue: 1) se administró tapentadol a una dosis constante de 1,25 mg/kg y 2) se administró compuesto 63 a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg). Se realizaron ambas administraciones 3,5 horas tras la cirugía.

Posteriormente se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de tapentadol y compuesto 63 a diferentes dosis de compuesto 63 (5, 10, 20 y 40 mg/kg) mientras que la dosis de tapentadol permaneció constante (1,25 mg/kg). Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía.

Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior. El compuesto 63 potencia la analgesia del tapentadol en el tratamiento del dolor posoperatorio en dicho protocolo. Véase la figura 10.

h) Opiode: oxicodona

Se evaluó la eficacia de oxicodona y el compuesto 63 en ratas por separado tal como sigue: 1) se administró oxicodona a una dosis constante de 0,039 mg/kg y 2) se administró compuesto 63 a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg). Se realizaron ambas administraciones 3,5 horas tras la cirugía.

Posteriormente se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de oxicodona y compuesto 63 a diferentes dosis de compuesto 63 (2,5, 5, 10, 20 y 40 mg/kg) mientras que la dosis de oxicodona permaneció constante (0,039 mg/kg). Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía.

Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior. El compuesto 63 potencia la analgesia de la oxicodona en el tratamiento del dolor posoperatorio en dicho protocolo. Véase la figura 11.

10

i) Opioide: buprenorfina

Se evaluó la eficacia de buprenorfina y el compuesto 63 en ratas por separado tal como sigue: 1) se administró buprenorfina a una dosis constante de 0,0015 mg/kg y 2) se administró compuesto 63 a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg). Se realizaron ambas administraciones 3,5 horas tras la cirugía.

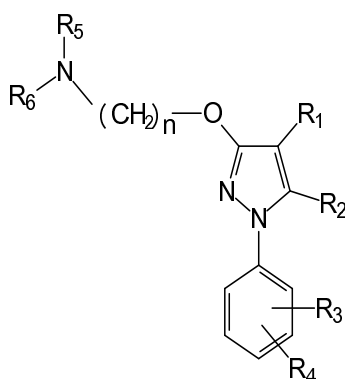
Posteriormente se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de buprenorfina y compuesto 63 a diferentes dosis de compuesto 63 (5, 10, 20 y 40 mg/kg) mientras que la dosis de buprenorfina permaneció constante (0,0015 mg/kg). Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía.

Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior. El compuesto 63 potencia la analgesia de la buprenorfina en el tratamiento del dolor posoperatorio en dicho protocolo. Véase la figura 12.

25

REIVINDICACIONES

1. Combinación para su administración, simultánea, separada o secuencial que comprende al menos un ligando sigma de fórmula (I), o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un opioide u opiáceo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía

**(I)**

en la que

R₁ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, o halógeno;

R₂ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido,

heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$,
 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ o
 halógeno;

5 **R₃** y **R₄** se seleccionan independientemente del grupo
 formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no
 sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido,
 alqueno sustituido o no sustituido, arilo
 sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o
 10 no sustituido, heterociclilo aromático o no
 aromático, sustituido o no sustituido,
 heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$,
 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ o
 15 halógeno, o juntos forman un sistema de anillos
 condensados opcionalmente sustituido;

R₅ y **R₆** se seleccionan independientemente del grupo
 formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no
 sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido,
 20 alqueno sustituido o no sustituido, arilo
 sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o
 no sustituido, heterociclilo aromático o no
 aromático, sustituido o no sustituido,
 heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$,
 25 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$,
 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ o
 halógeno;

o juntos forman, con el átomo de nitrógeno al que
 están unidos, un grupo heterociclilo aromático o no
 30 aromático, sustituido o no sustituido;

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

t es 1, 2 ó 3;

R₈ y **R₉** se seleccionan cada uno independientemente de
 hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido,
 35 cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno

- sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido o halógeno.
2. Combinación según la reivindicación 1, en la que R_1 se selecciona de H, $-COR_8$ o alquilo sustituido o no sustituido.
 3. Combinación según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que R_2 es H o alquilo.
 4. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que R_3 y R_4 se sitúan en las posiciones meta y para del grupo fenilo.
 5. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de halógeno o alquilo sustituido o no sustituido.
 6. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que R_3 y R_4 juntos forman un sistema de anillos de naftilo condensados.
 7. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que n se selecciona de 2, 3, 4.
 8. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que R_5 y R_6 juntos forman un grupo morfolin-4-ilo.
 9. Combinación según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula I se selecciona de:
 - [1] 4-{2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil}morfolina,
 - [2] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
 - [3] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
 - [4] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,

- [5] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [6] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
- 5 [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina,
- [8] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-4-metilpiperazina,
- [9] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazin-carboxilato de etilo,
- 10 [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona,
- [11] 4-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- 15 [12] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [13] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- [14] 1-[2-(1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]-piperidina,
- 20 [15] 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
- [16] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- 25 [17] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [18] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- [19] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- 30 [20] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
- [21] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

- [22] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,
- [23] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol,
- 5 [24] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,
- [25] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metilpiperazina,
- [26] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1H-imidazol,
- 10 [27] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina,
- [28] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-fenilpiperidina,
- 15 [29] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona,
- [30] 2-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- [31] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- 20 [32] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
- [33] 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- 25 [34] 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- [35] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [36] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- 30 [37] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [38] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,

- [39] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [40] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- 5 [41] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- [42] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina,
- [43] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}pirrolidin-3-amina,
- 10 [44] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [46] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
- 15 [47] 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [48] 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- [49] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- 20 [50] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,
- [51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-2,6-dimetilmorfolina,
- 25 [52] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,
- [53] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol,
- [55] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina,
- 30 [56] N-bencil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-metilbutan-1-amina,
- [57] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-(2-metoxietil)-N-metilbutan-1-amina,

- [58] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}tiomorfolina,
- [59] 1-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1H-pirazol-4-il]etanona,
- 5 [60] 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona,
- [61] 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona,
- [62] 1-{1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(dietilamino)etoxi]-5-metil-1H-pirazol-4-il}etanona,
- 10 [63] 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [64] N,N-dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etanamina,
- 15 [65] 1-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [66] 5-metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- o sus sales, solvatos o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20
10. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende un opioide u opiáceo seleccionado del grupo que consiste en morfina, tramadol, sufentanilo, remifentanilo, fentanilo, tapentadol, oxicodona y buprenorfina o un análogo de los mismos.
- 25
11. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo la combinación clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina.
- 30
12. Combinación según la reivindicación 1, comprendiendo la combinación clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y un opioide u opiáceo seleccionado del grupo que consiste en morfina, tramadol, sufentanilo, remifentanilo, fentanilo, tapentadol, oxicodona y buprenorfina.
- 35

13. Ligando sigma de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la potenciación del efecto analgésico de un opioide u opiáceo y/o para la disminución de la dependencia inducida por el mismo, cuando se usa dicho opioide u opiáceo en la prevención y/o el tratamiento del dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía.
14. Ligando sigma de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la potenciación del efecto analgésico de un opioide u opiáceo cuando se usa dicho opioide u opiáceo en la prevención y/o el tratamiento del dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía.
15. Ligando sigma de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la disminución de la dependencia inducida por el mismo, cuando se usa dicho opioide u opiáceo en la prevención y/o el tratamiento del dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía.

RESUMEN

La invención se refiere a una combinación que comprende un
ligando sigma de fórmula (I) y un opioide u opiáceo para su uso
en la prevención y/o el tratamiento del dolor desarrollado como
5 consecuencia de la cirugía, especialmente dolor neuropático
periférico, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia,
hiperpatía, neuralgia, neuritis o neuropatía. La invención
también se refiere a los ligandos sigma de fórmula (I) para su
uso en la potenciación del efecto analgésico de un opioide u
10 opiáceo y/o para la disminución de la dependencia inducida por
el mismo, cuando se usa dicho opioide u opiáceo en la prevención
y/o el tratamiento del dolor desarrollado como consecuencia de
la cirugía.

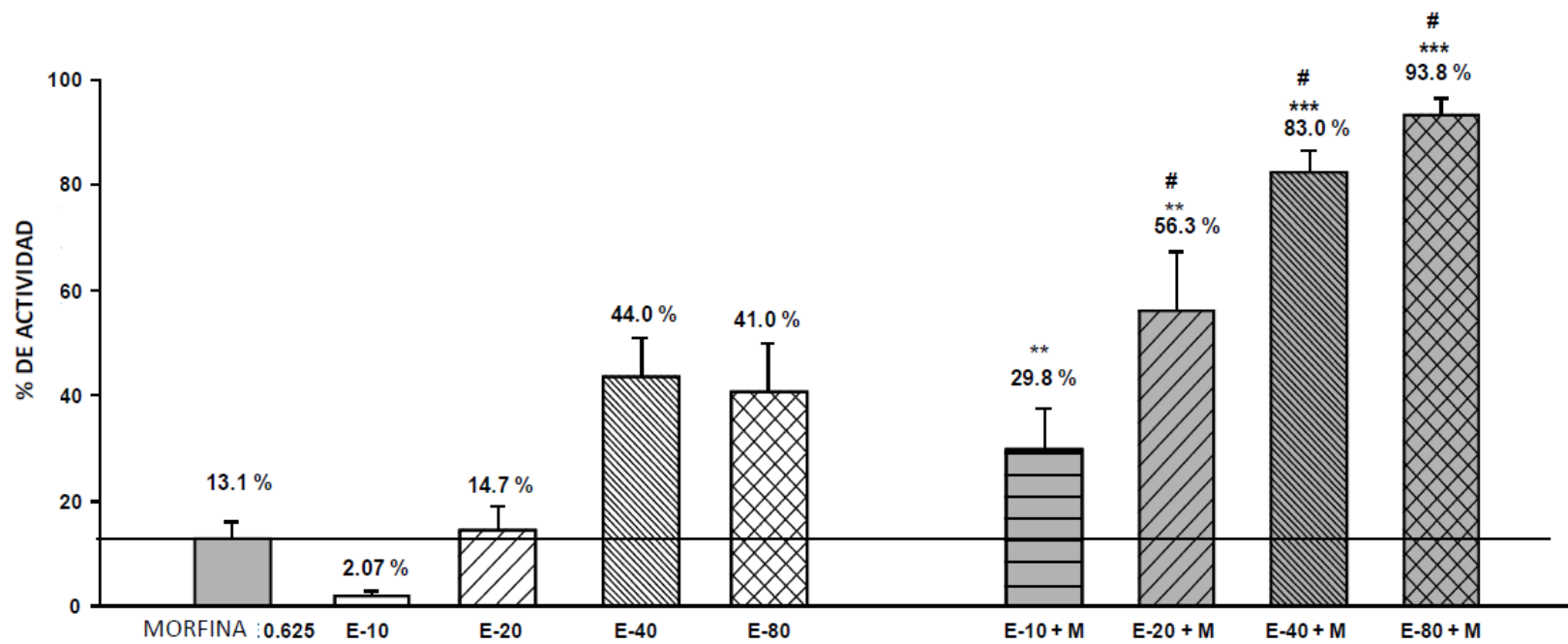


FIGURA 1

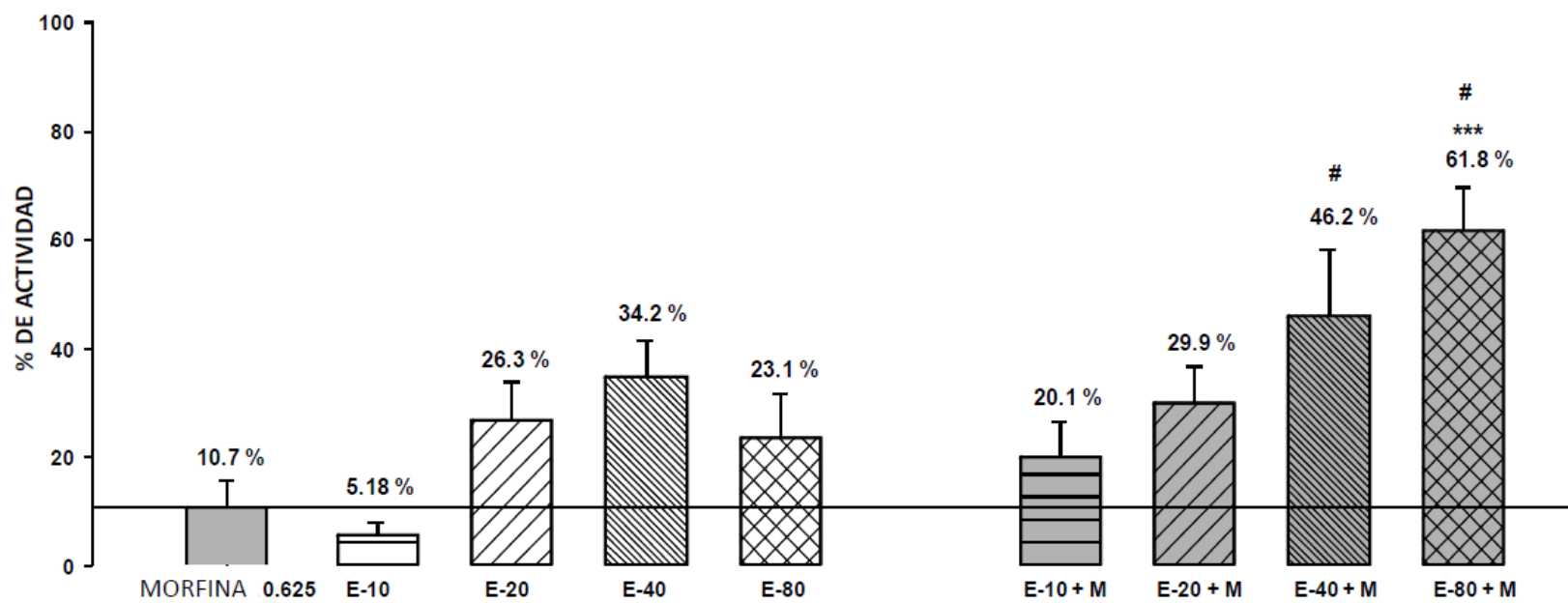


FIGURA 2

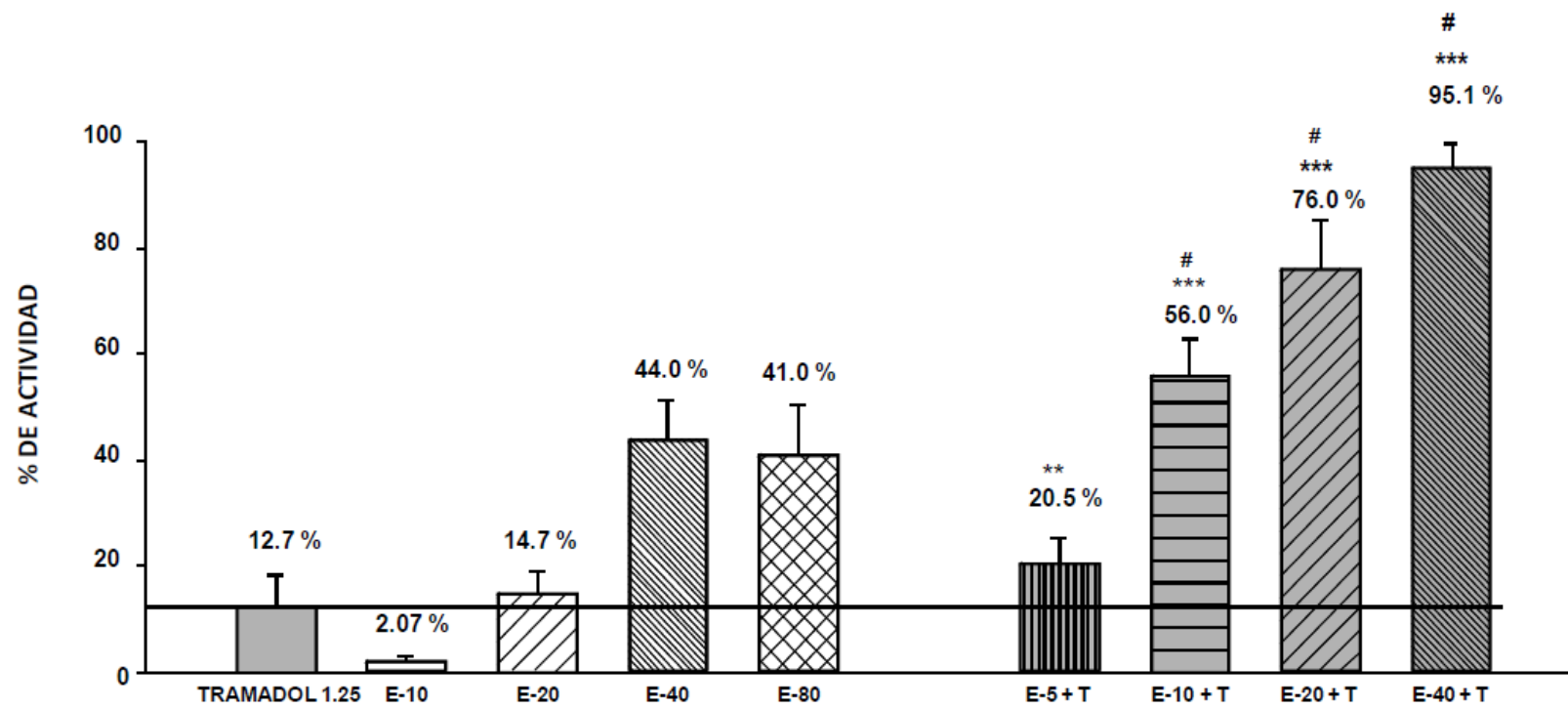


FIGURA 3

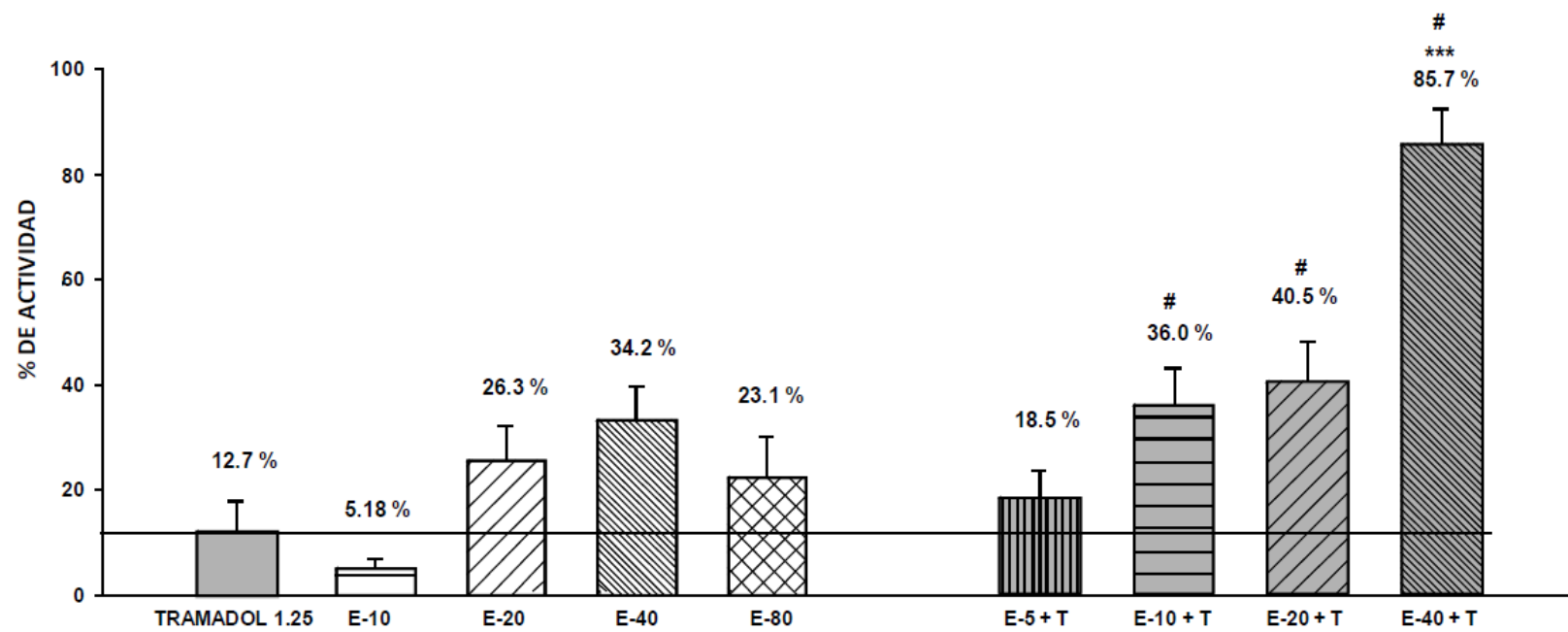


FIGURA 4