



No. 13-019557 - 00000-0000

Fecha: 2013-02-01 17:11:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: USO DE LIGANDOS SIGMA EN LA HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES.

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

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 01 de Febrero de 2013

P2013/000025



No. 13-019557-00000-0000

Fecha: 2013-02-01 17:11:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000025

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/EP2011/063286

Fecha Agosto 02, 2011

Publicación Internacional No. WO 2012/016980 A3

Fecha Febrero 09, 2012

6

Título (54) USO DE LIGANDOS SIGMA EN LA HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES.

Clasificación Internacional (51) A61K 31/415; A61K 31/4155; A61K 31/5377; A61P 23/00; A61P 29/00.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Agosto 03, 2010

(31) Número de Solicitud

10382215.1

9

Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

10

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 Exp. No. 10-148.511

☐

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.

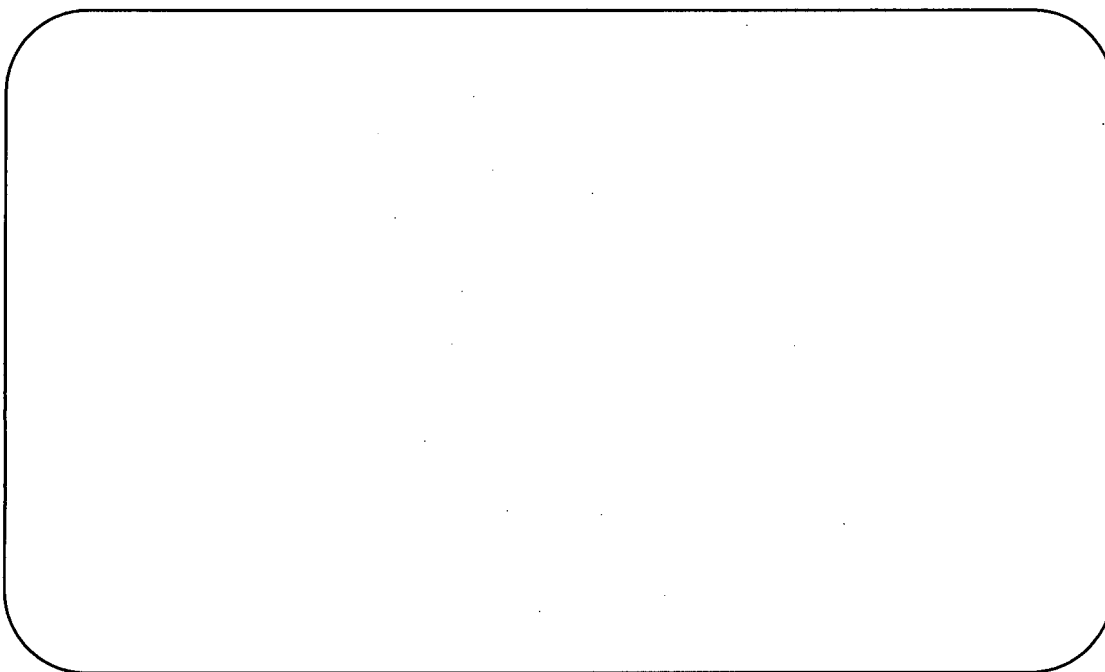
☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

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/EP2011/063286

VELA HERNÁNDEZ, José Miguel

Rambla Badal nº 153, 8º, 3ª

E- 08028 Barcelona

España

Nacionalidad: Española

ZAMANILLO-CASTANEDO, Daniel

Avda. Mare de Dèu de Montserrat, 252, 5º- 2ª

E-08041 Barcelona

España

Nacionalidad: Española

PUIG RIERA de CONIAS, Margarita

C/ Roger de Lluria, 8 3º1

E-08010 Barcelona

España

Nacionalidad: Española

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 006052
		Bogotá D.C., Enero 21 de 2013 - 16:28:20

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	181303194	18/01/2013	13.295.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	BENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00 500.000.00
			\$500.000.00

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

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-019557- -00000-0000
Fecha: 2013-02-01 17:11:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



No. 13-019557-00000-0000

Fecha: 2013-02-01 17:11:56

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 4

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTIL ☐

☐	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 ☐

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia:		Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-01955-704		
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:
AUXO CD

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:

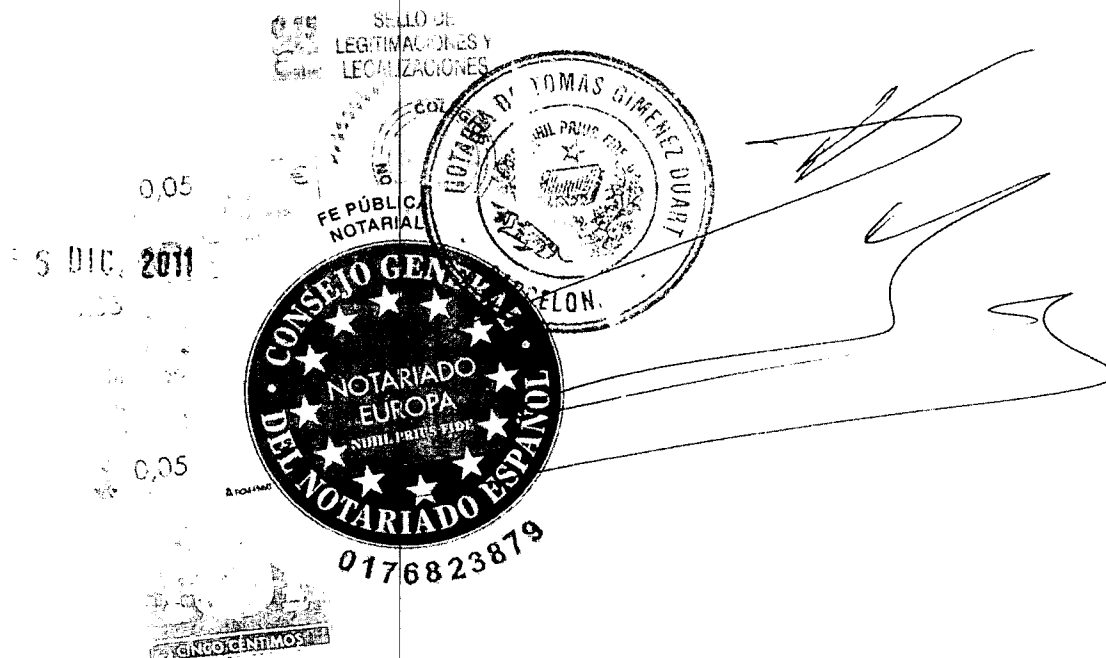
Eduard VALENTÍ VAL
Legal Representative

-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.-----



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.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 February 2012 (09.02.2012)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/016980 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 31/415 (2006.01) *A61P 23/00* (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2011/063286

(22) International Filing Date:

2 August 2011 (02.08.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

10382215.1 3 August 2010 (03.08.2010) 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]; Rambla Badal nº 153, 8º, 3ª, E- 08028 Barcelona (ES). **ZAMANILLO-CASTANEDO, Daniel** [ES/ES]; Avda. Mare de Déu de Montserrat, 252, 5º- 2ª, E-08041 Barcelona (ES). **PUIG RIERA de CONIAS, Margarita** [ES/ES]; C/ Roger de Lluria, 8 3ª, E - 08010 Barcelona (ES).

(74) Agent: **BERNARDO NORIEAGA, Francisco**; ABG Patentes, S.L., Avenida de Burgos, 16 D, Edificio Euro-mor, 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).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: USE OF SIGMA LIGANDS IN OPIOID-INDUCED HYPERALGESIA

(57) Abstract: The invention refers to the use of a sigma ligand, particularly a sigma ligand of formula (I) to prevent and/or treat opioid-induced hyperalgesia (OIH) associated to opioid therapy.



WO 2012/016980 A2

USE OF SIGMA LIGANDS IN OPIOID-INDUCED HYPERALGESIA

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to the use of sigma receptor ligands in the prevention
5 and/or treatment of opioid-induced hyperalgesia (OIH) associated to opioid therapy,
including the combination of opioids with a sigma receptor ligand for the treatment
and/or prevention of OIH.

BACKGROUND

10 Opioids and opiates are potent analgesics widely used in clinical practice. Opiates refer
to alkaloids extracted from poppy pods (Opium Poppy; *Papaver Somniferum*) and their
semi-synthetic counterparts which bind to the opioid receptors. Basically to be called
an opiate one has to either be a natural opioid receptor agonist or start the refining
process with one of the natural alkaloid molecules. Once chemically altered, such as
15 the process of converting morphine into heroin, the drug is then labeled as a semi-
synthetic opiate or semi-synthetic opioid – the terms can be used interchangeably.
Semi-synthetic opiates (or semi-synthetic opioids) include heroin (diamorphine),
oxycodone, hydrocodone, dihydrocodiene, hydromorphone, oxymorphone,
buprenorphine and etorphine. In contrast, opioid is a blanket term used for any drug
20 which binds to the opioid receptors. Opioids include all of the opiates as well as any
synthesized drug that bind to opioid receptors. Synthetic opioids include methadone,
pethidine, fentanyl, alfentanil, sufentanil, remifentanil, carfentanyl, tramadol, tapentadol
and loperamide.

Opioid and opiates drugs are classified typically by their binding selectivity in respect of
25 the cellular and differentiated tissue receptors to which specific the drug binds as a
ligand. There are 3 well-defined or "classical" types of opioid receptor: mu (μ), delta (δ),
and kappa (κ). More recently, cDNA encoding an "orphan" receptor named ORL1
(opioid receptor-like) was identified which has a high degree of homology to the
"classical" opioid receptors. All the opioid receptors are G-protein coupled receptors
30 and possess the same general structure: an extracellular N-terminal region, seven
transmembrane domains and an intracellular C-terminal tail structure. Pharmacological

evidence supporting for subtypes of each receptor and other types of novel, less well-characterised opioid receptors have also been postulated. The well-known opioid analgesics bind to and activate selectively the opioid mu receptors; that is, they act as agonists at mu opioid receptors. The sigma receptor, however, is not regarded as an opioid receptor.

Opioid analgesics are recommended for the management of moderate to severe pain including that which occurs following surgery and trauma and in many patients with cancer. Apart from pain relief, opioid analgesics also produce a range of common well-known side effects (e.g., sedation, emesis, constipation, respiratory depression, dependence).

In addition to the afore-mentioned side-effects, it has been appreciated more recently that opioid analgesics may also activate a pro-nociceptive mechanism resulting in the phenomenon of opioid-induced hyperalgesia (OIH) [also called opioid-induced abnormal pain sensitivity]. OIH is a recognized complication of opioid therapy characterized by enhanced pain sensitivity. Somewhat paradoxically, opioid therapy aiming at alleviating pain may render patients more sensitive to pain and potentially may aggravate their preexisting pain. In fact, OIH should be considered in the differential when opioid therapy fails. Hence, any apparent decrease in opioid analgesic effectiveness may be due at least in part to the presence of OIH rather than reflecting a worsening of the disease state and/or the development of pharmacological tolerance.

As disclosed in the art (Sandford, M. et al.; Pain Physician 2009; 12:679-684) the existence of OIH is proved by basic science evidence (Mao, J.; Pain 2002; 100:213-217) and by clinical evidence (Guignard, B. et al.; Anesthesiology 2000; 93:409-417 and Angst, M.S. et al.; Anesthesiology 2006; 104:570-587). Additionally there are neurobiological mechanisms discussed for OIH involving the central glutaminergic system, the spinal dynorphins or the descending facilitation.

OIH is evidenced by individuals taking opioids, which can develop an increasing sensitivity to noxious stimuli (hyperalgesia), even evolving a painful response to previously non-noxious stimuli (allodynia). Increased pain in OIH may result from one or more of the following: pain in the absence of a noxious stimulus (spontaneous pain), increased duration of pain in response to brief stimulation (ongoing pain or hyperpathia), reduced pain threshold (allodynia), increased responsiveness to suprathreshold stimulation (hyperalgesia), spread of pain and hyperalgesia to uninjured

tissue (referred pain and secondary hyperalgesia), and abnormal sensations (e.g., dysesthesia, paresthesia).

OIH is a phenomenon often associated with the long term use of opioids, but some studies have demonstrated that this effect can also occur after only a single dose of
5 opioids (E. Celerier et al., J. Neurosci. 21, 4074–4080 (2001)). Thus, OIH occurs following both acute and chronic opioid administration. In this way, OIH is a less recognized side effect of chronic opioid therapy. However, it is becoming more prevalent as the number of patients receiving opioids for chronic pain increases (Trescot, A.M. et al.; Pain Physician 2008; 11:S12-S16).

10 Increases in pain intensity can occur upon discontinuation of opioid therapy but such an abnormal increased pain sensitivity including hyperalgesia or allodynia can occur also in the absence of overt opioid withdrawal in subjects that have been administered opioid drugs.

The cellular mechanisms underpinning OIH have been proposed to be in common with
15 those of neuropathic pain and analgesic tolerance involving augmented glutamatergic signaling and persistent activation of the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA)-nitric oxide synthase (NOS)-nitric oxide (NO) signaling cascade.

Another mechanism proposed to underpin opioid-induced excitatory signaling involves stimulation of adenylate cyclase formation via G_{s5} -coupled opioid receptors that
20 opposes inhibition of adenylate cyclase formation via $G_{i/o}$ -coupled opioid receptors to attenuate levels of pain relief (Smith, M.T.; Acute Pain 2008; 10:199-200).

It is known that the combination of opioid analgesics with agents that block excitatory opioid signaling pathways can improve pain relief. Some strategies include combining opioid analgesics with NMDA-receptor antagonists, such as low dose ketamine, and
25 more recently, clinical trials have investigated combinations of ultra-low dose naltrexone (non-selective opioid antagonist) and opioid agonists such as morphine and oxycodone to selectively block signaling via G_{s5} -coupled opioid receptors (Smith, M.T.; Acute Pain; 2008; 10; 199-200) that are useful in the prevention and/or treatment of opioid-induced hyperalgesia.

30 Sigma receptors are non-opioid receptors of great interest in pharmacology. 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 pharmacoactive 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
5 for both subtypes.

It has been reported that some sigma receptor ligands (i.e., haloperidol) in combination with opioids are capable of modulating the analgesic effect of opioids (both kappa and mu opioids) in models of acute thermal nociceptive tests (i.e., radiant heat tail-flick test) in mice (Mei J and Pasternak GW, Sigma 1 receptor modulation of opioid analgesia in
10 the mouse, J Pharmacol Exp Ther. 2002, 300(3):1070-1074) and rats (Chien CC and Pasternak GW, Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats, Neurosci Lett. 1995, 190(2):137-139). Recently it has been shown that some sigma-1 receptor antagonists potentiate opioid analgesia in models of acute thermal nociceptive pain and that this potentiation of analgesia is not accompanied by potentiation of opioid side
15 effects (i.e., dependence) (WO 2009/130310). However, no information is available regarding inhibition of OIH by sigma-1 receptor ligands.

The treatment of OIH can be time-consuming and, at times, impractical. Weaning patients from high dose opioids usually requires time and patience. While reducing the opioid dose, patients may experience transient increases in pain or exacerbation of
20 pain and the hyperalgesic effect may not be mitigated until a certain critical dose of opioid is reached.

Breaking the cycle of OIH is an attractive course of action for the interventional pain specialist. Thus, there is still a need for substances that could be used as an adjuvant to opioid therapy for the prevention and/or treatment of the associated OIH.

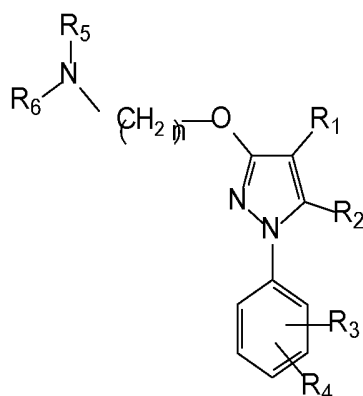
25

BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to the use of a sigma ligand as adjuvant in the opioid therapy of pain for the prevention and/or treatment of OIH associated to said opioid therapy. This benefit of the invention is more evident when the sigma ligand is
30 specifically a sigma-1 receptor antagonist, preferably in the form of a (neutral) antagonist, an inverse agonist or a partial antagonist.

Therefore, one aspect of the present invention relates to a sigma ligand for use in the prevention and/or treatment of OIH associated to opioid therapy.

In a preferred embodiment, said sigma ligand has the general formula (I):



5

(I)

wherein

R_1 is selected from the group consisting of hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted non-aromatic heterocyclyl, substituted or unsubstituted aromatic heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, and halogen;

R_2 is selected from the group consisting of 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, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, and halogen;

R_3 and R_4 are independently selected from the group consisting of 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, $-\text{COR}_8$, $-\text{C(O)OR}_8$, $-\text{C(O)NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH=NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC(O)R}_8$, $-\text{S(O)}_t\text{-R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C(O)R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N=CR}_8\text{R}_9$, and halogen, or together they form an optionally substituted fused ring system;

- 5 R_5 and R_6 are independently selected from the group consisting of 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, $-\text{COR}_8$, $-\text{C(O)OR}_8$,
 10 $-\text{C(O)NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH=NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC(O)R}_8$, $-\text{S(O)}_t\text{-R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C(O)R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N=CR}_8\text{R}_9$, and 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 and 8;

- 15 t is 1, 2 or 3;

R_8 and R_9 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
 20 alkoxy, substituted or unsubstituted aryloxy, and halogen;

or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof.

Another aspect of this invention refers to the use of sigma ligand as defined above for the manufacture of a medicament for the prevention and/or treatment of OIH
 25 associated to opioid therapy.

Another aspect of the invention is a method of treatment of a patient suffering from OIH associated to opioid therapy, which comprises administering to the patient in need of such a treatment or prophylaxis a therapeutically effective amount of a sigma ligand as defined above.

Another aspect of the invention refers to a combination of at least one sigma ligand as defined above and at least one opioid or opiate compound for simultaneous, separate or sequential administration, for use in the prevention and/or treatment of opioid-induced hyperalgesia associated to opioid therapy.

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

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1: Schematic representation of experimental protocol n° 1 (co-administration studies in the perioperative period) showing the time course for the assessment of mechanical sensitization induced by plantar incision. The opioid ligand was administered immediately after the surgery in three consecutive intraperitoneally injections (every 15 minutes). Paradigm 1 corresponds to a single administration of the sigma receptor ligand immediately before surgery and hence before opioid injection whereas Paradigm 2 corresponds to a single administration of the sigma receptor ligand immediately after the last opioid injection. The experimental protocol n° 1 represents a preventive approach as the sigma ligand is administered in the perioperative period (before-Paradigm 1 or immediately after-Paradigm 2 the opioid administration), long before hyperalgesia develops.

20 **Figure 2:** It shows the effect of Remifentanyl (opioid receptor agonist) and compound n° 63 (sigma antagonist) approached by Paradigm 1 according to experimental protocol n° 1 (co-administration studies in the perioperative period).

Figure 3: It shows the effect of Remifentanyl (opioid receptor agonist) and compound n° 63 (sigma antagonist) approached by Paradigm 2 according to experimental protocol n° 1 (co-administration studies in the perioperative period).

Figures 2 and 3 show that administration of the sigma ligand in the perioperative period inhibits the development of mechanical allodynia when administered both before (Paradigm 1) and after (Paradigm 2) opioid administration. At 40 and 80 mg/kg the sigma ligand (compound n° 63) inhibits allodynia secondary to both surgery and opioid (Remifentanyl) use (i.e., OIH). When compound n° 63 is administered at the dose of 20 mg/kg OIH is selectively blocked.

Figure 4: It shows the effect of Morphine (opioid receptor agonist) and compound n° 63 (sigma antagonist) approached by Paradigm 2 according to experimental protocol n° 1 (co-administration studies in the perioperative period). Similar to previous figures showing the effect on Remifentanil use, the sigma ligand (compound n° 63) also
5 inhibits allodynia secondary to surgery and OIH when Morphine was used.

Figure 5: It shows the effect of Morphine (opioid receptor agonist) and BD-1063 (sigma antagonist) approached by Paradigm 2 according to experimental protocol n° 1 (co-administration studies in the perioperative period). The sigma ligand BD-1063 at 80 mg/kg also inhibits the development of OIH when Morphine was used.

10 **Figure 6:** Schematic representation of experimental protocol n° 3 (co-administration studies in naïve rats) showing the time course for the assessment of Mechanical Sensitization (i.e., OIH) induced by opioids.

Figure 7: It shows the effect of Remifentanil (opioid ligand) and compound n° 63 (sigma antagonist) according to experimental protocol n° 3 (co-administration studies in
15 naïve rats). The figure 7 shows the inhibitory effect of compound n° 63 on remifentanil-induced hyperalgesia. The inhibitory effect on OIH is clear at 20 and 40 mg/kg.

Figure 8: It shows the effect of Remifentanil (opioid ligand) and compound BD-1063 (sigma antagonist) according to experimental protocol n° 3 (co-administration studies in naïve rats). Similar to compound n° 63, BD-1063 is able to inhibit OIH (i.e.,
20 remifentanil-induced hyperalgesia) when administered at 40 mg/kg.

Figure 9: It shows the effect of Morphine (opioid ligand) and compound BD-1063 (sigma antagonist) according to experimental protocol n° 3 (co-administration studies in naïve rats). Not only remifentanil- but also morphine-induced hyperalgesia is inhibited by the sigma ligand BD-1063 when co-administered to naïve rats at 40 mg/kg together
25 with the opioid.

Figure 10: It shows the effect of Fentanyl (opioid receptor agonist) and compound n° 63 (sigma antagonist) approached by Paradigm 2 according to experimental protocol n° 1 (co-administration studies in the perioperative period).

30 **Figure 11:** It shows the effect of Sufentanil (opioid receptor agonist) and compound n° 63 (sigma antagonist) approached by Paradigm 2 according to experimental protocol n° 1 (co-administration studies in the perioperative period).

Figure 12: Schematic representation of experimental protocol n° 2 (OIH precipitated by naloxone).

Figure 13: It shows the effect of Remifentanil (opioid receptor agonist) and compound n° 63 (sigma antagonist) according to experimental protocol n° 2 (OIH precipitated by naloxone).

Figure 14: It shows the effect of Morphine (opioid receptor agonist) and compound n° 63 (sigma antagonist) according to experimental protocol n° 2 (OIH precipitated by naloxone).

Figure 15: It shows the effect of Fentanyl (opioid receptor agonist) and compound n° 63 (sigma antagonist) according to experimental protocol n° 2 (OIH precipitated by naloxone).

Figure 16: It shows the effect of Sufentanil (opioid receptor agonist) and compound n° 63 (sigma antagonist) according to experimental protocol n° 2 (OIH precipitated by naloxone).

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 1 to 12 carbon atoms, containing no unsaturation, 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. Preferred alkyl radicals have from 1 to 6 carbon atoms. If substituted by aryl, it corresponds to an "Arylalkyl" radical, such as benzyl or phenethyl. If substituted by heterocyclyl, it corresponds to a "Heterocyclalkyl" radical.

"Alkenyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical consisting of 2 to 12 carbon atoms, containing at least one unsaturation, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond. Alkenyl 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. Preferred alkenyl radicals have from 2 to 6 carbon atoms.

"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 aromatic 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.

"Amino" refers to a radical of the formula $-NH_2$, $-NHR_a$ or $-NR_aR_b$, optionally quaternized, e.g., methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, propylamino, etc.

"Halogen", "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 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 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 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 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.

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" or "pharmaceutically 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^+).

5 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

10 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

15 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

20 solvent), including especially hydrates and alcoholates, like for example, methanolate. A preferred solvate is the hydrate.

Any compound that is a prodrug of a sigma ligand, in particular a prodrug of a compound 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

25 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

30 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), “Design and Applications of Prodrugs”

(H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers) and Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (April 2002).

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 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.

The sigma ligands, in particular the compounds 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 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 noted previously, the term "pharmaceutically acceptable salts, solvates, prodrugs" refers to any salt, solvate, or any other compound which, upon administration to the recipient is capable of providing (directly or indirectly) a compound as described herein. However, it will be appreciated that non-pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs also fall within the scope of the invention since those may be useful in the preparation of pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs. The preparation of salts, solvates and prodrugs can be carried out by methods known in the art.

As used herein, the terms "treat", "treating" and "treatment" include the eradication, removal, reversion, alleviation, modification, or control of opioid-induced hyperalgesia (OIH).

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 opioid-induced hyperalgesia (OIH).

Therefore, by "treating" or "treatment" and "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 OIH. As such, the method of the 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 acute and chronic OIH.

As used herein, the terms "sigma ligand" or "sigma receptor ligand" refer to any compound binding to the sigma receptor. As stated previously, the sigma ligand is preferably a sigma receptor antagonist in the form of a (neutral) antagonist, an inverse agonist or a partial antagonist.

An "agonist" is defined as a compound that binds to a receptor and has an intrinsic effect, and thus, increases the basal activity of a receptor when it contacts the receptor.

An "antagonist" is defined as a compound that competes with an agonist or inverse agonist for binding to a receptor, thereby blocking the action of an agonist or inverse agonist on the receptor. However, an antagonist (also known as a "neutral" antagonist) has no effect on constitutive receptor activity. Antagonists mediate their effects by
5 binding to the active site or to allosteric sites on receptors, or they may interact at unique binding sites not normally involved in the biological regulation of the receptor's activity. Antagonist activity may be reversible or irreversible depending on the longevity of the antagonist–receptor complex, which, in turn, depends on the nature of antagonist receptor binding.

- 10 A "partial antagonist" is defined as a compound that binds to the receptor and generates an antagonist response; however, a partial antagonist does not generate the full antagonist response. Partial antagonists are weak antagonists, thereby blocking partially the action of an agonist or inverse agonist on the receptor.

An "inverse agonist" is defined as a compound that produces an effect opposite to that
15 of the agonist by occupying the same receptor and, thus, decreases the basal activity of a receptor (i.e., signalling mediated by the receptor). Such compounds are also known as negative antagonists. An inverse agonist is a ligand for a receptor that causes the receptor to adopt an inactive state relative to a basal state occurring in the absence of any ligand. Thus, while an antagonist can inhibit the activity of an agonist,
20 an inverse agonist is a ligand that can alter the conformation of the receptor in the absence of an agonist.

"The sigma receptor/s" as used in this application is/are well known and defined using the following citation: "this binding site represents a typical protein different from opioid, NMDA, dopaminergic, and other known neurotransmitter or hormone receptor families"
25 (G. Ronsisvalle et al. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). Pharmacological data based on ligand binding studies, anatomical distribution and biochemical features distinguish at least two subtypes of σ receptors (R. Quiron et al., Trends Pharmacol. Sci. 13, 85-86 (1992); M.L. Leitner, Eur. J. Pharmacol. 259, 65-69 (1994); S.B. Hellewell and W.D. Bowen; Brain Res. 527, 244-253 (1990)) (G. Ronsisvalle et al. Pure Appl.
30 Chem. 73, 1499-1509 (2001)). The protein sequences of the sigma receptors (Sigma 1 (σ 1) and Sigma 2 (σ 2)) are known in the art (e.g. Prasad, P.D. et al., J. Neurochem. 70 (2), 443-451 (1998)). They show a very high affinity to various analgesics (e.g. pentazocine).

- “Compound/s binding to the sigma receptor” or “sigma ligand” as used in this application is/are defined as a compound having an IC₅₀ value of ≤ 5000 nM, more preferably ≤ 1000 nM, more preferably ≤ 500 nM on the sigma receptor. More preferably, the IC₅₀ value is ≤ 250 nM. More preferably, the IC₅₀ value is ≤ 100 nM.
- 5 Most preferably, the IC₅₀ value is ≤ 50 nM. The half maximal inhibitory concentration (IC₅₀) is a measure of the effectiveness of a compound in inhibiting biological or biochemical function. The IC₅₀ is the concentration of competing ligand which displaces 50% of the specific binding of the radioligand. Additionally, the wording
- 10 “Compound/s binding to the sigma receptor”, as used in the present application is defined as having at least ≥50% displacement using 10 nM radioligand specific for the sigma receptor (e.g. preferably [³H]-(+)-pentazocine) whereby the sigma receptor may be any sigma receptor subtype. Preferably, said compounds bind to the sigma-1 receptor subtype.

- Compounds binding to the sigma receptor, generally also referred to as sigma ligands,
- 15 are well known in the art. Many of them are encompassed by the “Compound/s binding to the sigma receptor” definition above. Although there are many known uses for sigma ligands, such as antipsychotic drugs, anxiolytics, antidepressants, stroke treatment, antiepileptic drugs and many other indications, including anti-migraine and general pain, there is no mention in the art of these compounds as useful for the treatment of
- 20 opioid-induced hyperalgesia (OIH) associated to opioid therapy.

Table 1 lists some sigma ligands known in the art (i.e. having an IC₅₀ ≤ 5000 nM). Some of these compounds may bind to the sigma-1 and/or to the sigma-2 receptor. These sigma ligands also include their respective salts, bases, and acids.

25

Table 1

(-)-Cyanopindolol hemifumarate	Cutamesine hydrochloride
(-)-(1R,2S)-cis-N-[2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]-2-pyrrolidinocyclohexylamine	Cyclobenzaprine HCl
(-)-1-[1-(3-Chlorophenyl)pyrrolidin-2-ylmethyl]-4-(2-phenylethyl)piperazine	Cycloheximide

(-)-Sparteine sulfate pentahydrate	Cyproheptadine HCl
(+)-Himbacine	Darrow Red HCl
(±)-1-Cyclohexyl-4-[3-(5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)propyl]piperazine	Demecarium Bromide
(1S,5R)-3-[2-(2-Adamantyl)ethyl]-1,8,8-trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]octane hydrochloride	Denatonium Benzoate
(2-Dibutylamino-Ethyl)-Carbamic Acid 2-(4-Benzofuran-2-Ylmethyl-Piperazin-1-Yl)-Ethyl Ester	Deptropine Citrate
(4-[1,2,3]Thiadiazol-4-Yl-Benzyl)-Carbamic Acid 1-(3-Methoxy-2-Nitro-Benzyl)-Piperidin-3-Ylmethyl Ester	Desloratadine
(4aα,8aα)-6-(4-Fluorophenyl)-2-(4-pyridylmethyl)-6-hydroxydecahydroisoquinoline; (4a,8a-cis)-6-(4-Fluorophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethyl)perhydroisoquinolin-6-ol	Dexbrompheniramine Maleate
(4aα,8aβ)-2-Benzyl-6-(4-fluorophenyl)-6-hydroxydecahydroisoquinoline	Dexchlorpheniramine Maleate
(6aR,9R)-5-Bromo-7-methyl-N-(2-propynyl)-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-fg]quinoline-9-carboxamide	Dexfenfluramine HCl
(S)-(-)-N-(2-Amino-3-phenylpropyl)-2-(3,4-dichlorophenyl)-N-methylacetamide hydrochloride	Dicyclomine HCl
(S)-Methamphetamine HCl	Diethylpropion HCl
[1-(9-Ethyl-9H-Carbazol-3-Ylmethyl)-Pyrrolidin-3-Yl]-Carbamic Acid 1-(3-Benzyloxy-4-Methoxy-Benzyl)-Piperidin-3-Ylmethyl Ester	Dimethisoquin HCl

[1-(9-Ethyl-9H-Carbazol-3-Ylmethyl)-Pyrrolidin-3-Yl]-Carbamic Acid 2-(Tert-Butoxycarbonyl-Naphthalen-1-Ylmethyl-Amino)-Ethyl Ester	Dimetindene Maleate
[4-(4-Ethyl-3,5-Dimethyl-Pyrazol-1-Yl)-Phenyl]-[4-(3-Phenyl-Allyl)-Piperazin-1-Yl]-Methanone	Diphe-manil Methylsulfate
1-(1,2-Diphenylethyl)Piperidine Maleate, (+/-)	Diphenidol HCl
1-(1,4-Ethano-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylmethyl)-4-methylpiperazine hydrate; 1-(Benzobicyclo[2.2.2]octen-2-ylmethyl)-4-methylpiperazine hydrate	Diphenoxylate HCl
1-(1-Adamantyl)-2-[4-(2H-naphtho[1,8-cd]isothiazol-2-ylmethyl)piperidin-1-yl]ethanone S,S-dioxide hydrochloride	Diphenylpyraline HCl
1-(1-Naphthyl)Piperazine HCl	Dipropyldopamine HBr
1-(2-Benzyloxyethyl)-4-(3-phenylpropyl)piperazine dihydrochloride	Doxepin HCl
1-(2-Phenylethyl)piperidine oxalate	Dyclonine HCl
1-(3-Chlorophenyl)Piperazine HCl	Ebastine
1-(3-Chlorothien-2-yl)-2-[4-(4-fluorobenzyl)piperidin-1-yl]ethanol	Econazole Nitrate
1-(4-Bromo-Benzenesulfonyl)-4-(2-Tert-Butylsulfanyl-Benzyl)-Piperazine	Epinastine HCl
1-(4-Chloro-3-hydroxyphenyl)-2-[4-(4-fluorobenzyl)piperidin-1-yl]ethanol	Ethaverine HCl
1-(4-Chlorophenyl)-3-(hexahydroazepin-1-ylmethyl)pyrrolidin-2-one	Ethopropazine HCl
1-(4-Chlorophenyl)-3(R)-[4-(2-methoxyethyl)-1-piperazinylmethyl]pyrrolidin-2-one (-)-D-	Eticlopride HCl, S(-)-

tartrate	
1-(4-Chlorophenyl)-3(R)-[4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-ylmethyl]pyrrolidin-2-one dihydrochloride	Etofenamate
1'-(4-Fluorobenzyl)-1,3-dihydrospiro[2-benzofuran-1,4'-piperidine]	Etonitazenyl Isothiocyanate
1-(4-Fluorophenyl)-4-[4-(5-fluoro-2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butan-1-ol hydrochloride	Femoxetine HCl
1-(4-Fluorophenyl)-4-[4-(5-fluoropyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]butan-1-ol; 1-[4-(4-Fluorophenyl)-4-hydroxybutyl]-4-(5-fluoropyrimidin-2-yl)piperazine	Fenfluramine HCl
1'-(4-Phenylbutyl)spiro[1,3-dihydroisobenzofuran-1,4'-piperidine]	Fenticonazole Nitrate
1-(Cyclobutylmethyl)-2-[3-phenyl-2(E)-propenyl]pyrrolidine hydrochloride	Fipexide HCl
1-(Cyclohexylmethyl)-3'-methoxy-5'-phenyl-4',5'-dihydro-3'H-spiro[piperidine-4,1'-pyrano[4,3-c]pyrazole]	Flavoxate HCl
1-(Cyclopropylmethyl)-4-[2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl]piperidine hydrobromide	Flunarizine diHCl
1,4-Bis[spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-yl]butane	Fluoxetine Related Compound B
1-[(1R,3R)-2,2-Dimethyl-3-(2-phenoxyethyl)cyclobutylmethyl]piperidine	Fluperlapine
1-[2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]-3-(pyrrolidin-1-yl)piperidine	Fluphenazine Decanoate DiHCl
1-[2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]-4-(3-phenylpropyl)piperazine	Fluphenazine Enanthate DiHCl

1-[2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]-4-methylpiperazine	Fluphenazine HCl
1-[2-(4-Fluorophenyl)ethyl]-4,4-dimethylhexahydroazepine hydrochloride	Fluphenazine N-Mustard DiHCl
1-[2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl]ethyl]piperidine oxalate	Flurazepam Related Compound C
1-[2-Benzyloxy-1(R)-phenylethyl]-4-cyclohexylpiperazine dihydrochloride	Fluspirilene
1-[3-(2-Oxo-3-phenylimidazolin-1-yl)propyl]spiro[piperidine-4,1'(3H)-isobenzofuran] hydrochloride; 1-Phenyl-3-[3-[spiro[piperidine-4,1'(3H)-isobenzofuran]-1-yl]propyl]imidazolin-2-one hydrochloride	GBR 12783 DiHCl
1-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propyl]-4-(4-phenylbutyl)perhydro-1,4-diazepine dihydrochloride	GBR 12909 DiHCl
1-[3-(4-Chlorophenoxy)propyl]-4-methylpiperidine hydrochloride	GBR 13069 DiHCl
1-[3-(4-Phenyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)propyl]piperidine	GBR-12935 DiHCl
1-[4-(6-Methoxynaphthalen-1-yl)butyl]-3,3-dimethylpiperidine hydrochloride	GR 89696 Fumarate
1-[4-[2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl]piperazin-1-yl]ethanone oxalate	Guanabenz Acetate
11-[5-(4-Fluorophenyl)-5-oxopentyl]-5,6,7,8,9,10-hexahydro-7,10-iminocyclohept[b]indole	Guanadrel Sulfate
1-Benzyl-3beta-[3-(cyclopropylmethoxy)propyl]-2alpha,3alpha,4beta-trimethylpiperidine	Halofantrine HCl

1-Benzyl-3-methoxy-3',4'-dihydrospiro(piperidine-4,1'-thieno[3,2-c]pyrane)	HEAT HCl
1'-Benzyl-3-methoxy-4-phenyl-3,4-dihydrospiro[furo[3,4-c]pyrazole-1,4'-piperidine]	Hexylcaine HCl
1-Benzyl-4-(4-fluorophenoxymethyl)piperidine	Hycanthone
1-Benzyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl]piperidine maleate	Hydroxychloroquine Sulfate
1-Benzyl-4-[3-phenyl-2(E)-propenyloxymethyl]piperidine hydrochloride	IBZM, S(-)-
1-Benzyl-4-[4-(4-fluorophenyl)-3-cyclohexen-1-yl]piperazine dihydrochloride hemihydrate	ICI-199,441 HCl
1'-Benzylspiro[1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1,4'-piperidine]	Ifenprodil Tartrate
1'-Benzylspiro[indane-1,4'-piperidine]	Indatraline HCl
1'-Butyl-3-Methoxy-4-phenyl-3,4-dihydrospiro[furo[3,4-c]pyrazole-1,4'-piperidine]	lofetamine HCl
1-Cyclohexyl-4-(3-phenoxypropyl)piperazine dihydrochloride	Isamoltane Hemifumarate
1-Hydroxy-1'-(2-phenylethyl)spiro[1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2,4'-piperidine] hydrochloride	Isoxsuprine HCl
1-Methyl-4-[2-(4-phenylpiperidin-1-yl)ethyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazole oxalate	Ketotifen Fumarate Salt
1-Phenyl-3-(1-propyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1-propanone oxime oxalate	L-693,403 Maleate

1-Phenyl-4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1,4,6,7-tetrahydropyrano[4,3-c]pyrazole	L-741,626
2-(2-[[1-(3-Chloro-Benzyl)-Pyrrolidin-3-Yl]-Methyl-Carbamoyl]-2-Methyl-Propyl)-4,6-Dimethyl-Benzoic Acid	L-741,742 HCl
2-(3,4-Dichlorophenyl)-N-methyl-N-[2-(1,2alpha,3alpha,4beta-tetramethylpiperidin-3beta-yl)ethyl]acetamide	L-745,870 TriHCl
2-(Cyclohexylmethylaminomethyl)-8-methoxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran hydrochloride	Levetimide HCl, R(-)
2(S)-[(3aS,6aR)-5-Butyl-4-oxo-1,2,3,3a,4,6a-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-yl]propionic acid ethyl ester	Levobunolol HCl
2-[2-[5-Methyl-1-(2-naphthyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethylamino]ethanol hydrochloride	Lidoflazine
2-[2-[N-(Cyclobutylmethyl)-N-methylamino]ethyl]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-one	Lobeline HCl
2-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]propoxy]-9H-carbazole	Iomerizine diHCl
2-[4-(4-Methoxybenzyl)piperazin-1-ylmethyl]-4H-1-benzopyran-4-one	Loxapine Succinate
2-[N-[2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]-N-methylaminomethyl]-1-ethylpyrrolidine	LY-53,857 Maleate
2-Benzyl-3,4,8-trimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octane-6-carboxylic acid ethyl ester	Maprotiline HCl
2-Butyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-indeno[2,1-c]pyridine	Mazindol
2-Chloro-11-(4-	MDL 12,330A HCl

Methylpiperazino)Dibenz[B,F]Oxepin Maleate	
3-(1-Benzyl-2r,3c,4t-trimethylpiperidin-3t-yl)propionic acid ethyl ester hydrochloride	Mebhydroline 1,5-naphthalendisulfonate Salt
3-(3-Chloro-4-cyclohexylphenyl)-1-(hexahydroazepin-1-yl)-1(Z)-propene hydrochloride; 1-[3-(3-Chloro-4-cyclohexylphenyl)-2(Z)-propenyl]hexahydroazepine hydrochloride	Meclizine HCl
3-(4-Methylphenyl)-5-(1-propyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)isoxazole oxalate	Mefloquine HCl
3-(N-Benzyl-N-methylamino)-1-(4-nitrophenyl)piperidine	Meprylcaine HCl
3,3'-Diethylthiacarbocyanine Iodide	Mesoridazine Besylate
3-[1-(Benzocyclobutan-1-ylmethyl)piperidin-4-yl]-6-fluoro-1,2-benzisoxazole	Metaphit Methanesulfonate
3-[2-(2-Adamantyl)ethyl]-3-azabicyclo[3.2.2]nonane	Metaphit
3-[3-(4-Methylphenyl)isoxazol-5-yl]-1-propyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine	Methantheline Bromide
3a,6-Epoxy-2-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-1H-isoindole	Methdilazine
3a,6-Epoxy-2-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]perhydroisoindole	Methiothepin Mesylate
3-Mercapto-2-Methylpropanoic Acid 1,2-Diphenylethylamine Salt	Methixene HCl
3-Phenyl-1-(1-propyl-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridyl)-1-propanone oxime monohydrochloride	Methylene Violet 3Rax HCl
3-Quinuclidinyl Benzilate	Metipranolol

3-Tropanyl-3,5-Dichlorobenzoate	Mianserin HCl
3-Tropanyl-Indole-3-Carboxylate HCl	Miconazole
4-(1H-Indol-4-Yl)-Piperazine-1-Carboxylic Acid 2-(5-Bromo-2-Ethoxy-Phenylamino)-Cyclohexylmethyl Ester	ML-9 HCl
4-(2-Tert-Butylsulfanyl-Benzyl)-Piperazine-1-Carboxylic Acid 2-Thiophen-2-Yl-Ethyl Ester	Morantel Hydrogen L-Tartrate
4-(3,5-Dimethoxy-Phenyl)-Piperazine-1-Carboxylic Acid 1-(2-Fluoro-Benzyl)-Piperidin-2-Ylmethyl Ester	MR 16728 HCl
4-(3-Nitro-5-Sulfamoyl-Thiophen-2-Yl)-Piperazine-1-Carboxylic Acid 1-(2-Fluoro-5-Methoxy-Benzyl)-Piperidin-3-Ylmethyl Ester	MT-210
4-(4-Benzylpiperazin-1-ylmethyl)-7-methoxy-2H-1-benzopyran-2-one	N-(2-Adamantyl)-N-[2-(2-adamantyl)ethyl]-N-methylamine hydrochloride
4-(4-Bromophenyl)-5-[2-(dihexylamino)ethyl]thiazol-2-amine dihydrochloride	N-[1-(2-Indanyl)piperidin-4-yl]-N-methylcarbamic acid isobutyl ester fumarate
4-(4-Fluorobenzoyl)-1-(4-Phenylbutyl)Piperidine Oxalate	N-[1-[4-Methoxy-3-(2-phenylethoxy)benzyl]-4-methylpentyl]-N-propylamine
4-(4-Methylphenyl)-1-(3-morpholinopropyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine	N-[2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]-N-ethyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]amine
4-(5-Trifluoromethyl-Pyridin-2-Yl)-Piperazine-1-Carboxylic Acid Pent-2-Ynyl Ester	N-[2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]-N-methyl-N-(2-pyrrolidinoethyl)amine dihydrobromide
4-(Dimethylamino)-1-phenylcyclohexanol	N-[4-[4-(Diethylamino)piperidin-1-yl]phenyl]methanesulfonamide
4,7-Epoxy-2-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-isoindole	N1-(1-Adamantyl)-N2-(2-methylphenyl)acetamide
4-[1-(3-[¹⁸ F]fluoropropyl)piperidin-4-	N1-[2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]-N1,N2,N2-

ylmethoxy]benzonitrile	trimethyl-1,2-ethanediamine
4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-(benzylpiperidin-4-yl)-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic acid	Nafronyl Oxalate Salt
4-[1-(4-Fluorophenyl)-1-hydroxymethyl]-1-[3-(4-fluorophenoxy)propyl]piperidine	Naftifine
4-[2-(Dipropylamino)ethyl]-2-(2-phenylethoxy)anisole hydrochloride	Naftopidil diHCl
4-[2-(Dipropylamino)ethyl]-5,8-dimethylcarbazole hydrochloride	Naltriben Mesylate
4-[2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl]morpholine	NE-100
4-[2-[1-(Cyclopropylmethyl)piperidin-4-yl]acetyl]benzonitrile fumarate	Nefazodone
4-[4-(N-Benzyl-N-methylamino)piperidin-1-yl]benzonitrile	N-Ethyl-N-[2-(1-piperidiny)ethyl]-N-[2-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl]amine
4-[N-[2-[N'-(4-Fluorobenzyl)-N'-methylamino]ethyl]-N-methylamino]-1-(4-fluorophenyl)-1-butanone dihydrochloride	Nicergoline
4-Benzyl-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-hydroxybutyl]piperidine hydrochloride	Niguldipine HCl, (+/-)-
4-Bromo-N-[1-(9-Ethyl-9H-Carbazol-3-Ylmethyl)-Pyrrolidin-3-Yl]-2-Trifluoromethoxy-Benzenesulfonamide	Nisoxetine HCl
4'-Chloro-3-Alpha-(Diphenylmethoxy)Tropane HCl	NP-07
4-Furan-2-Ylmethyl-Piperazine-1-Carboxylic Acid 2-{4-[3-(2-Trifluoromethyl-Phenothiazin-10-Yl)-Propyl]-Piperazin-1-Yl}-Ethyl Ester	Nylidrin HCl
4-Methoxy-1-[2-(4-phenylpiperazin-1-yl)ethyl]-	Octoclotheptin Maleate, (±)-

6H-dibenzo[b,d]pyran hydrochloride	
4-Methoxy-N-[1-(7-Methoxy-Benzo[1,3]Dioxol-5-Ylmethyl)-Pyrrolidin-3-Yl]-Benzenesulfonamide	Oxamniquine
4-Phenyl-1-(3-phenylpropyl)-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)piperidine	Oxamniquine Related Compound A
5-(2-Pyrrolidinoethyl)-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)thiazole-2-amine dihydrochloride	Oxamniquine Related Compound B
5-(N-Ethyl-N-Isopropyl)-Amiloride	Oxatomide
6-[1-Hydroxy-2-[4-(2-phenylethyl)piperidin-1-yl]ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-one	Oxiconazole Nitrate
6-[2-(4-Benzylpiperidin-1-yl)ethyl]-3-methylbenzothiazol-2(3H)-one	Panamesine hydrochloride
6-[2-[4-(2-Phenylethyl)piperidin-1-yl]ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-one	Panaxatriol
6-[3-(Morpholin-4-yl)propyl]benzothiazol-2(3H)-one	PAPP
6-[6-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)hexyloxy]-3-methyl-2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one	Paroxetine
7-(4-Methoxyphenyl)-4-[4-(4-pyridyl)butyl]hexahydro-1,4-thiazepine	Paxilline
7-[3-[4-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-yl]propoxy]-4H-1-benzopyran-4-one hydrochloride	p-Chlorobenzhydrylpiperazine
9-[4-({[4'-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl-2-yl]carbonyl}amino)piperidin-1-yl]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-9H-fluorene-9-carboxamide	Penbutolol Sulfate
9-Hydroxy-2,3,6,7,7a,8,12b,12c-octahydro-	Pentamidine Isethionate

1H,5H-naphtho[1,2,3-ij]quinolizine	
Acetophenazine Maleate	Pergolide Methanesulfonate
Acrinol	Perospirone
Ajmaline	Phenamil Methanesulfonate
Alaproclate HCl	Phenosafranin HCl
Aloe-Emodin	Piboserod
Alprenolol D-Tartrate Salt Hydrate	Pimozide
Alprenolol HCl	Pinacyanol Chloride
AMI-193	Pindobind, (+/-)-
Aminobenzotropine	Piperacetazine
Amiodarone HCl	Piperidolate HCl
Amodiaquine HCl	Pirenperone
Amorolfine HCl	PPHT HCl, (±)-
Amoxapine	Prenylamine Lactate Salt
AN2/AVex-73; AE-37; ANAVEX 2-73; N-(2,2-Diphenyltetrahydrofuran-3-ylmethyl)-N,N-dimethylamine	Pridinol Methanesulfonate Salt
Anavex 1-41; AE-14; N-(5,5-Diphenyltetrahydrofuran-3-ylmethyl)-N,N-dimethylamine hydrochloride	Procyclidine HCl
Anavex 19-144; AE-37met; AN19/AVex-144	Proflavine Hemisulfate Salt
Anavex 7-1037	Propafenone HCl
Anisotropine Methylbromide	Proparacaine HCl
Anpirtoline	Propiomazine
ARC 239 DiHCl	Protokylol

Auramine O HCl	Protriptyline HCl
Azaperone	Pyrilamine Maleate
Azatadine Maleate	Pyrimethamine
Azelastine HCl	Pyrrolidine-1,2-Dicarboxylic Acid 1-[1-(4-Allyloxy-Benzyl)-Piperidin-2-Ylmethyl] Ester 2-Benzyl Ester
Bamethan sulfate	Pyrvinium Pamoate
BD 1008 DiHBr	Quetiapine Fumarate
BD-1063	Quinacrine HCl
Benextramine TetraHCl	Quinaldine Red
Benfluorex HCl	Quipazine Dimaleate
Benidipine HCl	Quipazine, 6-Nitro-, Maleate
Benoxathian HCl	Raloxifene
Benproperine Phosphate	Rimantadine HCl
Benzododecinium bromide	Rimcazole hydrochloride
Benzphetamine HCl	Risperidone
Benztropine Mesylate	Ritanserlin
Bephenium Hydroxynaphthoate	Ritodrine HCl
Bepriidil HCl	RS 23597-190 HCl
Berberine chloride	RS 67333 HCl
Betaxolol HCl	RS 67506 HCl
Bifemelane	Safranin O HCl
BMY 7378 DiHCl	Salmeterol
Bopindolol Malonate	SB203186

BP 554 Maleate	SCH-23390 HCl, R(+)-
Bromhexine HCl	Sertaconazole Nitrate
Bromodiphenhydramine HCl	Sertindole
Bromperidol	Sertraline
Brompheniramine Maleate	Sibutramine HCl
BTCP HCl	Siramesine hydrochloride
Bucizine HCl	SKF-525A HCl
Buflomedil HCl	SKF-96365 HCl
Bupropion HCl	SNC 121
Buspirone HCl	Sipiperone HCl
Butacaine Sulfate	T-226296
Butaclamol HCl, (±)-	Tegaserod Maleate
Butenafine HCl	Terbinafine HCl
Butoconazole Nitrate	Terconazole
BW 723C86 HCl	Terfenadine
Carbetapentane Citrate	Terfenadine Related Compound A
Carbinoxamine Maleate	Tetrindole Mesylate
Carpipramine DiHCl DiH ₂ O	Thiethylperazine Malate
Carvedilol	Thioperamide Maleate
Cephapirin Benzathine	Thiopropazine
CGS-12066A Maleate	Thioridazine
Chloroprocaine HCl	Thiothixene
Chlorpheniramine Maleate	Thiothixene, (E)-

Chlorphenoxamine HCl	Thonzonium Bromide
Chlorprothixene	Tioconazole Related Compound A
Cinanserin HCl	TMB-8 HCl
Cinnarizine	Tolterodine L-Tartrate
Cirazoline HCl	Toremifene Citrate
Cis-(+/-)-N-Methyl-N-[2-(3,4-Dichlorophenyl)Ethyl]-2-(1-Pyrrolidiny)Cyclohexamine DiHBr	Tramazoline HCl
Cis(Z)-Flupentixol DiHCl	Trans-U-50488 Methanesulfonate, (±)-
cis-2-(Cyclopropylmethyl)-7-(4-fluorobenzoyl)perhydropyrido[1,2-a]pyrazine	Tridihexethyl Chloride
cis-2-[4-(Trifluoromethyl)benzyl]-3a,4,7,7a-tetrahydroisoindoline	Trifluoperazine HCl
Cisapride Hydrate	Trifluoperidol HCl
Citalopram HBr	Trihexyphenidyl HCl
Clemastine Fumarate	Trimeprazine Hemi-L-Tartrate
Clemizole HCl	Trimipramine Maleate
Clenbuterol HCl	Tripelennamine HCl
Clidinium Bromide	Tripolidine HCl
Clobenpropit 2HBr	Tripolidine HCl Z Isomer
Clofazimine	Tropanyl 3,5-Dimethylbenzoate
Clofilium Tosylate	Tropine 2-(4-Chlorophenoxy)Butanoate, Maleate
Clomiphene Citrate	U-50488 HCl, (-)-
Clomiphene Related Compound A	U-62066

Clomipramine	UH 232 Maleate, (+)-
Cloperastine HCl	Vesamicol HCl
Clorgyline HCl	Vinpocetine
Clozapine	W-7 HCl
Conessine	WB-4101 HCl

Preferably, the table above includes also reduced haloperidol. Reduced haloperidol is an active metabolite of haloperidol that is produced in humans, shows a high affinity (in the low nanomolar range) for sigma-1 receptors, and produces an irreversible blockade of sigma-1 receptors both in experimental animals and human cells.

Examples of well known methods of producing a prodrug of a given acting compound are known to those skilled in the art (e.g. in Krogsgaard-Larsen et al., Textbook of Drug design and Discovery, Taylor & Francis (April 2002)).

In a preferred embodiment, the sigma ligand in the context of the present invention has the general formula (I) as depicted above.

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 R_3 and R_4 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, C₁₋₆ alkyl, 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
- 10 [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
- 15 [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
- 20 [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
- 25 [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
- 5 [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
- 10 [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
- 15 [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
- 20 [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
- 5 [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
- 10 [44] 4-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine
- [45] 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
- 15 [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
- 20 [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

10 [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 their pharmaceutically acceptable salts, isomers, prodrugs or solvates.

15

In a more 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. This particular compound is designated in the examples of the present invention as compound 63.

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

As stated previously, one aspect of this invention refers to the use of sigma ligand as defined above for the manufacture of a medicament for the prevention and/or treatment of OIH associated to opioid therapy.

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

As noted previously, opioid-induced hyperalgesia or opioid-induced abnormal pain sensitivity is a phenomenon associated with the use of opioids such as morphine, hydrocodone, remifentanyl, oxycodone or methadone. Individuals taking opioids can develop an increasing sensitivity to noxious stimuli, even evolving a painful response to previously non-noxious stimuli (allodynia). Some studies demonstrated that this effect occurs not only after long use of opioids but also after only a single high dose of opioids. Although tolerance and opioid-induced hyperalgesia both result in a similar need for dose escalation, they are nevertheless caused by two distinct mechanisms. The similar net effect makes the two phenomena difficult to distinguish in a clinical setting. Under chronic opioid treatment, a particular individual's requirement for dose escalation may be due to tolerance (desensitization of antinociceptive mechanisms), opioid-induced hyperalgesia (sensitization of pronociceptive mechanisms), or a combination of both. Identifying the development of hyperalgesia is of great clinical importance since patients receiving opioids to relieve pain may paradoxically experience more pain as a result of treatment. Whereas increasing the dose of opioid can be an effective way to overcome tolerance, doing so to compensate for opioid-induced hyperalgesia may worsen the patient's condition by increasing sensitivity to pain while escalating physical dependence. If an individual is taking opioids for a chronic pain condition, and cannot achieve effective pain relief despite increases in dose, they may be experiencing opioid-induced hyperalgesia.

The invention is also directed to a combination of at least one sigma ligand as defined above and at least one opioid or opiate compound for simultaneous, separate or sequential administration, for use in the prevention and/or treatment of opioid-induced hyperalgesia associated to opioid therapy. Compounds that bind to the opioid receptor within the scope of the present invention include natural 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 fentanyl, pethidine, methadone, tramadol and propoxyphene; and endogenous opioid peptides, produced naturally in the body, such as endorphins, enkephalins, dynorphins, and endomorphins and their analogues. Preferably, the combination according to this invention comprises morphine or its analogues.

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 two active compounds may be administered:

- 5 a) As a combination that is being part of the same medicament formulation, the two active compounds being then administered always simultaneously.
- b) As a combination of two units, each with one of the active substances giving rise to the possibility of simultaneous, sequential or separate administration. In a particular embodiment, the sigma ligand is independently administered from
10 the opioid or opiate (i.e in two units) but at the same time. In another particular embodiment, the sigma ligand 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 is administered, separately or sequentially, as defined.
- 15 The auxiliary materials or additives of a pharmaceutical composition according to the present invention (i.e. a composition comprising at least one sigma ligand or a composition comprising at least one sigma ligand and at least one opioid or opiate compound) can be selected among carriers, excipients, support materials, lubricants, fillers, solvents, diluents, colorants, flavour conditioners such as sugars, antioxidants,
20 binders, adhesives, disintegrants, anti-adherents, glidants 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 in accordance with the invention can be adapted to any form of administration, be it orally or parenterally, for example pulmonar, nasally, rectally and/or intravenously. Therefore, the formulation in accordance with the invention may be adapted for topical or systemic application, particularly for dermal, transdermal, subcutaneous, intramuscular, intra-articular, intraperitoneal, intravenous,
30 intra-arterial, intravesical, intraosseous, intracavernosal, pulmonary, buccal, sublingual, ocular, intravitreal, intranasal, percutaneous, rectal, vaginal, oral, epidural, intrathecal, intraventricular, intracerebral, intracerebroventricular, intracisternal,

intraspinal, perispinal, intracranial, delivery via needles or catheters with or without pump devices, or other application routes.

Suitable preparations for oral applications are tablets, pills, caplets, gel caps, chewing gums, capsules, granules, drops or syrups.

- 5 Suitable preparations for parenteral applications are solutions, suspensions, reconstitutable dry preparations, aerosols or sprays.

The composition 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.

- 10 Suitable form of rectal application is by means of suppositories.

Moreover, the composition may be presented in a form suitable for once daily, weekly, or monthly administration.

- Accordingly, in another aspect the invention provides a method of treatment of a patient, notably a human, suffering from OIH associated to opioid therapy, which
15 comprises administering to the patient in need of such a treatment or prophylaxis a therapeutically effective amount of a sigma ligand as defined above.

- In certain embodiments, hyperalgesia is suppressed, ameliorated and/or prevented. In certain embodiments, the sigma ligand can be administered prior to an activity likely to result in hyperalgesia, i.e. opioid administration. For example, the formulation can be
20 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 hyperalgesia, i.e. prior to opioid administration. In other embodiments, the sigma ligand can be administered during and/or after the administration of the opioid. In some instances, the sigma ligand is
25 administered 1 hour, 2 hours, 3 hours, 4 hours, 6 hours, 8 hours, 12 hours, 24 hours, 30 hours, 36 hours, or more, after the administration of the opioid.

- In one embodiment of the invention it is preferred that the sigma ligand 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
30 administration and the particular compound chosen, and furthermore, it will vary with

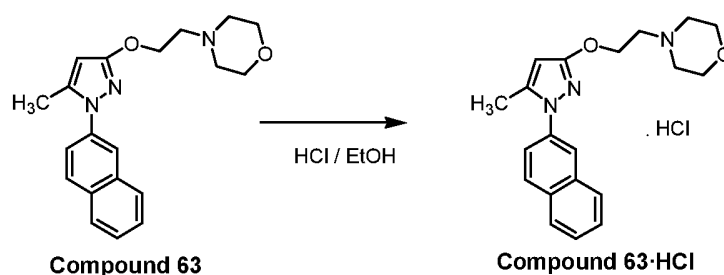
the patient under treatment, the age of the patient, the type of condition being treated. He will generally wish to initiate treatment with small dosages substantially less than the optimum dose of the compound and increase the dosage by small increments until the optimum effect under the circumstances 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.

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 of comprises an administration of a compound according the present invention within a range of 0.01 to 300 mg/kg, more preferably 0.01 to 100 mg/kg, and most preferable 0.01 to 50 mg/kg.

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



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 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),
5 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).

HPLC purity: 99.8%.

**Example 2: Modulation on Mechanical Sensitization induced by opioid
10 administration in operated (plantar incision) and naïve rats: effect of sigma
antagonists**

Plantar incision surgery

The incisional pain model was adapted from Brennan et al. (1996). The induction of
anaesthesia in rats was performed with 3% isofluran for veterinary use, employing an
15 Ohmeda vaporizer and an anaesthesia chamber. Anaesthesia was 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 hind paw of about 10 mm was made by means of a scalpel,
20 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
25 wound was cleaned out with iodinated povidone.

Behavioural test

Mechanical allodynia was tested using von Frey filaments: Animals were placed in
methacrylate cylinders on an elevated surface, with metallic mesh floor perforated in
30 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 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
5 grams) threshold eliciting the withdrawal of the paw was recorded.

Experimental protocol 1: Coadministration studies in operated rats

The effect of opioids (morphine, remifentanyl, fentanyl or sufentanil) and sigma antagonists (compound 63 or BD-1063) in operated rats were evaluated in a co-
10 treatment paradigm as follows: the opioid drug is administrated through the intraperitoneal route in three consecutive administrations: at the time of surgery, 15 minutes later and 30 minutes after surgery. The sigma antagonist is administrated only once either 30 minutes before surgery (paradigm 1) or 30 minutes after surgery (paradigm 2). Figure 1 is a schematic representation showing the time course for the
15 two paradigms followed in experimental protocol n° 1.

The doses of remifentanyl per administration were 0.066 mg/kg each time (0.2 mg/kg total). The doses of morphine were 3.3 mg/kg each time (10 mg/kg in total). The doses of fentanyl per administration were 0.16 mg/kg each time (0.48 mg/kg total). The doses of sufentanil per administration were 0.05 mg/kg each time (0.15 mg/kg total). The
20 doses used for the single administration of sigma antagonist (BD-1063 and compound 63) were 20, 40 and 80 mg/kg.

Assessment of mechanical allodynia was done 4, 24, 48, 72 and 96 hours after surgery. Additional evaluations were performed on days 5, 6, 7 and 8 after surgery when coadministration of compound 63 and opioids were assessed. The results are
25 shown in Figures 2-5 and 10-11.

As expected, the plantar incision surgery produced a significant decrease of the mechanical sensitization threshold as measured with the von Frey filaments application (tactile allodynia for 2 days; figures 2-5) in control rats (vehicle group) that almost recovered their normal threshold at day 3-4. Opioid administration (remiphentanyl in
30 figures 2 and 3; morphine in figures 4 and 5; fentanyl in figure 10; sufentanil in figure 11) initially induced an analgesic effect 4 hours after operation. However, the analgesic effect disappeared 24 hours later and consecutive daily measurements of paw

withdrawal showed an enhancement of tactile allodynia (that is OIH) respect to vehicle treatment that is evidenciabile from day 3 to day 6-7.

Administration of 20 mg/kg of compound n° 63 during the perioperative period on day 0 strongly reduced the enhancement of allodynia induced by perioperative remiphentanyl (figures 2 and 3), morphine (figure 4), fentanyl (figure 10) and sufentanil (figure 11) administration. Furthermore, 40 and 80 mg/kg of compound n° 63 also inhibit dose-dependently the decrease of the mechanical sensitization threshold induced by the surgery.

Administration of 80 mg/kg of BD-1063 during the perioperative period on day 0 strongly reduced the enhancement of allodynia induced by perioperative morphine (figure 5) administration.

Altogether, data obtained following this experimental approach (perioperative co-administration of sigma ligands and opioids) indicate that sigma ligands are able to prevent the development of OIH.

15

Experimental protocol 2: OIH precipitated by naloxone

In the previous study (experimental protocol 1), it has been shown that the perioperative administration of morphine, fentanyl, sufentanil or remifentanyl enhances the extent and duration of postoperative pain (hyperalgesia). In contrast, the co-administration of compound n° 63 inhibits dose-dependently the development of OIH. To further study the effect on OIH, the mechanical threshold in these opioid-treated rats was evaluated by administering naloxone since naloxone-precipitated opioid abstinence is associated with an enhancement of reflex responses to noxious stimulation (hyperalgesia).

Thus, when rats had recovered their pre-drug nociceptive threshold value after the opioid or co-administration treatment (21 days later), the ability of naloxone to precipitate hyperalgesia in rats was tested by measuring the withdrawal responses using the von Frey filaments. Figure 12 is a schematic representation showing the time course for experimental protocol n° 2.

The long lasting effects of morphine, remifentanyl, fentanyl and sufentanil, and the effects of compound n° 63 co-administration on pharmacological effects of the opioids

were studied following this protocol. In particular, the treatment schedule was as follows: morphine (3.3 mg/kg), remifentanyl (0.2 mg/kg), fentanyl (0.16 mg/kg), sufentanyl (0.05 mg/kg) or vehicle was injected three times every 15 min starting at the time of plantar incision. The single injection of compound n° 63 was co-administered with the last dose of opioid. At the end of these experiments, on day 21, all rats received a naloxone injection (2 mg/kg), and the nociceptive threshold was measured 1, 24 and 48 hours later (see Figures 13-16).

As shown above in experimental protocol 1, the nociceptive threshold was returned to basal 10 days after opioids administrations. The injection of naloxone on day 21 (11 days after the animals had completely recovered their pre-drug nociceptive threshold value) induced a significant decrease in the nociceptive threshold below the basal value. On the other hand, no significant effect of naloxone was observed in vehicle saline-treated rats. Moreover, naloxone was also unable to precipitate hyperalgesia when it was injected on day 21 in opioid-treated rats that had been co-administrated with 80 mg/kg of compound n° 63 (20 and 40 mg/kg produced an attenuation of naloxone-precipitated hyperalgesia) (see Figures 13-16).

Experimental protocol 3: Coadministration studies in naïve rats.

The effect of opioids (morphine or remifentanyl) and sigma antagonists (compound 63 or BD-1063) in naïve rats was evaluated in a co-treatment paradigm by intraperitoneal administration at the same time (figure 6).

Naïve rats were administrated with 0.3 mg/kg of remifentanyl or 10 mg/kg of morphine. The doses of BD-1063 or compound n° 63 were 20, 40 and 80 mg/kg.

Assessment of mechanical allodynia was done 4, 24, 48 and 72 hours after surgery. The results are shown in Figures 7-9.

Opioid administration to naïve rats produces, 24 hours after, a significant decrease of the mechanical threshold (that is OIH) as measured with the von Frey filaments application (tactile allodynia for 2 days; figures 7-9). Three days later rats recovered their normal threshold.

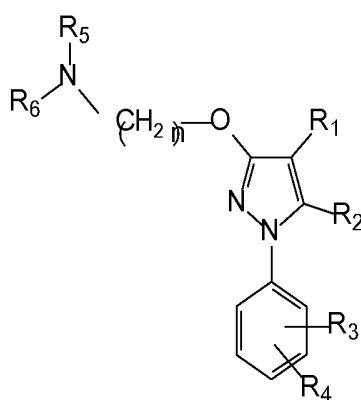
Compound n° 63 coadministration reduces dose-dependently the enhancement of allodynia induced by remifentanyl administration (figure 7).

BD-1063 coadministration also reduces the enhancement of allodynia induced by remifentanyl (figure 8) and morphine (figure 9) administration.

Altogether, data obtained following this experimental approach (co-administration of sigma ligands and opioids to naïve rats) indicate that opioids induce OIH, evidenciable
5 from day 1-2 after opioid administration, and that the co-administration of sigma ligands prevents the development of OIH.

CLAIMS

1. A sigma ligand for use in the prevention and/or treatment of opioid-induced hyperalgesia associated to opioid therapy.
2. Sigma ligand for use according to claim 1, wherein the sigma ligand is selected from the group consisting of a sigma receptor antagonist, preferably selected from a neutral antagonist, an inverse agonist, or a partial antagonist.
3. Sigma ligand for use according to any preceding claim, having the general formula (I):



(I)

wherein

R_1 is selected from the group consisting of hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted non-aromatic heterocyclyl, substituted or unsubstituted aromatic heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_tR_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$, and halogen;

R_2 is selected from the group consisting of 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, -

COR_8 , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-$
 R_8 , $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, and halogen;

R_3 and R_4 are independently selected from the group consisting of
hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted
5 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, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$,
 $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$,
10 and halogen, or together they form an optionally substituted fused ring
system;

R_5 and R_6 are independently selected from the group consisting of
hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted
cycloalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or
15 unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or
unsubstituted, aromatic or non-aromatic heterocyclyl, substituted or
unsubstituted heterocyclalkyl, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$,
 $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$,
20 and 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 and 8;

t is 1, 2 or 3;

R_8 and R_9 are each independently selected from hydrogen, substituted or
25 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, and halogen;

or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof.

30 4. Sigma ligand for use according to claim 3, wherein R_1 is selected from H, $-\text{COR}_8$
and substituted or unsubstituted alkyl.

5. Sigma ligand for use according to claims 3 or 4, wherein R₂ is H or alkyl.
6. Sigma ligand for use according to any of claims 3 to 5, wherein R₃ and R₄ together form a fused naphthyl ring system.
7. Sigma ligand for use according to any of claims 3 to 6, wherein R₅ and R₆ together form a morpholine-4-yl group.
8. Sigma ligand for use according to any preceding claim, which is selected from the group consisting of:
 - 4-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,
 - 2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-diethylethanamine,
 - 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
 - 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
 - 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine,
 - 1-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-1H-imidazole,
 - 3-{1-[2-(1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy)ethyl]piperidin-4-yl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridine,
 - 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-4-methylpiperazine,
 - Ethyl 4-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperazine carboxylate,
 - 1-(4-(2-(1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy)ethyl)piperazin-1-yl)ethanone,
 - 4-{2-[1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,
 - 1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
 - 1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
 - 1-[2-(1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy)ethyl]piperidine,
 - 1-{2-[1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-1H-imidazole,
 - 4-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,
 - 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
 - 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
 - 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine,

- 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-1H-imidazole,
2-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline,
4-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}morpholine,
5 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-3-[4-(pyrrolidin-1-yl)butoxy]-1H-pyrazole,
1-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}piperidine,
1-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-4-methylpiperazine,
1-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-1H-imidazole,
4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-diethylbutan-1-amine,
10 1-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-4-phenylpiperidine,
1-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-6,7-dihydro-1H-indol-4(5H)-one,
2-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline,
15 4-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,
2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-diethylethanamine,
1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-isopropyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-isopropyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine,
20 2-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline,
4-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,
2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy] N,N-diethylethanamine,
1-(3,4-dichlorophenyl)-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
25 1-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine,
1-(3,4-dichlorophenyl)-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperazine,
1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}pyrrolidin-3-amine,

- 4-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,
4-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,
2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-diethylethanamine,
1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
5 1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine,
4-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}morpholine,
(2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-2,6-dimethylmorpholine,
1-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}piperidine,
10 1-(3,4-Dichlorophenyl)-3-[4-(pyrrolidin-1-yl)butoxy]-1H-pyrazole,
4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-diethylbutan-1-amine,
N-benzyl-4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-N-methylbutan-1-amine,
4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-N-(2-methoxyethyl)-N-methylbutan-1-amine,
15 4-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}thiomorpholine,
1-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-3-(2-morpholinoethoxy)-1H-pyrazol-4-yl]ethanone,
1-{1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazol-4-yl}ethanone,
1-{1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-3-[2-(piperidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazol-4-yl}ethanone,
20 1-{1-(3,4-dichlorophenyl)-3-[2-(diethylamino)ethoxy]-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl}ethanone,
4-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,
N,N-Diethyl-2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethanamine,
25 1-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine, and
5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof.

9. Sigma ligand for use according to any of claims 3 to 8, wherein the sigma ligand is 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} morpholine, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof.
10. Sigma ligand for use according to claim 9, wherein the sigma ligand is 4-{2-[5-
5 methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} morpholine hydrochloride.
11. A combination of at least one sigma ligand as defined in any preceding claim and at least one opioid or opiate compound for simultaneous, separate or sequential administration, for use in the prevention and/or treatment of opioid-induced hyperalgesia associated to opioid therapy.
- 10 12. A method of treatment of a patient suffering from OIH associated to opioid therapy, which comprises administering to the patient in need of such a treatment or prophylaxis a therapeutically effective amount of a sigma ligand.

FIGURE 1

EXPERIMENTAL PROTOCOL N°1 (PERIOPERATIVE ADMINISTRATION)

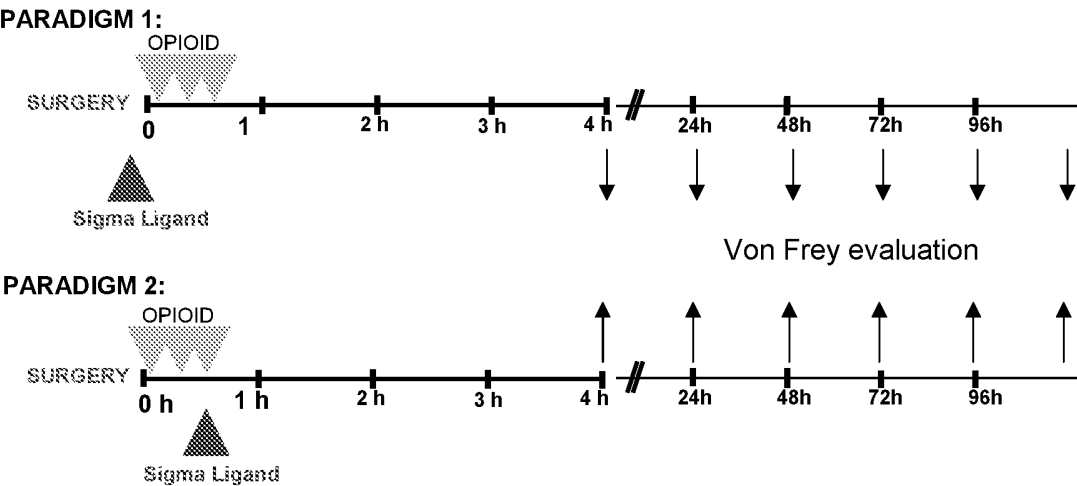
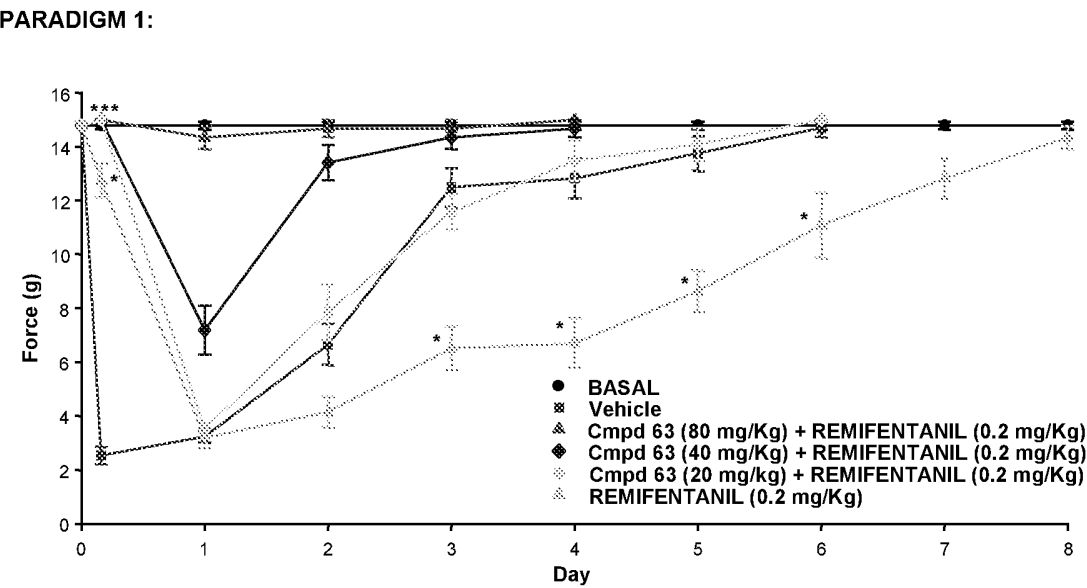


FIGURE 2



2/11

FIGURE 3

PARADIGM 2:

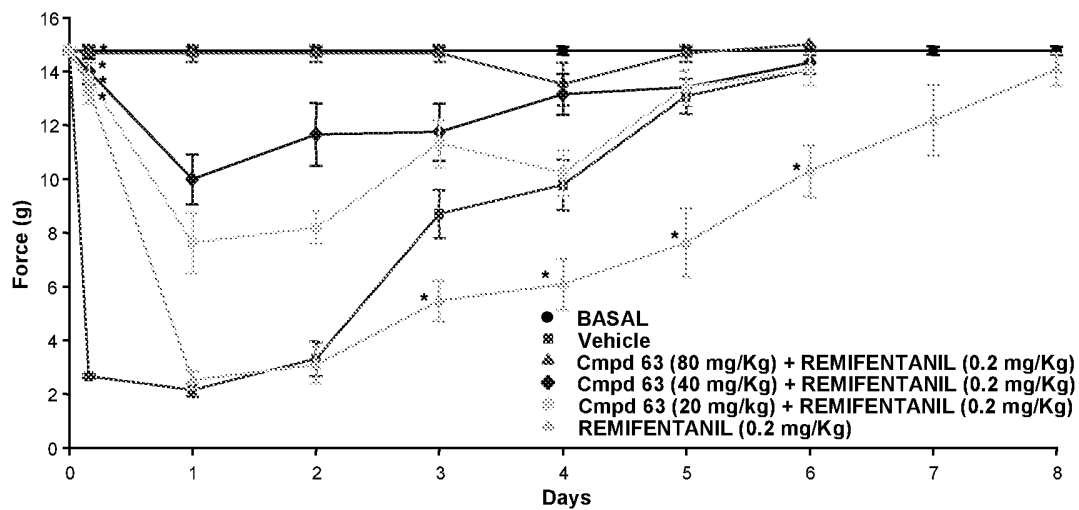


FIGURE 4

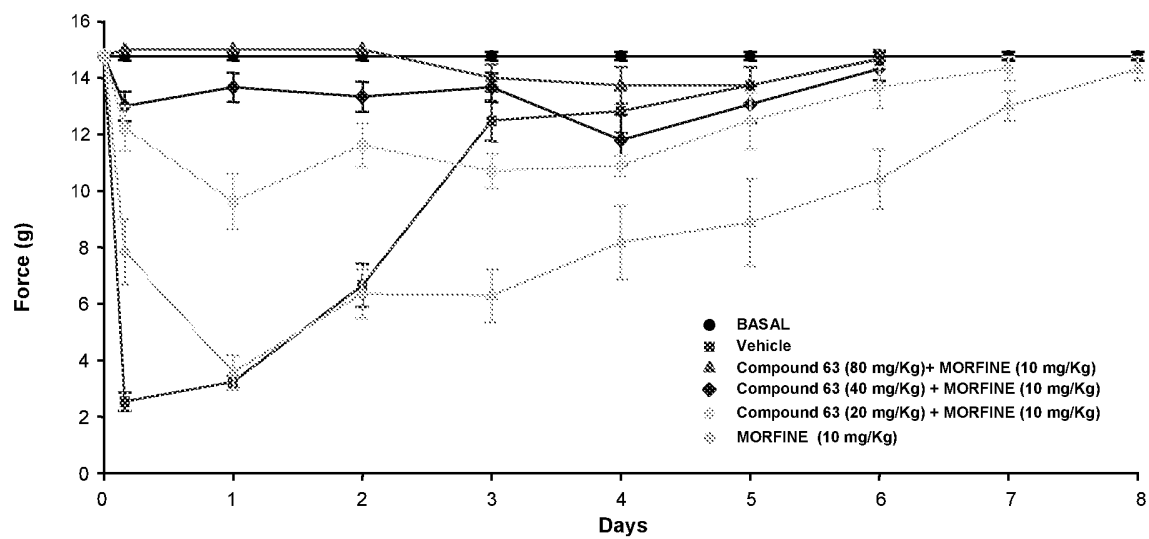


FIGURE 5

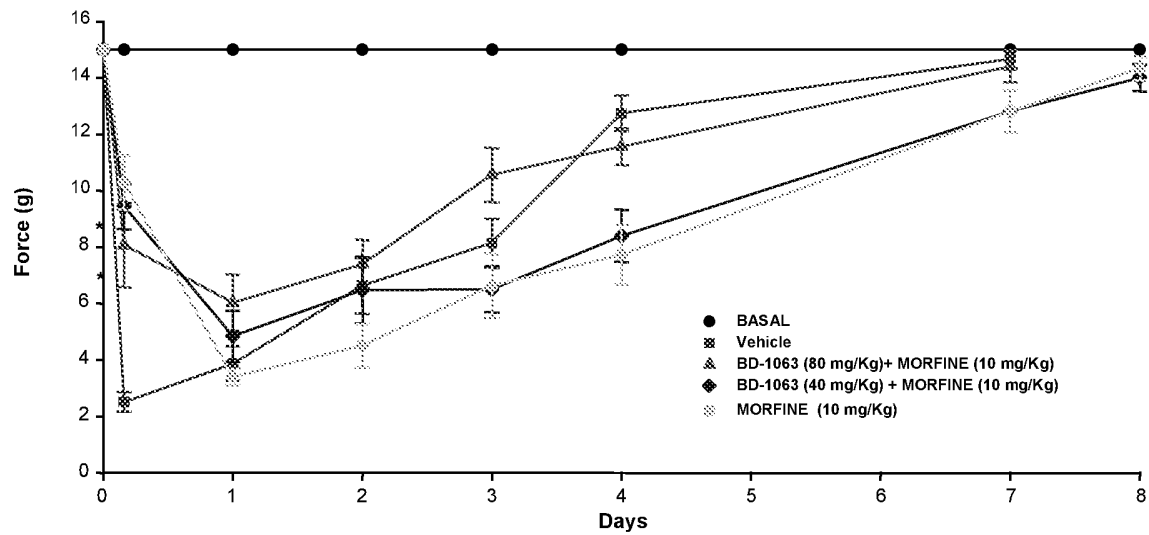
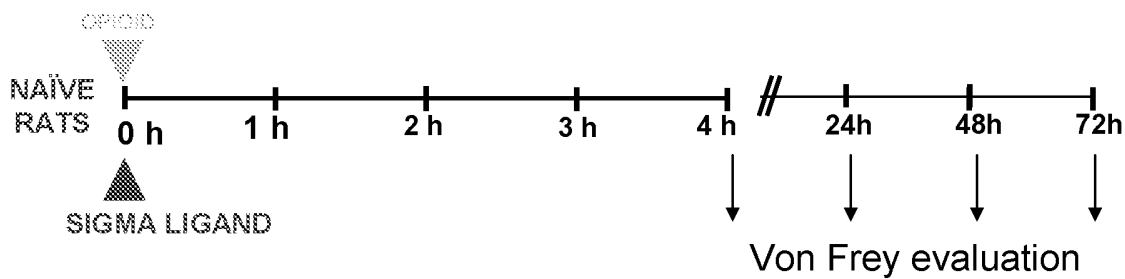


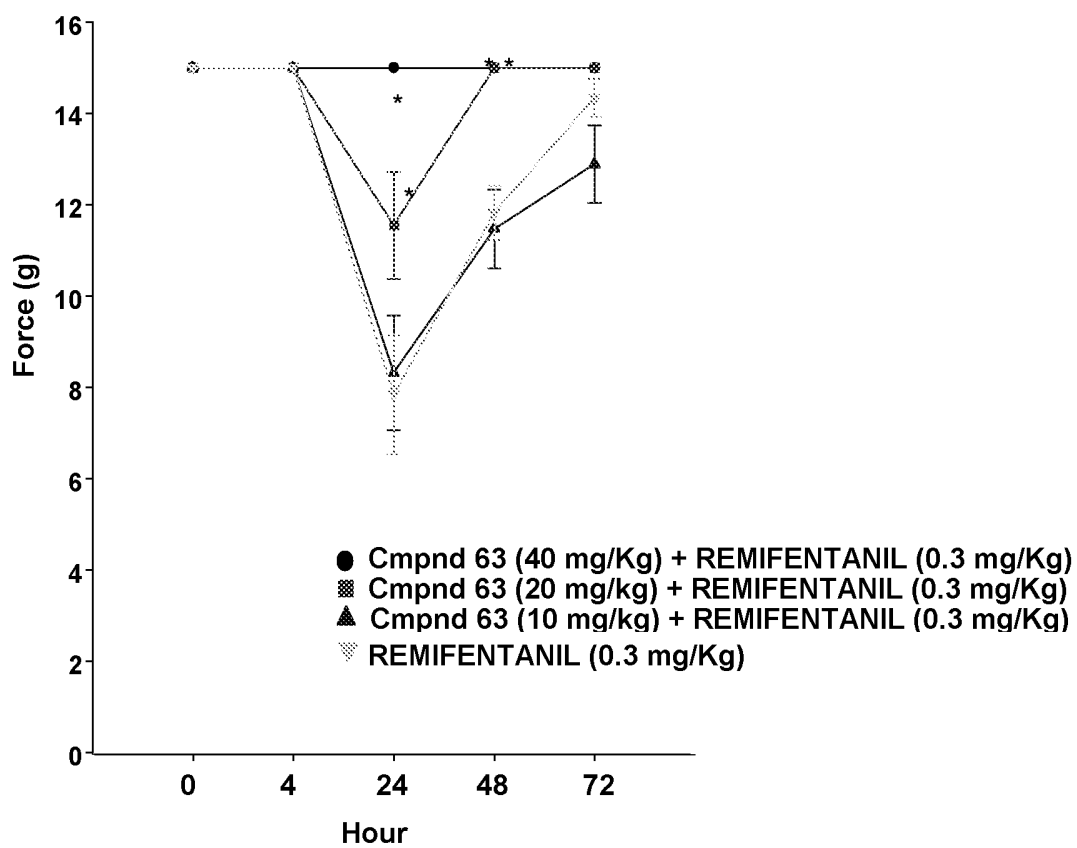
FIGURE 6

EXPERIMENTAL PROTOCOL N°3 (COADMINISTRATION IN NAÏVE RATS)



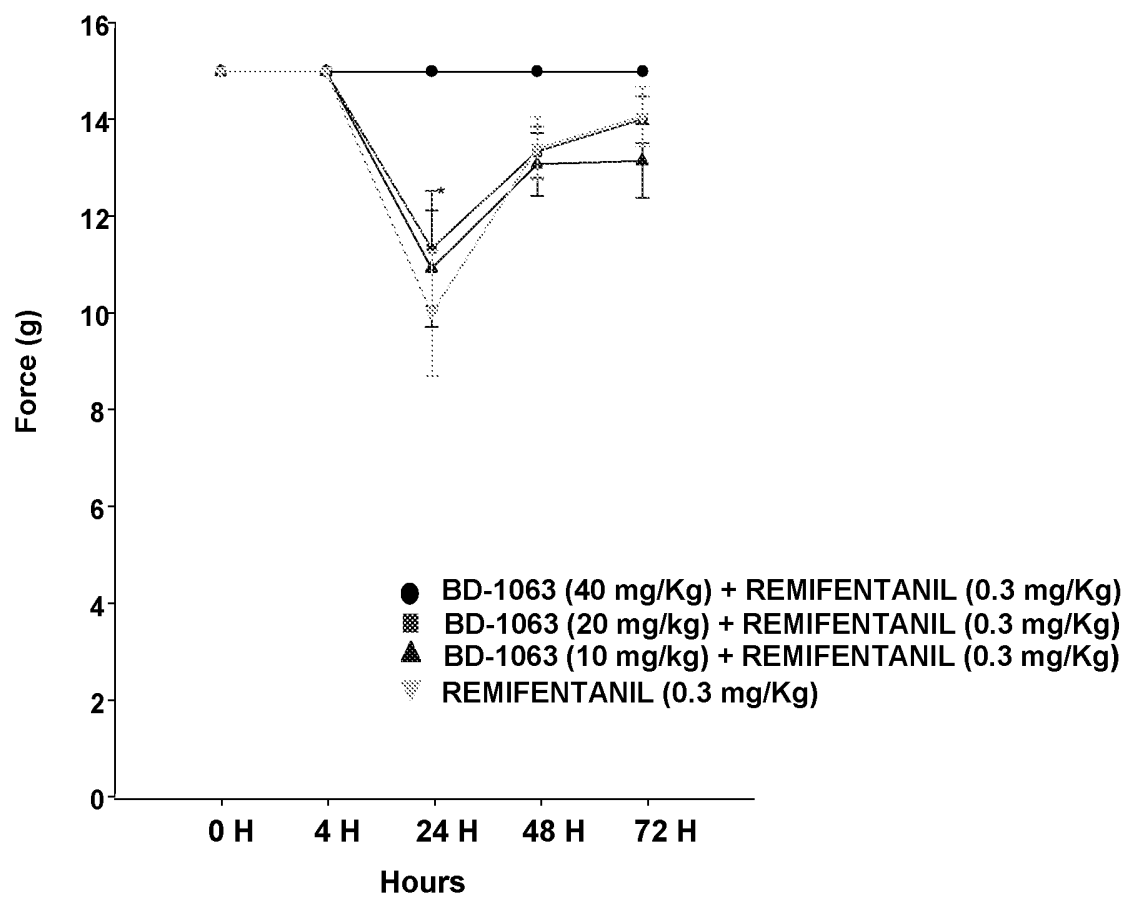
4/11

FIGURE 7



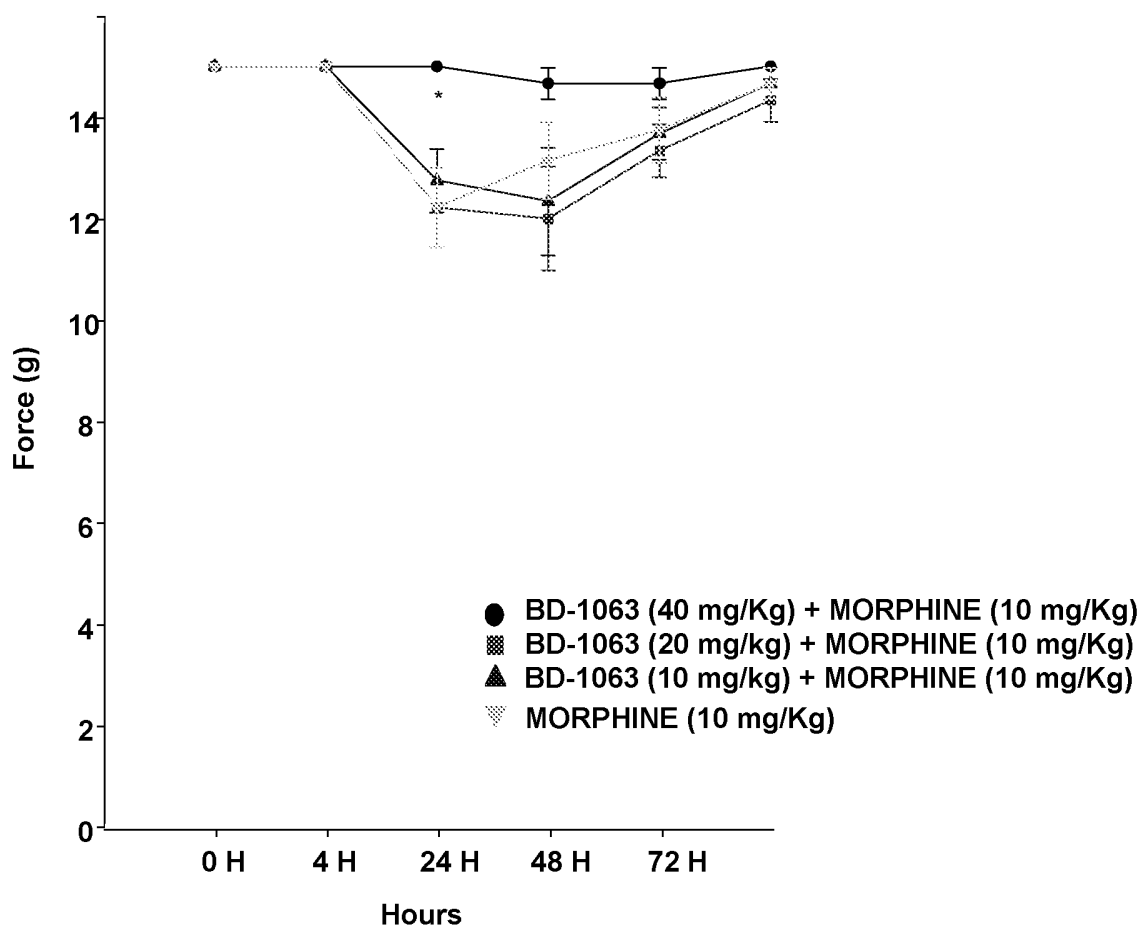
5/11

FIGURE 8



6/11

FIGURE 9



7/11

FIGURE 10

PARADIGM 2:

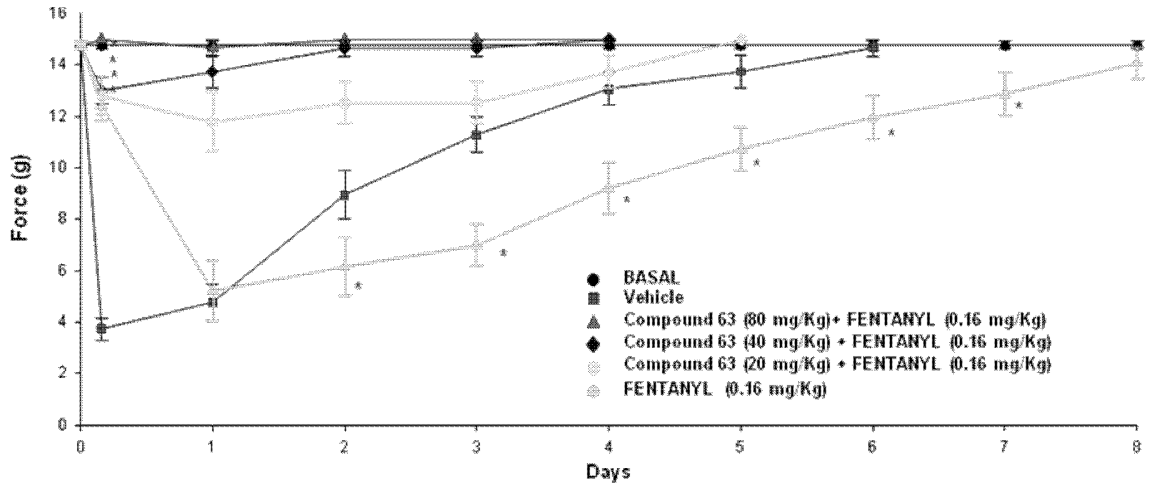
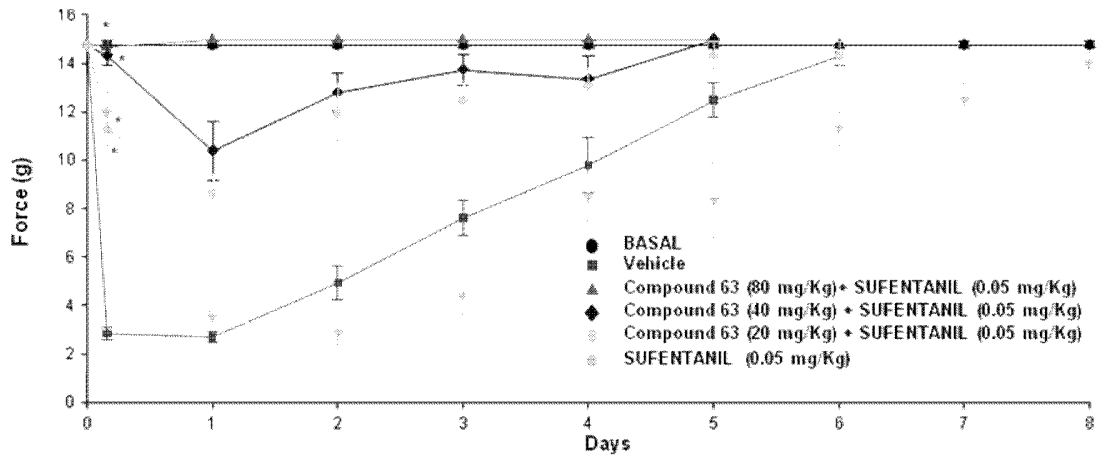


FIGURE 11

PARADIGM 2:



8/11

FIGURE 12

EXPERIMENTAL PROTOCOL N°2 (OIH precipitated by naloxone)

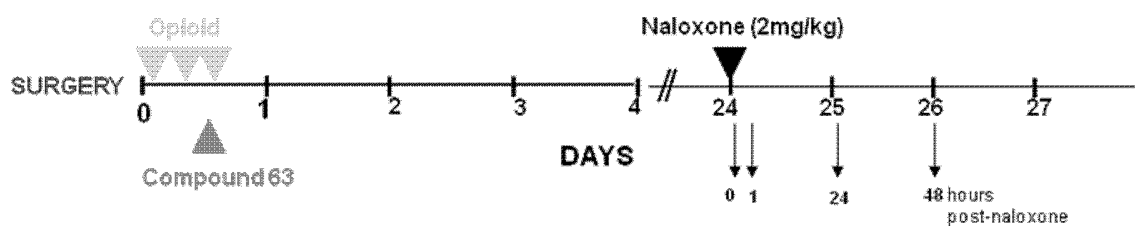
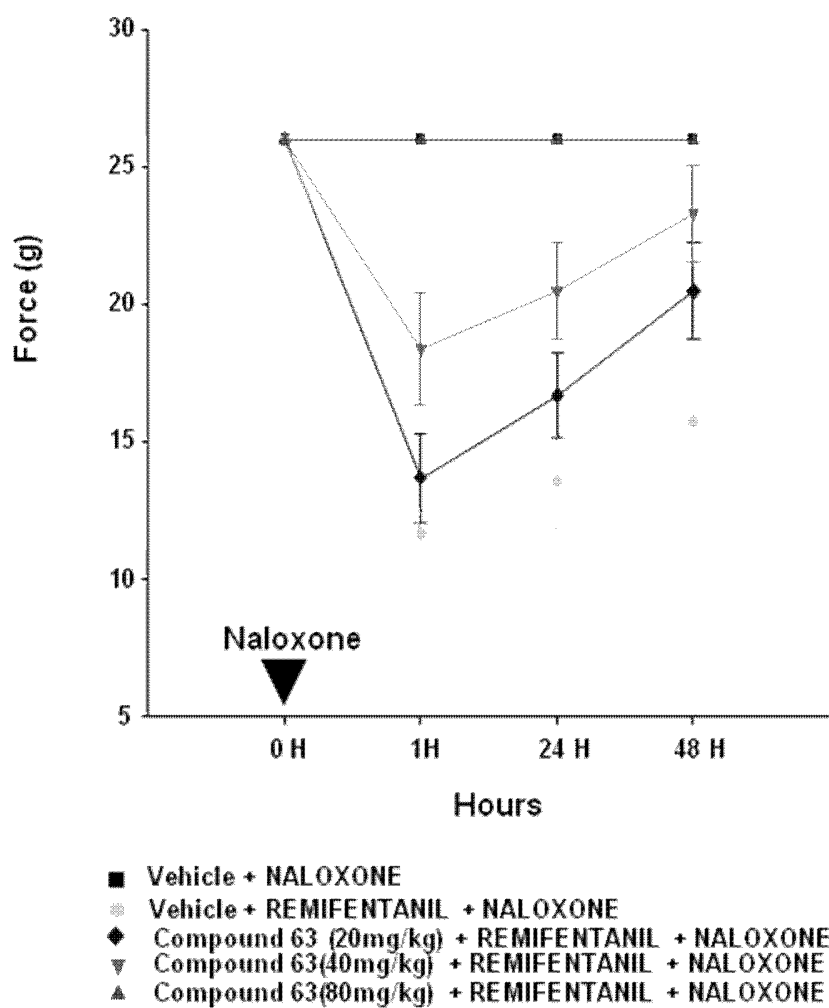
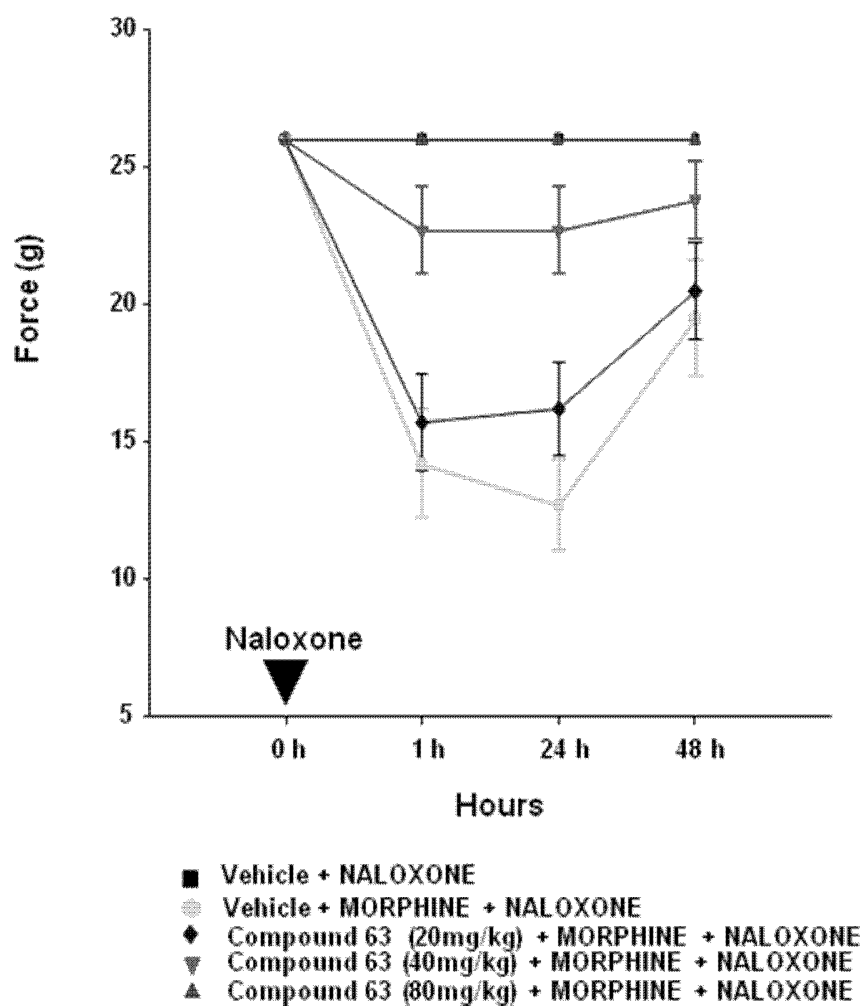


FIGURE 13



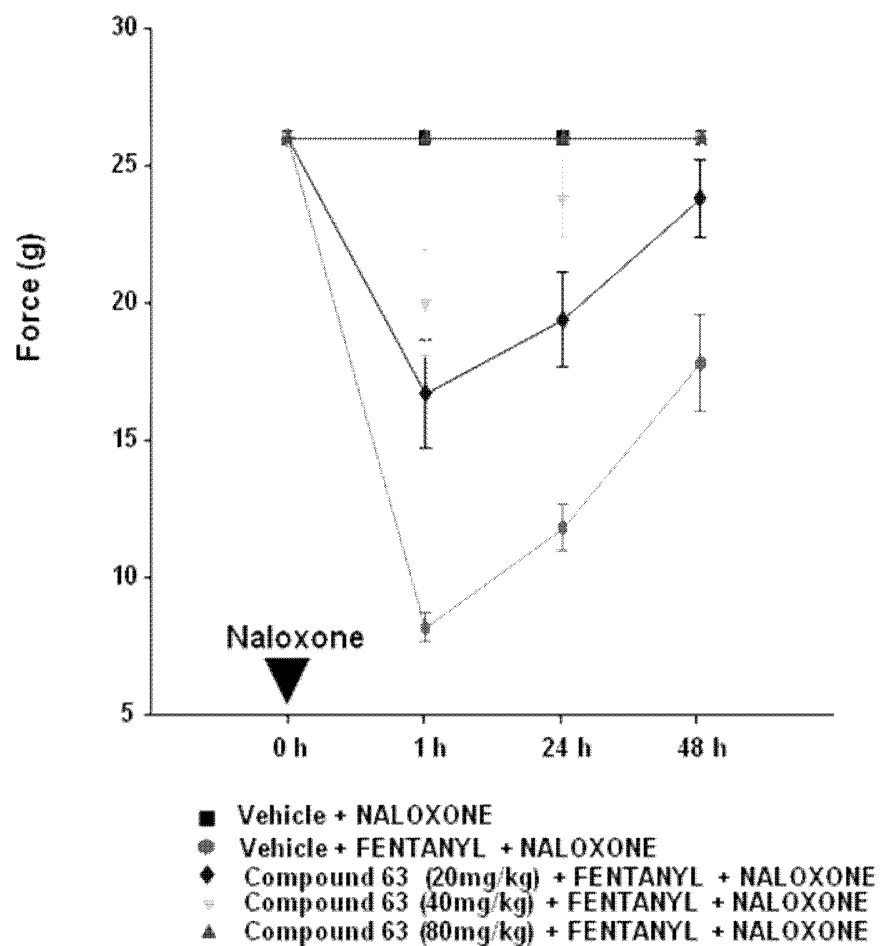
9/11

FIGURE 14



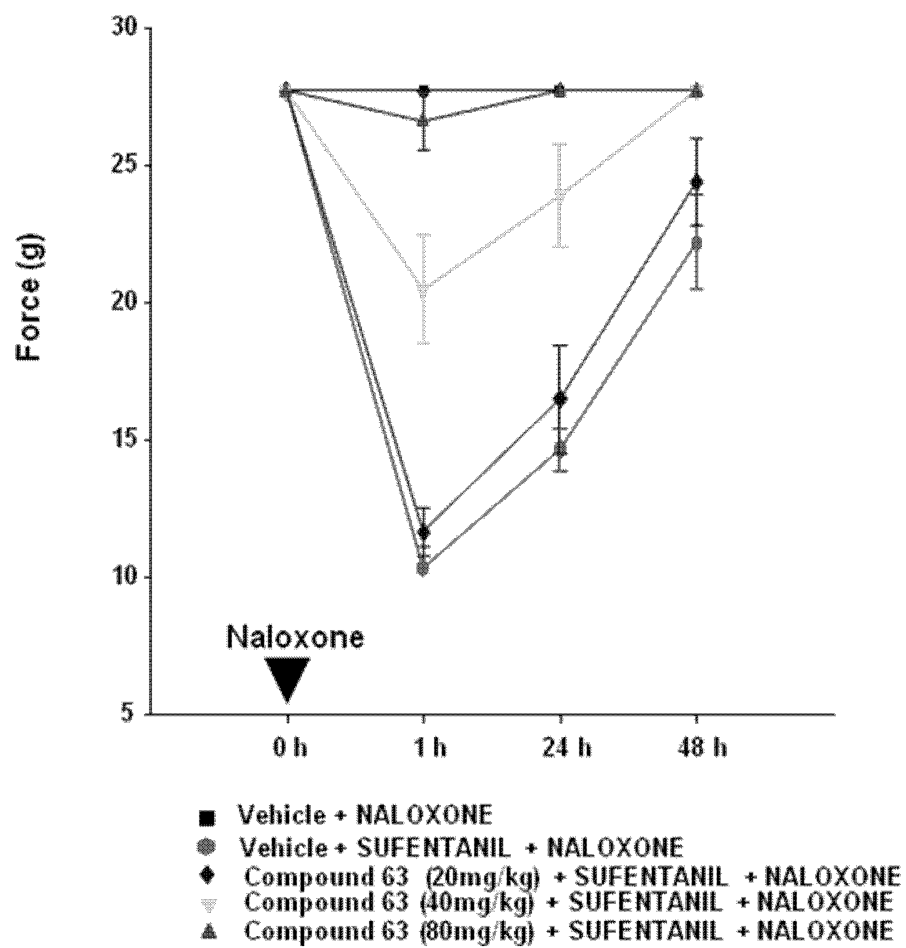
10/11

FIGURE 15



11/11

FIGURE 16



USO DE LIGANDOS SIGMA EN LA HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES**DESCRIPCIÓN****CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere al uso de ligandos del
5 receptor sigma en la prevención y/o el tratamiento de la
hiperalgesia inducida por opioides (HIO) asociada a la terapia
con opioides, incluyendo la combinación de opioides con un
ligando del receptor sigma para el tratamiento y/o la
prevención de HIO.

10

ANTECEDENTES

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

Los fármacos opioides y opiáceos normalmente se clasifican
por su selectividad de unión respecto a los receptores de tejido
35 diferenciado y celular a los que se une el fármaco
específicamente como ligando. Existen 3 tipos "clásicos" o bien

definidos de receptor opioideo: mu (μ), delta (δ) y kappa (κ). Más recientemente, se identificó el ADNc que codifica para un receptor "huérfano" denominado ORL1 (de tipo receptor opioideo) que tiene un alto grado de homología con los receptores opioideos "clásicos". Todos los receptores opioideos son receptores acoplados a la proteína G y presentan la misma estructura general: una región N-terminal extracelular, siete dominios transmembrana y una estructura de cola C-terminal intracelular. También se ha postulado la evidencia farmacológica que respalda a los subtipos de cada receptor y otros tipos de receptores opioideos peor caracterizados, novedosos. Los analgésicos opioideos bien conocidos se unen a y activan selectivamente los receptores mu opioideos; es decir, actúan como agonistas en los receptores opioideos mu. Sin embargo, el receptor sigma, no se considera un receptor opioideo.

Los analgésicos opioideos se recomiendan para el tratamiento de dolor moderado a intenso incluyendo el que se produce tras cirugía y traumatismo y en muchos pacientes con cáncer. Aparte de aliviar el dolor, los analgésicos opioideos también producen una gama de efectos secundarios comunes bien conocidos (por ejemplo, sedación, vómitos, estreñimiento, depresión respiratoria, dependencia).

Además de los efectos secundarios mencionados anteriormente, se ha apreciado más recientemente que los analgésicos opioideos también pueden activar un mecanismo pronociceptivo dando como resultado el fenómeno de la hiperalgesia inducida por opioideos (HIO) [también denominada sensibilidad anómala al dolor inducida por opioideos]. La HIO es una complicación reconocida de la terapia con opioideos caracterizada por una sensibilidad al dolor intensificada. De manera un tanto paradójica, la terapia con opioideos destinada a aliviar el dolor puede volver a los pacientes más sensibles al dolor y puede agravar potencialmente su dolor preexistente. En efecto, la HIO debe considerarse en el diagnóstico diferencial cuando falla la terapia con opioideos. Por tanto, cualquier disminución aparente en la eficacia analgésica de opioideos puede

deberse al menos en parte a la presencia de la HIO en lugar de reflejar un empeoramiento del estado patológico y/o el desarrollo de la tolerancia farmacológica.

Tal como se da a conocer en la técnica (Sandford, M. et al.; Pain Physician 2009; 12:679-684) la existencia de la HIO se demuestra mediante evidencias científicas básicas (Mao, J.; Pain 2002; 100:213-217) y mediante pruebas clínicas (Guignard, B. et al.; Anesthesiology 2000; 93:409-417 y Angst, M. S. et al.; Anesthesiology 2006; 104:570-587). Adicionalmente, existen
10 mecanismos neurobiológicos discutidos para la HIO que implican el sistema glutamatérgico central, las dinorfinas espinales o la facilitación descendente.

La HIO se muestra en individuos que toman opioides, que pueden desarrollar una sensibilidad creciente a estímulos
15 nocivos (hiperalgesia), incluso desarrollando una respuesta dolorosa a estímulos anteriormente no nocivos (alodinia). El dolor aumentado en la HIO puede resultar de uno o más de los siguientes: dolor en ausencia de un estímulo nocivo (dolor espontáneo), duración aumentada del dolor en respuesta a
20 estimulación breve (dolor continuo o hiperpatía), umbral del dolor reducido (alodinia), sensibilidad aumentada a estimulación por encima del umbral (hiperalgesia), propagación del dolor e hiperalgesia en tejido no lesionado (dolor referido e hiperalgesia secundaria), y sensaciones anómalas (por ejemplo,
25 disestesia, parestesia).

La HIO es un fenómeno a menudo asociado con el uso a largo plazo de opioides, pero algunos estudios han demostrado que este efecto también puede producirse tras sólo una dosis única de opioides (E. Celerier et al., J. Neurosci. 21, 4074-4080
30 (2001)). Por tanto, la HIO se produce tras la administración de opioides tanto a corto plazo como prolongado. De esta manera, la HIO es un efecto secundario menos reconocido de la terapia con opioides prolongada. Sin embargo, se está volviendo más prevalente a medida que aumenta el número de pacientes que
35 reciben opioides para dolor crónico (Trescot, A. M. et al.; Pain Physician 2008; 11:S12-S16).

Pueden producirse aumentos en la intensidad del dolor con

la interrupción de la terapia con opioides pero una sensibilidad al dolor aumentada anómala de este tipo incluyendo hiperalgesia o alodinia también puede producirse en ausencia de retirada manifiesta de opioides en sujetos a los que se le han
5 administrado fármacos opioides.

Se han propuesto que los mecanismos celulares que sustentan la HIO son comunes a aquellos del dolor neuropático y la tolerancia analgésica que implican la señalización glutamatérgica aumentada y activación persistente de la cascada
10 de señalización de *N*-metil-D-aspartato (NMDA)-óxido nítrico sintasa (NOS)-óxido nítrico (NO).

Otro mecanismo propuesto para sustentar la señalización excitadora inducida por opioides implica la estimulación de la formación de adenilato ciclase mediante receptores opioideos
15 acoplados a G_5 que se opone a la inhibición de la formación de adenilato ciclase mediante receptores opioideos acoplados a $G_{i/o}$ para atenuar niveles del alivio del dolor (Smith, M.T.; Acute Pain 2008; 10:199-200).

Se conoce que la combinación de analgésicos opioides con
20 agentes que bloquean las rutas de señalización excitadora de opioides puede mejorar el alivio del dolor. Algunas estrategias incluyen combinar analgésicos opioides con antagonistas del receptor NMDA, tales como dosis bajas de ketamina, y más recientemente, ensayos clínicos han investigado combinaciones de
25 dosis ultrabajas de naltrexona (antagonista opioideo no selectivo) y agonistas opioideos tales como morfina y oxicodona para bloquear selectivamente la señalización mediante receptores opioideos acoplados a G_5 (Smith, M. T.; Acute Pain; 2008;10; 199-200) que son útiles en la prevención y/o el tratamiento de
30 la hiperalgesia inducida por opioides.

Los receptores sigma son receptores no opioideos de gran interés en farmacología. Los sitios de unión sigma tienen afinidad preferencial por los isómeros dextrógiros de determinados benzomorfanos opiáceos, tales como (+)SKF 10047,
35 (+)ciclazocina, y (+)pentazocina y también para algunos narcolépticos tales como haloperidol. El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden diferenciarse en 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). El haloperidol tiene afinidades similares para ambos subtipos.

5 Se ha notificado que algunos ligandos de receptor sigma (es decir, haloperidol) en combinación con opioides pueden modular el efecto analgésico de opioides (tanto opioides kappa como mu) en modelos de pruebas nociceptivas térmicas agudas (es decir, prueba del coletazo de calor radiante) en ratones (Mei J y
10 Pasternak GW, Sigma 1 receptor modulation of opioid analgesia in the mouse, J Pharmacol Exp Ther. 2002, 300(3):1070-1074) y ratas (Chien CC y Pasternak GW, Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats, Neurosci Lett. 1995, 190(2):137-139). Recientemente, se ha demostrado que algunos antagonistas del
15 receptor sigma-1 potencian la analgesia opioidea en modelos de dolor nociceptivo térmico agudo y que esta potenciación de la analgesia no va acompañada de la potenciación de efectos secundarios opioideos (es decir, dependencia) (documento WO 2009/130310). Sin embargo, no se encuentra disponible
20 información en cuanto a la inhibición de la HIO mediante ligandos de receptor sigma-1.

El tratamiento de la HIO puede llevar mucho tiempo y, a veces, puede ser poco práctico. Apartar gradualmente a los pacientes de dosis altas de opioides habitualmente requiere
25 tiempo y paciencia. Mientras que se reduce la dosis de opioide, los pacientes pueden experimentar aumentos transitorios del dolor o exacerbación del dolor y el efecto hiperalgésico no puede mitigarse hasta que se alcance una determinada dosis crítica del opioide.

30 Romper el ciclo de la HIO es un transcurso de acción atractivo para el especialista intervencionista del dolor. Por tanto, todavía existe una necesidad de sustancias que podrían usarse como adyuvante para la terapia con opioides para la prevención y/o el tratamiento de la HIO asociada.

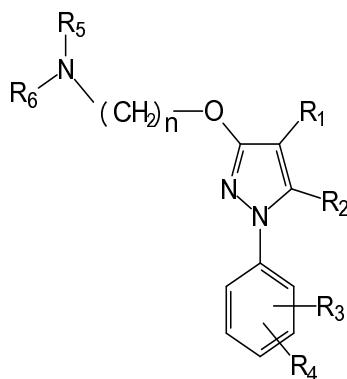
35

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso de un ligando sigma como adyuvante en la terapia con opioides del dolor para la prevención y/o el tratamiento de la HIO asociada a dicha terapia con opioides. Este beneficio de la invención es más evidente cuando el ligando sigma es específicamente un antagonista del receptor sigma-1, preferiblemente en forma de un antagonista (neutro), un agonista inverso o un antagonista parcial.

Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a un ligando sigma para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la HIO asociada a la terapia con opioides.

En una realización preferida, dicho ligando sigma tiene la fórmula general (I):



(I)

en la que

R_1 se selecciona del grupo que consiste en 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 no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ y halógeno;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en 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, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$,
5 $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$,
 $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, y halógeno;
 R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo
10 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, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$,
15 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, y halógeno, o forman juntos un sistema de anillos condensados opcionalmente sustituido;
 R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo
20 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, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$,
25 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ y halógeno, o forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido;
30 n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 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
35 sustituido, arilo sustituido o sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o

no sustituido y halógeno;
o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso del
5 ligando sigma tal como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la HIO asociada a la terapia con opioides.

Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento de un paciente que padece la HIO asociada a la terapia con
10 opioides, que comprende administrar al paciente que necesita tal tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando sigma tal como se definió anteriormente.

Otro aspecto de la invención se refiere a una combinación de al menos un ligando sigma tal como se definió anteriormente y
15 al menos un compuesto opioide u opiáceo para la administración simultánea, separada o secuencial, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la hiperalgesia inducida por opioides asociada a la terapia con opioides.

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Representación esquemática del protocolo experimental n° 1 (estudios de coadministración en el período
25 perioperatorio) que muestra el transcurso de tiempo para la evaluación de la sensibilización mecánica inducida por la incisión plantar. El ligando opioideo se administró inmediatamente después de la cirugía en tres inyecciones consecutivas por vía intraperitoneal (cada 15 minutos). El
30 paradigma 1 corresponde a una única administración del ligando de receptor sigma inmediatamente antes de la cirugía y por tanto, antes de la inyección de opioide mientras que el paradigma 2 corresponde a una única administración del ligando del receptor sigma inmediatamente después de la última inyección
35 de opioide. El protocolo experimental n° 1 representa un enfoque preventivo ya que el ligando sigma se administra en el período perioperatorio (antes-paradigma 1 o inmediatamente después-

paradigma 2 de la administración de opioide), mucho antes que se desarrolle la hiperalgesia.

Figura 2: Muestra el efecto de remifentanilo (agonista de receptor de opioide) y el compuesto n° 63 (antagonista sigma) enfocado por el paradigma 1 según el protocolo experimental n° 1 (estudios de coadministración en el período perioperatorio).

Figura 3: Muestra el efecto de remifentanilo (agonista de receptor de opioide) y el compuesto n° 63 (antagonista sigma) enfocado por el paradigma 2 según el protocolo experimental n° 1 (estudios de coadministración en el período perioperatorio).

Las figuras 2 y 3 muestran que la administración del ligando sigma en el período perioperatorio inhibe el desarrollo de alodinia mecánica cuando se administra tanto antes (paradigma 1) como después (paradigma 2) de la administración de opioide. A 40 y 80 mg/kg el ligando sigma (compuesto n° 63) inhibe la alodinia secundaria tanto en el uso de opioide (remifentanilo) como de cirugía (es decir, la HIO). Cuando el compuesto n° 63 se administra en la dosis de 20 mg/kg se bloquea selectivamente la HIO.

Figura 4: Muestra el efecto de la morfina (agonista de receptor de opioide) y el compuesto n° 63 (antagonista sigma) enfocado por el paradigma 2 según el protocolo experimental n° 1 (estudios de coadministración en el período perioperatorio). Similar a las figuras anteriores que muestran el efecto en el uso de remifentanilo, el ligando sigma (compuesto n° 63) también inhibe la alodinia secundaria a la cirugía y HIO cuando se usó morfina.

Figura 5: Muestra el efecto de morfina (agonista de receptor de opioide) y BD-1063 (antagonista sigma) enfocado por el paradigma 2 según el protocolo experimental n° 1 (estudios de coadministración en el período perioperatorio). El ligando sigma BD-1063 a 80 mg/kg también inhibe el desarrollo de la HIO cuando se usó morfina.

Figura 6: Representación esquemática del protocolo experimental n° 3 (estudios de coadministración en ratas sin tratar) que muestra el transcurso de tiempo para la evaluación de la sensibilización mecánica (es decir, la HIO) inducida por

opioides.

Figura 7: Muestra el efecto de remifentanilo (ligando opioideo) y el compuesto n° 63 (antagonista sigma) según el protocolo experimental n° 3 (estudios de coadministración en 5 ratas sin tratar). La figura 7 muestra el efecto inhibidor del compuesto n° 63 en la hiperalgesia inducida por remifentanilo. El efecto inhibitorio sobre la HIO es claro a 20 y 40 mg/kg.

Figura 8: Muestra el efecto de remifentanilo (ligando opioideo) y el compuesto BD-1063 (antagonista sigma) según el 10 protocolo experimental n° 3 (estudios de coadministración en ratas sin tratar). De manera similar al compuesto n° 63, BD-1063 puede inhibir la HIO (es decir, la hiperalgesia inducida por remifentanilo) cuando se administra a 40 mg/kg.

Figura 9: Muestra el efecto de morfina (ligando opioideo) y 15 el compuesto BD-1063 (antagonista sigma) según el protocolo experimental n° 3 (estudios de coadministración en ratas sin tratar). No sólo se inhibe la hiperalgesia inducida por remifentanilo sino también inducida por morfina mediante el ligando sigma BD-1063 cuando se coadministra a ratas sin tratar 20 a 40 mg/kg junto con el opioide.

Figura 10: Muestra el efecto de fentanilo (agonista de receptor de opioide) y el compuesto n° 63 (antagonista sigma) enfocado por el paradigma 2 según el protocolo experimental n° 1 (estudios de coadministración en el período perioperatorio).

25 **Figura 11:** Muestra el efecto de sufentanilo (agonista de receptor de opioide) y el compuesto n° 63 (antagonista sigma) enfocado por el paradigma 2 según el protocolo experimental n° 1 (estudios de coadministración en el período perioperatorio).

Figura 12: Representación esquemática del protocolo 30 experimental n° 2 (HIO precipitada por naloxona).

Figura 13: Muestra el efecto de remifentanilo (agonista de receptor de opioide) y el compuesto n° 63 (antagonista sigma) según el protocolo experimental n° 2 (HIO precipitada por naloxona).

35 **Figura 14:** Muestra el efecto de morfina (agonista de receptor de opioide) y el compuesto n° 63 (antagonista sigma) según el protocolo experimental n° 2 (HIO precipitada por

naloxona).

Figura 15: Muestra el efecto de fentanilo (agonista de receptor de opioide) y el compuesto n° 63 (antagonista sigma) según el protocolo experimental n° 2 (HIO precipitada por naloxona).

Figura 16: Muestra el efecto de sufentanilo (agonista de receptor de opioide) y el compuesto n° 63 (antagonista sigma) según el protocolo experimental n° 2 (HIO precipitada por naloxona).

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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

15 “Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en de 1 a 12 átomos de carbono, que no contiene ninguna insaturación, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc.
20 Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como arilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcóxicarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Radicales alquilo preferidos tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Si está
25 sustituido con arilo, corresponde a un radical “arilalquilo”, tal como bencilo o fenetilo. Si está sustituido con heterociclilo, corresponde a un radical “heterociclilalquilo”.

 “Alquenilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en de 2 a 12
30 átomos de carbono, que contiene al menos una insaturación, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como arilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcóxicarbonilo,
35 amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Radicales alquenilo preferidos tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono.

 “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, tales como ciclohexilo o adamantilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria
5 descriptiva, el término "cicloalquilo" se entiende que incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como alquilo, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, etc.

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

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo de 3 a 15
20 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 preferiblemente un
25 anillo de 5 ó 6 miembros con uno o más heteroátomos. Puede ser aromático o no aromático. Para los fines de esta 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 azufre en el
30 radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado o ser aromático. Ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero sin limitarse a, azepinas, bencimidazol, benzotiazol, furano,
35 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 que R_a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.

"Amino" se refiere a un radical de fórmula $-NH_2$, $-NHR_a$ o $-NR_aR_b$, opcionalmente cuaternizado, por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, propilamino, etc.

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

Las referencias en el presente documento a grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanóilo tal como un grupo alcanóilo C_{1-6} tal como acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo incluyendo los 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 alqueno y alquino incluyendo grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y desde 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, 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 desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxilo tal como fenoxilo; grupos alquilo 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 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 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 ó más carbonos, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es
5 independiente de las demás.

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

El término "sales farmacéuticamente aceptables" en el contexto de esta invención significa cualquier sal que se tolera fisiológicamente (lo que significa normalmente que no es tóxica,
20 particularmente, como resultado del contraión) cuando se usa de manera apropiada para un tratamiento, se aplica o usa, particularmente, en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y, en el contexto de esta invención, se entiende que son sales
25 formadas por al menos un compuesto usado según la invención, normalmente un ácido (desprotonado), tal como un anión y al menos un catión fisiológicamente tolerado, preferiblemente inorgánico, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Particularmente se prefieren sales con metales
30 alcalinos y alcalinotérreos, así como aquellas formadas con cationes amonio (NH_4^+). Son sales preferidas 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
35 entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención, normalmente protonado, por ejemplo en nitrógeno, tal como un catión y al menos un anión

fisiológicamente tolerado, particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye específicamente en el contexto de esta invención una sal formada por un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados, particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de este tipo de sales son las formadas con: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

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

También está dentro del alcance de la invención, cualquier compuesto que es un profármaco de un ligando sigma, en particular, un profármaco de un compuesto de fórmula (I). El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de los compuestos de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Preferiblemente, los 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 de ácido carboxílico presentes en la molécula. Normalmente, pueden prepararse profármacos usando métodos bien conocidos, tales como los descritos en Burguer "Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6^a ed. (Donald J. Abraham ed. 2001, Wiley), "Design and Applications of Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood

Academic Publishers) y Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (abril de 2002).

Cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento pretende representar tal compuesto específico así como determinadas 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 dado 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 la estereoisomería o isomería geométrica 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 propia estereoisomería, que podría ser la misma que, o diferente de, la estereoisomería 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. Se consideran dentro del alcance de la presente invención 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.

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

A menos que se indique lo contrario, también se entiende que los compuestos de la invención incluyen formas isotópicamente marcadas, es decir, compuestos que sólo difieren en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, están dentro del alcance de esta invención

compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de al menos un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , o la sustitución de al menos un
5 nitrógeno por nitrógeno enriquecido en ^{15}N .

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

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

Tal como se usa en el presente documento, Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" incluyen la erradicación, eliminación, inversión, alivio, modificación o control de la hiperalgesia inducida por opioides (HIO).

35 Tal como se usa en el presente documento, los términos "prevención", "que previene", "preventivo", "prevenir" y profilaxis se refieren a la capacidad de un agente terapéutico

de prevenir, minimizar o dificultar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o estado antes de su aparición, en este caso la hiperalgesia inducida por opioides (HIO).

Por tanto, por "tratar" o "tratamiento" y "prevenir" o "prevención", en su conjunto, se entiende al menos una supresión o una mejora de los síntomas asociados con el estado que afecta al sujeto, usándose supresión y mejora en un sentido amplio para referirse a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo, síntoma asociado con el estado que está tratándose, tal como la HIO. Como tal, el método de la presente invención también incluye situaciones en las que se inhibe completamente el estado, por ejemplo, se impide que se produzca, o se detiene, por ejemplo, se termina, de manera que el sujeto ya no experimenta el estado. Como tal, el presente método incluye tanto la prevención como el tratamiento de la HIO aguda y crónica.

Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "ligando sigma" o "ligando de receptor sigma" se refieren a cualquier compuesto que se une al receptor sigma. Tal como se indicó anteriormente, el ligando sigma es preferiblemente un antagonista de receptor sigma en forma de antagonista (neutro), agonista inverso o antagonista parcial.

Un "agonista" se define como un compuesto que se une a un receptor y tiene un efecto intrínseco, y por tanto, aumenta la actividad basal de un receptor cuando entra en contacto con el receptor. Un "antagonista" se define como un compuesto que compete con un agonista o agonista inverso por unirse a un receptor, bloqueando de ese modo la acción de un agonista o un agonista inverso en el receptor. Sin embargo, un antagonista (también conocido como antagonista "neutro") no tiene ningún efecto sobre la actividad constitutiva del receptor. Los antagonistas median sus efectos mediante la unión al sitio activo o a los sitios alostéricos en los receptores, o pueden interaccionar en sitios de unión únicos que normalmente no están implicados en la regulación biológica de la actividad del receptor. La actividad antagonista puede ser reversible o irreversible dependiendo de la longevidad del complejo

antagonista-receptor, que, a su vez, depende de la naturaleza de la unión al antagonista-receptor.

Un "antagonista parcial" se define como un compuesto que se une al receptor y genera una respuesta antagonista; sin embargo, un antagonista parcial no genera la respuesta antagonista completa. Los antagonistas parciales son antagonistas débiles, bloqueando de ese modo parcialmente la acción de un agonista o agonista inverso en el receptor.

Un "agonista inverso" se define como un compuesto que produce un efecto opuesto al del agonista mediante la ocupación del mismo receptor y, por tanto, disminuye la actividad basal de un receptor (es decir, la señalización mediada por el receptor). Tales compuestos también se conocen como antagonistas negativos. Un agonista inverso es un ligando para un receptor que provoca que el receptor adopte un estado inactivo en relación a un estado basal que se produce en ausencia de cualquier ligando. Por tanto, mientras que un antagonista puede inhibir la actividad de un agonista, un agonista inverso es un ligando que puede alterar la conformación del receptor en ausencia de un agonista.

"El/los receptor(es) sigma" tal como se usa en esta solicitud se conoce(n) bien y se define(n) usando la siguiente cita: "este sitio de unión representa una proteína típica diferente de las familias de receptores opioideos, NMDA, dopaminérgicos y de otros neurotransmisores u hormonas conocidos" (G. Ronsisvalle et al. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). Los datos farmacológicos basados en estudios de unión a ligandos, características bioquímicas y de distribución anatómica distinguen al menos dos subtipos de receptores σ (R. Quiron et al., Trends Pharmacol. Sci. 13, 85-86 (1992); M. L. Leitner, Eur. J. Pharmacol. 259, 65-69 (1994); S. B. Hellewell y W. D. Bowen; Brain Res. 527, 244-253 (1990)) (G. Ronsisvalle et al. Pure. Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). En la técnica se conocen las secuencias de proteína de los receptores sigma (sigma 1 (σ_1) y sigma 2 (σ_2)) (por ejemplo, Prasad, P. D. et al., J. Neurochem. 70(2), 443-451 (1998)). Éstos muestran una

afinidad muy alta por diversos analgésicos (por ejemplo, pentazocina).

“Compuesto(s) que se une(n) al receptor sigma” o “ligando sigma” tal como se usan en esta solicitud se define(n) como un
5 compuesto que tiene un valor de $CI_{50} \leq 5000$ nM, más preferiblemente ≤ 1000 nM, más preferiblemente ≤ 500 nM en el receptor sigma. Más preferiblemente, el valor de CI_{50} es ≤ 250 nM. Más preferiblemente, el valor de CI_{50} es ≤ 100 nM. Lo más preferiblemente, el valor de CI_{50} es ≤ 50 nM. La concentración
10 inhibitoria que es la mitad de la máxima (CI_{50}) es una medida de la eficacia de un compuesto en la inhibición de la función biológica o bioquímica. La CI_{50} es la concentración de ligando de competición que desplaza el 50% de la unión específica del radioligando. Adicionalmente, la expresión “compuesto(s) que se
15 une(n) al receptor sigma”, tal como se usa en la presente solicitud se define que tiene un desplazamiento de al menos $\geq 50\%$ usando radioligando 10 nM específico para el receptor sigma (por ejemplo, preferiblemente [^3H]-(+)-pentazocina) mediante lo cual el receptor sigma puede ser cualquier subtipo de receptor
20 sigma. Preferiblemente, dichos compuestos se unen al subtipo de receptor sigma-1.

En la técnica se conocen bien compuestos que se unen al receptor sigma, generalmente también denominados ligandos sigma. Muchos de ellos están englobados en la definición anterior de
25 “compuesto(s) que se une(n) al receptor sigma”. Aunque existen muchos usos conocidos para los ligandos sigma, tales fármacos antipsicóticos, ansiolíticos antidepresivos, tratamiento de accidente cerebrovascular, fármacos antiepilépticos y muchas otras indicaciones, incluyendo contra la migraña y el dolor
30 general, no hay mención de estos compuestos en la técnica como útiles para el tratamiento de la hiperalgesia inducida por opioides (HIO) asociada a la terapia con opioides.

La tabla 1 enumera algunos ligandos sigma conocidos en la técnica (es decir, que tienen una $CI_{50} \leq 5000$ nM). Algunos de
35 estos compuestos pueden unirse al receptor sigma-1 y/o al receptor sigma-2. Estos ligandos sigma también incluyen sus

sales, bases y ácidos respectivos.

Tabla 1

Hemifumarato de (-)-cianopindolol	Clorhidrato de cutamesina
(-)-(1R,2S)-cis-N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-2-pirrolidinociclohexilamina	Ciclobenzaprina HCl
(-)-1-[1-(3-Clorofenil)pirrolidin-2-ilmetil]-4-(2-feniletil)piperazina	Cicloheximida
Sulfato de (-)-esparteína pentahidratado	Ciproheptadina HCl
(+)-Himbacina	Rojo de Darrow HCl
(±)-1-Ciclohexil-4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)propil]piperazina	Bromuro de demecario
Clorhidrato de (1S,5R)-3-[2-(2-adamantil)etil]-1,8,8-trimetil-3-azabicyclo[3.2.1]octano	Benzoato de denatonio
Éster 2-(4-benzofuran-2-ilmetil)-piperazin-1-il)-etílico del ácido (2-dibutilamino-etil)-carbámico	Citrato de deptropina
Éster 1-(3-metoxi-2-nitro-bencil)-piperidin-3-ilmetílico del ácido (4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencil)-carbámico	Desloratadina
(4a-alfa,8a-alfa)-6-(4-Fluorofenil)-2-(4-piridilmetil)-6-hidroxidecahidroisoquinolina; (4a,8a-cis)-6-(4-Fluorofenil)-2-(piridin-4-ilmetil)perhidroisoquinolin-6-ol	Maleato de dexbromfeniramina
(4a-alfa,8a-beta)-2-Bencil-6-(4-fluorofenil)-6-hidroxidecahidroisoquinolina	Maleato de dexclorfeniramina

(6aR, 9R)-5-Bromo-7-metil-N-(2-propinil)-4,6,6a,7,8,9-hexahidroindolo[4,3-fg]quinolin-9-carboxamida	Dexfenfluramina HCl
Clorhidrato de (S)-(-)-N-(2-amino-3-fenilpropil)-2-(3,4-diclorofenil)-N-metilacetamida	Diciclomina HCl
(S)-Metanfetamina HCl	Dietilpropión HCl
Éster 1-(3-benciloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-3-ilmetílico del ácido [1-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-carbámico	Dimetisoquina HCl
Éster 2-(terc-butoxicarbonil-naftalen-1-ilmetil-amino)-etílico del ácido [1-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-carbámico	Maleato de dimetindeno
[4-(4-Etil-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenil]-[4-(3-fenil-alil)-piperazin-1-il]-metanona	Metilsulfato de difemanilo
Maleato de 1-(1,2-difeniletil)piperidina, (+/-)	Difenidol HCl
1-(1,4-Etano-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilmetil)-4-metilpiperazina hidratada;	Difenoxilato HCl
1-(Benzobiciclo[2.2.2]octen-2-ilmetil)-4-metilpiperazina hidratada	
Clorhidrato de S,S-dióxido de 1-(1-adamantil)-2-[4-(2H-nafto[1,8-cd]isotiazol-2-ilmetil)piperidin-1-il]etanona	Difenilpiralina HCl
1-(1-Naftil)piperazina HCl	Dipropildopamina HBr

Diclorhidrato de 1-(2-benciloxietil)-4-(3-fenilpropil)piperazina	Doxepina HCl
Oxalato de 1-(2-feniletil)piperidina	Diclonina HCl
1-(3-Clorofenil)piperazina HCl	Ebastina
1-(3-Clorotien-2-il)-2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanol	Nitrato de econazol
1-(4-Bromo-bencenosulfonil)-4-(2-terc-butilsulfanil-bencil)-piperazina	Epinastina HCl
1-(4-Cloro-3-hidroxifenil)-2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanol	Etaverina HCl
1-(4-Clorofenil)-3-(hexahidroazepin-1-ilmetil]pirrolidin-2-ona	Etopropazina HCl
(-)-D-Tartrato de 1-(4-clorofenil)-3(R)-[4-(2-metoxietil)-1-piperazinilmetil]pirrolidin-2-ona	S(-)-Eticloprida HCl
Diclorhidrato de 1-(4-clorofenil)-3(R)-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilmetil]pirrolidin-2-ona	Etofenamato
1'-(4-Fluorobencil)-1,3-dihidroespiro[2-benzofuran-1,4'-piperidina]	Isotiocianato de etonitazenilo
Clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-4-[4-(5-fluoro-2-pirimidinil)-1-piperazinil]butan-1-ol	Femoxetina HCl

1-(4-Fluorofenil)-4-[4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il]butan-1-ol; 1-[4-(4-Fluorofenil)-4-hidroxibutil]-4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazina	Fenfluramina HCl
1'-(4-Fenilbutil)espiro[1,3-dihidroisobenzofuran-1,4'-piperidina]	Nitrato de fenticonazol
Clorhidrato de 1-(ciclobutilmetil)-2-[3-fenil-2(E)-propenil]pirrolidina	Fipexida HCl
1-(ciclohexilmetil)-3'-metoxi-5'-fenil-4',5'-dihidro-3'H-espiro[piperidin-4,1'-pirano[4,3-c]pirazol]	Flavoxato HCl
Bromhidrato de 1-(ciclopropilmetil)-4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]piperidina	Flunarizina diHCl
1,4-Bis[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]butano	Compuesto B relacionado con fluoxetina
1-[(1R,3R)-2,2-Dimetil-3-(2-fenoxietil)ciclobutilmetil]-piperidina	Fluperlapina
1-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-3-(pirrolidin-1-il)piperidina	Decanoato de flufenazina diHCl
1-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-4-(3-fenilpropil)piperazina	Enantato de flufenazina diHCl
1-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-4-metilpiperazina	Flufenazina HCl
Clorhidrato de 1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4,4-dimetilhexahidroazepina	N-mostaza de flufenazina diHCl

Oxalato de 1-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil]etil]piperidina	Compuesto C relacionado con flurazepam
Diclorhidrato de 1-[2-benciloxi-1(R)-feniletil]-4-ciclohexilpiperazina	Fluspirileno
Clorhidrato de 1-[3-(2-oxo-3-fenilimidazolin-1-il)propil]espiro[piperidin-4,1'(3H)-isobenzofurano];	GBR 12783 diHCl
Clorhidrato de 1-fenil-3-[3-[espiro[piperidin-4,1'(3H)-isobenzofuran]-1-il]propil]imidazolin-2-ona	
Diclorhidrato de 1-[3-(3,4-dimetoxifenil)propil]-4-(4-fenilbutil)perhidro-1,4-diazepina	GBR 12909 diHCl
Clorhidrato de 1-[3-(4-clorofenoxi)propil]-4-metilpiperidina	GBR 13069 diHCl
1-[3-(4-Fenil-2H-1,2,3-triazol-2-il)propil]piperidina	GBR-12935 diHCl
Clorhidrato de 1-[4-(6-metoxinaftalen-1-il)butil]-3,3-dimetilpiperidina	Fumarato de GR 89696
Oxalato de 1-[4-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-ilo]etil]piperazin-1-il]etanona	Acetato de guanabenz
11-[5-(4-Fluorofenil)-5-oxopentil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-7,10-iminociclohept[b]indol	Sulfato de guanadrel

1-Bencil-3beta-[3-(ciclopropilmetoxi)propil]-2alfa,3alfa,4beta-trimetilpiperidina	Halofantrina HCl
1-Bencil-3-metoxi-3',4'-dihidroespiro(piperidin-4,1'-tieno[3,2-c]pirano)	HEAT HCl
1'-Bencil-3-metoxi-4-fenil-3,4-dihidroespiro[furo[3,4-c]pirazol-1,4'-piperidina]	Hexilcaína HCl
1-Bencil-4-(4-fluorofenoximetil)piperidina	Hicantona
Maleato de 1-bencil-4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]piperidina	Sulfato de hidroxiclороquina
Clorhidrato de 1-bencil-4-[3-fenil-2(E)-propeniloximetil]piperidina	S(-)-IBZM
Diclorhidrato de 1-bencil-4-[4-(4-fluorofenil)-3-ciclohexen-1-il]piperazina hemihidratado	ICI-199,441 HCl
1'-Bencilespiro[1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,4'-piperidina]	Tartrato de ifenprodilo
1'-Bencilespiro[indan-1,4'-piperidina]	Indatralina HCl
1'-Butil-3-metoxi-4-fenil-3,4-dihidroespiro[furo[3,4-c]pirazol-1,4'-piperidina]	Iofetamina HCl
Diclorhidrato de 1-ciclohexil-4-(3-fenoxipropil)piperazina	Hemifumarato de isamoltano
Clorhidrato de 1-hidroxil-1'-(2-feniletil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,4'-piperidina]	Isoxsuprina HCl

Oxalato de 1-metil-4-[2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol	Sal de fumarato de ketotifeno
Oxalato de 1-fenil-3-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1-propanona-oxima	Maleato de L-693,403
1-Fenil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol	L-741,626
Ácido 2-(2-{[1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-4,6-dimetil-benzoico	L-741,742 HCl
2-(3,4-Diclorofenil)-N-metil-N-[2-(1,2alfa,3alfa,4beta-tetrametilpiperidin-3beta-il)etil]acetamida	L-745,870 TriHCl
Clorhidrato de 2-(ciclohexilmetilaminometil)-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano	R(-)-Levetimida HCl
Éster etílico del ácido 2(S)-[(3aS,6aR)-5-butil-4-oxo-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propiónico	Levobunolol HCl
Clorhidrato de 2-[2-[5-metil-1-(2-naftil)-1H-pirazol-3-iloxi]etilamino]etanol	Lidoflazina
2-[2-[N-(Ciclobutilmetil)-N-metilamino]etil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ona	Lobelina HCl
2-[3-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]propoxi]-9H-carbazol	Iomerizina diHCl
2-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-ilmetil]-4H-1-benzopiran-4-ona	Succinato de loxapina

2-[N-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]- N-metilaminometil]-1- etilpirrolidina	Maleato de LY-53,857
Éster etílico del ácido 2-bencil- 3,4,8-trimetil-2- azabicciclo[2.2.2]octano-6- carboxílico	Maprotilina HCl
2-Butil-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro- 1H-indeno[2,1-c]piridina	Mazindol
Maleato de 2-cloro-11-(4- metilpiperazino)dibenzo[B,F]- oxepina	MDL 12,330A HCl
Clorhidrato del éster etílico del ácido 3-(1-bencil-2r,3c,4t- trimetilpiperidin-3t- il)propiónico	Sal de 1,5- naftalenodisulfonato de mebhidrolina
Clorhidrato de 3-(3-cloro-4- ciclohexilfenil)-1- (hexahidroazepin-1-il)-1(Z)- propeno; Clorhidrato de 1-[3-(3- cloro-4-ciclohexilfenil)-2(Z)- propenil]hexahidroazepina	Meclizina HCl
Oxalato de 3-(4-metilfenil)-5-(1- propil-1,2,5,6-tetrahidropiridin- 3-il)isoxazol	Mefloquina HCl
3-(N-Bencil-N-metilamino)-1-(4- nitrofenil)piperidina	Meprilcaína HCl
Yoduro de 3,3'- dietiltiacarbocianina	Besilato de mesoridazina
3-[1-(Benzociclobutan-1- ilmetil)piperidin-4-il]-6-fluoro- 1,2-bencisoxazol	Metanosulfonato de metaphit
3-[2-(2-adamantil)etil]-3- azabicciclo[3.2.2]nonano	Metaphit

3-[3-(4-metilfenil)isoxazol-5-il]-1-propil-1,2,5,6-tetrahidropiridina	Bromuro de metantelina
3a,6-Epoxi-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-isoindol	Metdilazina
3a,6-Epoxi-2-[2-(4-fluorofenil)etil]perhidroisoindol	Mesilato de metiotepina
Sal de 1,2-difeniletilamina del ácido 3-mercapto-2-metilpropanoico	Metixeno HCl
Monoclorhidrato de 3-fenil-1-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridil)-1-propanona-oxima	Violeta de metileno 3Rax HCl
Benzilato de 3-quinuclidinilo	Metipranolol
3,5-diclorobenzoato de 3-tropanilo	Mianserina HCl
3-carboxilato de 3-tropanil-indol HCl	Miconazol
Éster 2-(5-bromo-2-etoxi-fenilamino)-ciclohexilmetílico del ácido 4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-carboxílico	ML-9 HCl
Éster 2-tiofen-2-il-etílico del ácido 4-(2-terc-butilsulfanil-bencil)-piperazin-1-carboxílico	Hidrógeno-L-tartrato de morantel
Éster 1-(2-fluoro-bencil)-piperidin-2-ilmetílico del ácido 4-(3,5-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico	MR 16728 HCl
Éster 1-(2-fluoro-5-metoxi-bencil)-piperidin-3-ilmetílico del ácido 4-(3-nitro-5-sulfamoil-tiofen-2-il)-piperazin-1-carboxílico	MT-210

4-(4-Bencilpiperazin-1-ilmetil)- 7-metoxi-2H-1-benzopiran-2-ona	Clorhidrato de N-(2- adamantil)-N-[2-(2- adamantil)etil]-N- metilamina
Diclorhidrato de 4-(4- bromofenil)-5-[2- (dihexilamino)etil]tiazol-2-amina	Fumarato de éster isobutílico del ácido N- [1-(2-indanil)piperidin- 4-il]-N-metilcarbámico
Oxalato de 4-(4-fluorobenzoil)-1- (4-fenilbutil)piperidina	N-[1-[4-metoxi-3-(2- feniletoxi)bencil]-4- metilpentil]-N- propilamina
4-(4-metilfenil)-1-(3- morfolinopropil)-1,2,3,6- tetrahidropiridina	N-[2-(3,4- diclorofenil)etil]-N- etil-N-[2-(1- pirrolidinil)etil]amina
Éster pent-2-inílico del ácido 4- (5-trifluorometil-piridin-2-il)- piperazin-1-carboxílico	Dibromhidrato de N-[2- (3,4-diclorofenil)etil]- N-metil-N-(2- pirrolidinoetil)amina
4-(Dimetilamino)-1- fenilciclohexanol	N-[4-[4- (Dietilamino)piperidin- 1-il]fenil]- metanosulfonamida
4,7-Epoxi-2-[2-(4- fluorofenil)etil]-2,3,3a,4,7,7a- hexahidro-1H-isoindol	N1-(1-Adamantil)-N2-(2- metilfenil)acetamidina
4-[1-(3- [18F]Fluoropropil)piperidin-4- ilmetoxi]benzonitrilo	N1-[2-(3,4- Diclorofenil)etil]- N1,N2,N2-trimetil-1,2- etanodiamina
Ácido 4-[1-(4-clorobencil)-4- (bencilpiperidin-4-il)-2-hidroxi- 4-oxobut-2-enoico	Sal de oxalato de nafronilo

4-[1-(4-fluorofenil)-1-hidroximetil]-1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]piperidina	Naftifina
Clorhidrato de 4-[2-(dipropilamino)etil]-2-(2-feniletoxi)anisol	Naftopidil diHCl
Clorhidrato de 4-[2-(dipropilamino)etil]-5,8-dimetilcarbazol	Mesilato de naltribén
4-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil]morfolina	NE-100
Fumarato de 4-[2-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]acetil]benzonitrilo	Nefazodona
4-[4-(N-bencil-N-metilamino)piperidin-1-il]benzonitrilo	N-etil-N-[2-(1-piperidinil)etil]-N-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-etil]amina
Diclorhidrato de 4-[N-[2-[N'-(4-fluorobencil)-N'-metilamino]etil]-N-metilamino]-1-(4-fluorofenil)-1-butanona	Nicergolina
Clorhidrato de 4-bencil-1-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutil]piperidina	(+/-)-Niguldipina HCl
4-Bromo-N-[1-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-2-trifluorometoxi-bencenosulfonamida	Nisoxetina HCl
4'-Cloro-3-alfa-(difenilmetoxi)tropano HCl	NP-07

Éster 2-(4-[3-(2-trifluorometil- fenotiazin-10-il)-propil]- piperazin-1-il)-etílico del ácido 4-furan-2-ilmetil-piperazin-1- carboxílico	Nilidrina HCl
Clorhidrato de 4-metoxi-1-[2-(4- fenilpiperazin-1-il)etil]-6H- dibenzo[b,d]pirano	(±)-Maleato de octoclotepina
4-Metoxi-N-[1-(7-metoxi- benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)- pirrolidin-3-il]- bencenosulfonamida	Oxamniquina
4-Fenil-1-(3-fenilpropil)-4- (pirrolidin-1- ilcarbonil)piperidina	Compuesto A relacionado con oxamniquina
Diclorhidrato de 5-(2- pirrolidinoetil)-4-(2,4,6- trimetoxifenil)tiazol-2-amina	Compuesto B relacionado con oxamniquina
5-(N-Etil-N-isopropil)-amilorida	Oxatomida
6-[1-Hidroxi-2-[4-(2- feniletil)piperidin-1-il]etil]- 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona	Nitrato de oxiconazol
6-[2-(4-Bencilpiperidin-1- il)etil]-3-metilbenzotiazol- 2(3H)-ona	Clorhidrato de panamesina
6-[2-[4-(2-Feniletil)piperidin-1- il]etil]-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-ona	Panaxatriol
6-[3-(Morfolin-4- il)propil]benzotiazol-2(3H)-ona	PAPP
6-[6-(4-Hidroxipiperidin-1- il)hexiloxi]-3-metil-2-fenil-4H- 1-benzopiran-4-ona	Paroxetina
7-(4-Metoxifenil)-4-[4-(4- piridil)butil]hexahidro-1,4- tiazepina	Paxilina

Clorhidrato de 7-[3-[4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-il]propoxi]-4H-1-benzopiran-4-ona	p-Clorobenzhidril-piperazina
9-[4-({[4'-(Trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il]carbonil}amino)-piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoren-9-carboxamida	Sulfato de penbutolol
9-Hidroxi-2,3,6,7,7a,8,12b,12c-octahidro-1H,5H-nafto[1,2,3-ij]quinolizina	Isetionato de pentamidina
Maleato de acetofenazina	Metanosulfonato de pergolida
Acrinol	Perospirona
Ajmalina	Metanosulfonato de fenamilo
Alaproclato HCl	Fenosafranina HCl
Áloe-Emodina	Piboserod
Sal de D-tartrato de alprenolol hidratada	Pimozida
Alprenolol HCl	Cloruro de pinacianol
AMI-193	(+/-)-Pindobind
Aminobenzotropina	Piperacetazina
Amiodarona HCl	Piperidolato HCl
Amodiaquina HCl	Pirenperona
Amorolfina HCl	(+)-PPHT HCl
Amoxapina	Sal de lactato de prenilamina
AN2/AVex-73; AE-37; ANAVEX 2-73; N-(2,2-Difeniltetrahidrofuran-3-ilmetil)-N,N-dimetilamina	Sal de metanosulfonato de pridinol
Anavex 1-41; AE-14; Clorhidrato de N-(5,5-difeniltetrahidrofuran-3-ilmetil)-N,N-dimetilamina	Prociclidina HCl
Anavex 19-144; AE-37met; AN19/AVex-144	Sal de hemisulfato de proflavina

Anavex 7-1037	Propafenona HCl
Metilbromuro de anisotropina	Proparacaína HCl
Anpirtolina	Propiomazina
ARC 239 DiHCl	Protoquilol
Auramina O HCl	Protriptilina HCl
Azaperona	Maleato de pirilamina
Maleato de azatadina	Pirimetamina
Azelastina HCl	Éster 2-bencílico del éster 1-[1-(4-aliloxi- bencil)-piperidin-2- ilmetílico] del ácido pirrolidin-1,2- dicarboxílico
Sulfato de bametán	Pamoato de pirvinio
BD 1008 DiHBr	Fumarato de quetiapina
BD-1063	Quinacrina HCl
Benextramina tetraHCl	Rojo de quinaldina
Benfluorex HCl	Dimaleato de quipazina
Benidipina HCl	Maleato de 6-nitro- quipazina
Benoxatian HCl	Raloxifeno
Fosfato de benproperina	Rimantadina HCl
Bromuro de benzododecinio	Clorhidrato de rimcazol
Benzofetamina HCl	Risperidona
Mesilato de benzotropina	Ritanserina
Hidroxinaftoato de befenio	Ritodrina HCl
Bepridilo HCl	RS 23597-190 HCl
Cloruro de berberina	RS 67333 HCl
Betaxolol HCl	RS 67506 HCl
Bifemelano	Safranina O HCl
BMV 7378 DiHCl	Salmeterol
Malonato de bopindolol	SB203186
Maleato de BP 554	R(+)-SCH-23390 HCl
Bromhexina HCl	Nitrato de sertaconazol
Bromodifenhidramina HCl	Sertindol
Bromperidol	Sertralina

Maleato de bromfeniramina	Sibutramina HCl
BTCP HCl	Clorhidrato de
	siramesina
Buclicina HCl	SKF-525A HCl
Buflomedilo HCl	SKF-96365 HCl
Bupropión HCl	SNC 121
Buspirona HCl	Espiperona HCl
Sulfato de butacaína	T-226296
(±)-Butaclamol HCl	Maleato de tegaserod
Butenafina HCl	Terbinafina HCl
Nitrato de butoconazol	Terconazol
BW 723C86 HCl	Terfenadina
Citrato de carbetapentano	Compuesto A relacionado
	con terfenadina
Maleato de carbinoxamina	Mesilato de tetrindol
Carpipramina DiHCl DiH ₂ O	Malato de tietilperazina
Carvedilol	Maleato de tioperamida
Cefapirina benzatina	Tiopropazina
Maleato de CGS-12066A	Tioridazina
Cloroprocaína HCl	Tiotixeno
Maleato de clorfeniramina	(E)-Tiotixeno
Clorfenoxamina HCl	Bromuro de tonzonio
Clorprotixeno	Compuesto A relacionado
	con tioconazol
Cinanserina HCl	TMB-8 HCl
Cinarizina	L-Tartrato de
	tolterodina
Cirazolina HCl	Citrato de toremifeno
Cis-(+/-)-N-metil-N-[2-(3,4-	Tramazolina HCl
diclorofenil)etil]-2-(1-	
pirrolidinil)ciclohexamina diHBr	
Cis(Z)-flupentixol diHCl	(±)-Metanosulfonato de
	trans-U-50488
Cis-2-(ciclopropilmetil)-7-(4-	Cloruro de tridihexetilo
fluorobenzoil)perhidropirido[1,2-	
a]pirazina	

Cis-2-[4-(trifluorometil)bencil]- 3a,4,7,7a-tetrahidroisoindolina	Trifluoperazina HCl
Cisaprida hidratada	Trifluoperidol HCl
Citalopram HBr	Trihexifenidilo HCl
Fumarato de clemastina	Hemi-L-tartrato de trimeprazina
Clemizol HCl	Maleato de trimipramina
Clenbuterol HCl	Tripelenamina HCl
Bromuro de clidinio	Triprolidina HCl
Clobenpropit 2HBr	Isómero Z de triprolidina HCl
Clofazimina	3,5-Dimetilbenzoato de tropanilo
Tosilato de clofilio	Maleato de 2-(4- clorofenoxi)butanoato de tropina
Citrato de clomifeno	(-)-U-50488 HCl
Compuesto A relacionado con clomifeno	U-62066
Clomipramina	(+)-Maleato de UH 232
Cloperastina HCl	Vesamicol HCl
Clorgilina HCl	Vinpocetina
Clozapina	W-7 HCl
Conesina	WB-4101 HCl

Preferiblemente, la tabla anterior también incluye haloperidol reducido. Haloperidol reducido es un metabolito activo de haloperidol que se produce en los seres humanos, muestra una alta afinidad (en el intervalo nanomolar bajo) por los receptores sigma-1 y produce un bloqueo irreversible de los receptores sigma-1 tanto en animales experimentales como en células humanas.

Los expertos en la técnica conocen ejemplos de métodos de producción de un profármaco de un compuesto activo dado bien conocidos (por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen *et al.*, Textbook of Drug Design and Discovery, Taylor & Francis (abril de 2002)).

En una realización preferida, el ligando sigma en el

contexto de la presente invención tiene la fórmula general (I) tal como se representó anteriormente.

En una realización preferida, R_1 en los compuestos de 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) están situados en las posiciones meta y para del grupo fenilo, y preferiblemente, se seleccionan independientemente de halógeno y alquilo sustituido o no 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 sustituido (por ejemplo, puede condensarse un 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.

También en los compuestos de fórmula (I), se prefieren en el contexto de la presente invención realizaciones en las que n 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 forman un grupo a heterociclilo sustituido o no sustituido, en particular un grupo elegido entre grupo morfolinilo, piperidinilo y pirrolidinilo. Más preferiblemente, R_5 y R_6 forman juntos un grupo morfolin-4-ilo.

En variantes preferidas de la invención, el ligando sigma 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 [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
- 10 [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
- 15 [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
- [12] 1-(4-Metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- 20 [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
- 25 [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
- [17] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- 30 [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
- 35 [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]-
5 1H-pirazol
- [24] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina
- [25] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metilpiperazina
- 10 [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
- [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
- 20 [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
- [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
- 30 [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
- [38] 2-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
35
- [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 [45] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- [46] 2-[1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
- 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
- 35 [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

[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

[66] 5-Metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol

o sus sales, isómeros, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una variante más preferida de la invención, el ligando sigma de fórmula (I) es 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-morfolina. Este compuesto particular se designa en los ejemplos de la presente invención como compuesto 63.

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

Tal como se indicó anteriormente, un aspecto de esta invención se refiere al uso del ligando sigma tal como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la HIO asociada a la terapia con opioides.

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

35 Tal como se observó anteriormente, la hiperalgesia inducida por opioides o sensibilidad anómala al dolor inducida por opioides es un fenómeno asociado con el uso de opioides tales

como morfina, hidrocodona, remifentanilo, oxicodona o metadona. Los individuos que toman opioides pueden desarrollar una sensibilidad creciente a estímulos nocivos, incluso desarrollando una respuesta dolorosa a estímulos anteriormente no nocivos (alodinia). Algunos estudios demostraron que este efecto no sólo se produce tras el uso prolongado de opioides sino también tras sólo una única dosis alta de opioides. Aunque tanto la tolerancia como la hiperalgesia inducida por opioides dan como resultado una necesidad similar de escalada de la dosis, no obstante, se provocan por dos mecanismos distintos. El efecto neto similar hace a los dos fenómenos difíciles de distinguir en un entorno clínico. Bajo tratamiento prolongado con opioides, el requisito particular de un individuo de escalada de la dosis puede deberse a la tolerancia (desensibilización de mecanismos antinociceptivos), hiperalgesia inducida por opioides (sensibilización de mecanismos pronociceptivos), o una combinación de ambos. La identificación del desarrollo de la hiperalgesia es de gran importancia clínica puesto que los pacientes que reciben opioides para aliviar el dolor pueden experimentar de manera paradójica más dolor como resultado del tratamiento. Mientras el aumento de la dosis del opioide puede ser una manera eficaz de vencer la tolerancia, hacerlo para compensar la hiperalgesia inducida por opioides puede empeorar el estado del paciente aumentando la sensibilidad al dolor mientras que aumenta la dependencia física. Si un individuo está tomando opioides para un estado de dolor crónico, y no puede lograr un alivio del dolor eficaz a pesar de los aumentos en la dosis, puede estar experimentando hiperalgesia inducida por opioides.

La invención también se refiere a una combinación de al menos un ligando sigma tal como se definió anteriormente y al menos un compuesto opioide u opiáceo para la administración simultánea, separada o secuencial, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la hiperalgesia inducida por opioides asociada a la terapia con opioides. Los compuestos que se unen al receptor opioideo dentro del alcance de la presente invención incluyen opiáceos naturales, tales como morfina, codeína y

tebaína; opiáceos semisintéticos, derivados de los opioides naturales, tales como hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, oximorfona, desomorfina, diacetilmorfina, nicomorfina, dipropanoilmorfina, bencilmorfina y etilmorfina; opioides
5 completamente sintéticos, tales como fentanilo, petidina, metadona, tramadol y propoxifeno; y péptidos opioideos endógenos, producidos de manera natural en el organismo, tales como endorfinas, encefalinas, dinorfinas, y endomorfina y sus análogos. Preferiblemente, la combinación según esta invención
10 comprende morfina o sus análogos.

La combinación de la invención puede formularse para su administración simultánea, separada o secuencial, con al menos un portador, aditivo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Esto tiene la implicación de que la combinación de
15 los dos compuestos activos puede administrarse:

- a) Como una combinación que está formando parte de la misma formulación del medicamento, administrándose entonces los dos compuestos activos siempre de manera simultánea.
- 20 b) Como una combinación de dos unidades, cada una con uno de los principios activos dando lugar a la posibilidad de administración simultánea, secuencial o separada. En una realización particular, se administra el ligando sigma independientemente del opioide u opiáceo (es decir, en dos
25 unidades) pero al mismo tiempo. En otra realización particular, se administra primero el ligando sigma, y después se administra el opioide u opiáceo de manera separada o secuencial. Aún en otra realización particular, se administra primero el opioide u opiáceo, y después se
30 administra el ligando sigma, de manera separada o secuencial, tal como se define.

Los materiales auxiliares o aditivos de una composición farmacéutica según la presente invención (es decir, una composición que comprende al menos un ligando sigma o una
35 composición que comprende al menos un ligando sigma y al menos un compuesto opioide u opiáceo) pueden seleccionarse entre vehículos, excipientes, materiales de soporte, lubricantes,

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

La combinación farmacéutica según la invención puede adaptarse a cualquier forma de administración, puede ser por vía oral o por vía parenteral, por ejemplo pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa. Por tanto, la formulación según la invención puede adaptarse para la aplicación tópica o sistémica, particularmente para la aplicación dérmica, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intra-articular, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, intravesical, intraósea, intracavernosa, pulmonar, bucal, sublingual, ocular, intravitreal, intranasal, percutánea, rectal, vaginal, oral, epidural, intratecal, intraventricular, intracerebral, intracerebroventricular, intracisternal, intraespinal, periespinal, intracraneal, suministro mediante agujas o catéteres con o sin dispositivos de bombeo, u otras vías de aplicación.

Preparaciones adecuadas para aplicaciones orales son comprimidos, píldoras, comprimidos oblongos, cápsulas de gel, chicles, cápsulas, gránulos, gotas o jarabes.

Preparaciones adecuadas para aplicaciones parenterales son disoluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles, aerosoles o pulverizaciones.

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

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

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

Además, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez al día, semana, o mes.

Por consiguiente, en otro aspecto la invención proporciona un método de tratamiento de un paciente, particularmente un ser humano, que padece HIO asociada a la terapia con opioides, que comprende administrar al paciente que necesita un tratamiento o profilaxis de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando sigma tal como se definió anteriormente.

En determinadas realizaciones, se suprime, mejora, y/o previene la hiperalgesia. En determinadas realizaciones, puede administrarse el ligando sigma antes de una actividad que puede dar como resultado la hiperalgesia, es decir, la administración del opioide. Por ejemplo, la formulación puede administrarse 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 5 horas, 10 horas, 15 horas, 24 horas o incluso más, tal como 1 día, varios días, o incluso una semana, dos semanas, tres semanas, o más antes de la actividad que pueda dar como resultado la hiperalgesia, es decir antes de la administración del opioide. En otras realizaciones, puede administrarse el ligando sigma durante y/o tras la administración del opioide. En algunos casos, se administra el ligando sigma 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, o más, tras la administración del opioide.

En una realización de la invención, se prefiere que el ligando sigma se use en cantidades terapéuticamente eficaces. El médico determinará la dosificación de los presentes agentes terapéuticos que será la más adecuada y variará con la forma de administración y el compuesto particular elegido, y además, variará con el paciente en tratamiento, la edad del paciente, el tipo de estado que está tratándose. Generalmente, se deseará iniciar el tratamiento con dosificaciones pequeñas sustancialmente inferiores a la dosis óptima del compuesto y se aumentará la dosificación en pequeños incrementos hasta que se logre el efecto óptimo en esas circunstancias. Cuando la composición se administra por vía oral, se requerirán mayores cantidades del principio activo para producir el mismo efecto que una cantidad menor administrada por vía parenteral. Los

compuestos son útiles de la misma manera que agentes terapéuticos comparables y el nivel de dosificación es del mismo orden de magnitud que se emplea generalmente con estos otros agentes terapéuticos.

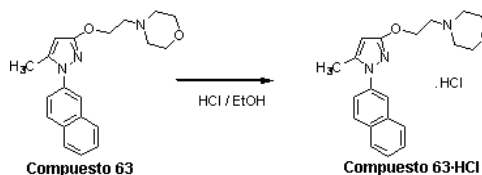
5 Por ejemplo, el régimen de dosificación que debe administrarse al paciente dependerá del peso del paciente, el tipo de aplicación, el estado y la gravedad de la enfermedad. Un régimen de dosificación preferido comprende una administración de un compuesto según la presente invención dentro de un
10 intervalo de 0,01 a 300 mg/kg, más preferiblemente de 0,01 a 100 mg/kg, y lo más preferible de 0,01 a 50 mg/kg.

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

15

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



20

Puede prepararse el compuesto 63 tal como se da a conocer en la solicitud anterior WO2006/021462. Su clorhidrato puede obtenerse según el siguiente procedimiento:

Se disolvió el compuesto 63 (6,39 g) en etanol saturado
25 con HCl, entonces se agitó la mezcla durante algunos minutos y se evaporó hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en isopropanol. Las aguas madre de la primera cristalización proporcionaron una segunda cristalización mediante concentración. Ambas cristalizaciones tomadas en conjunto
30 produjeron 5,24 g (63%) de la sal de clorhidrato correspondiente (p.f. = 197-199°C).

¹H-RMN (DMSO-d₆) 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).

Pureza mediante HPLC: 99,8%.

5 **Ejemplo 2: Modulación de la sensibilización mecánica inducida por la administración de opioides en ratas operadas (incisión plantar) y sin tratar: efecto de antagonistas sigma**

Cirugía de incisión plantar

Se adaptó el modelo de dolor quirúrgico de Brennan *et al.*
 10 (1996). Se llevó a cabo la inducción de 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 conducía los vapores de isoflurano hacia el hocico del animal. Una vez
 15 que se anestesiaron las ratas, se colocaron en una posición boca abajo y se limpiaron sus patas traseras derechas con alcohol.

Después, se realizó una incisión dérmica en la pata trasera de aproximadamente 10 mm por medio de un bisturí, a partir de aproximadamente 5 mm desde el talón y extendiéndose hacia los
 20 dedos de la pata. Se ubicó la fascia y por medio de tijeras curvadas se elevó el músculo y se realizó una incisión longitudinal de aproximadamente 5 mm, por tanto el origen del músculo y la inserción permanecieron intactos. Por tanto, se lesionaron tanto los tejidos superficiales (piel) y profundos
 25 (músculo) como los nervios. Se suturó la piel de la pata con un punto de sutura con seda trenzada (3.0) y se limpió la herida con povidona yodada.

Prueba de comportamiento

30 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 período de aclimatación de aproximadamente 30 minutos dentro de
 35 los cilindros, se estimularon ambas patas traseras (la pata lesionada y la no lesionada, sirviendo la última como control), iniciando con el filamento de menor fuerza (0,4 g) y alcanzando

un filamento de 15 g. Se manifestó la respuesta del animal al dolor mediante la retirada de la pata como consecuencia de los estímulos dolorosos provocados por un filamento. Se registró el umbral de presión (fuerza en gramos) que provocó la retirada de la pata.

Protocolo experimental 1: Estudios de coadministración en ratas operadas

Se evaluaron los efectos de opioides (morfina, remifentanilo, fentanilo o sufentanilo) y antagonistas sigma (compuesto 63 o BD-1063) en ratas operadas en un paradigma de cotratamiento tal como sigue: se administra el fármaco opioide a través de la vía intraperitoneal en tres administraciones consecutivas: en el momento de la cirugía, 15 minutos después y 30 minutos tras la cirugía. Se administra el antagonista sigma sólo una vez cada 30 minutos antes de la cirugía (paradigma 1) o 30 minutos tras la cirugía (paradigma 2). La figura 1 es una representación esquemática que muestra el transcurso de tiempo para los dos paradigmas seguidos en el protocolo experimental nº 1.

Las dosis de remifentanilo por administración fueron cada vez de 0,066 mg/kg (0,2 mg/kg total). Las dosis de morfina fueron cada vez de 3,3 mg/kg (10 mg/kg en total). Las dosis de fentanilo por administración fueron cada vez de 0,16 mg/kg (0,48 mg/kg total). Las dosis de sufentanilo por administración fueron cada vez de 0,05 mg/kg (0,15 mg/kg total). Las dosis usadas para la única administración del antagonista sigma (BD-1063 y compuesto 63) fueron de 20, 40 y 80 mg/kg.

Se realizó la evaluación de la alodinia mecánica a las 4, 24, 48, 72 y 96 horas tras la cirugía. Se llevaron a cabo evaluaciones adicionales en los días 5, 6, 7 y 8 tras la cirugía cuando se evaluó la coadministración del compuesto 63 y los opioides. Los resultados se muestran en las figuras 2-5 y 10-11.

Tal como era de esperar, la cirugía de incisión plantar produjo una disminución significativa del umbral de sensibilización mecánica tal como se midió con la aplicación de filamentos de Von Frey (alodinia táctil durante 2 días; figuras

2-5) en ratas control (grupo con vehículo) que casi recuperaron su umbral normal en el día 3-4. La administración del opioide (remifentanilo en las figuras 2 y 3; morfina en las figuras 4 y 5; fentanilo en la figura 10; sufentanilo en la figura 11) indujo inicialmente un efecto analgésico 4 horas tras la operación. Sin embargo, el efecto analgésico desapareció 24 horas después y las mediciones diarias consecutivas de la retirada de la pata mostraron una intensificación de la alodinia táctil (es decir, la HIO) con respecto al tratamiento con vehículo que es evidenciable desde el día 3 hasta el día 6-7.

La administración de 20 mg/kg del compuesto n° 63 durante el período perioperatorio en el día 0 redujo fuertemente la intensificación de la alodinia inducida por la administración perioperatoria de remifentanilo (figuras 2 y 3), morfina (figura 4), fentanilo (figura 10) y sufentanilo (figura 11). Además, y 80 mg/kg del compuesto n° 63 también inhiben de manera dependiente de la dosis la disminución del umbral de sensibilización mecánica inducida por la cirugía.

La administración de 80 mg/kg de BD-1063 durante el período perioperatorio en el día 0 redujo fuertemente la intensificación de la alodinia inducida por la administración perioperatoria de morfina (figura 5).

En conjunto, los datos obtenidos siguiendo este enfoque experimental (coadministración perioperatoria de ligandos sigma y opioides) indican que los ligandos sigma pueden prevenir el desarrollo de la HIO.

Protocolo experimental 2: HIO precipitada por naloxona

En el estudio previo (protocolo experimental 1), se ha mostrado que la administración perioperatoria de morfina, fentanilo, sufentanilo o remifentanilo potencia la intensidad y duración del dolor perioperatorio (hiperalgesia). Por el contrario, la co-administración de compuesto n° 63 inhibe el desarrollo de HIO de manera dependiente de la dosis. De cara a estudiar el efecto sobre la HIO, se evaluó el umbral mecánico en estas ratas tratadas con opioides mediante administración de naloxona dado que la abstinencia de opioides precipitada por

naloxona está asociada con una potenciación de las respuestas reflejas a la estimulación nociva (hiperalgesia).

Así, cuando las ratas habían recuperado su valor umbral nociceptivo previo a fármacos tras el tratamiento con opioides o de co-administración (21 días después), se evaluó la habilidad de naloxona para precipitar hiperalgesia en ratas mediante la medida de las respuestas de retirada usando filamentos de Von Frey. La figura 12 es una representación esquemática que muestra el transcurso de tiempo para el protocolo experimental n° 2.

10 Siguiendo este protocolo se estudiaron los efectos duraderos de morfina, remifentanilo, fentanilo y sufentanilo, y los efectos de la co-administración con compuesto n° 63 sobre los efectos farmacológicos de los opioides. En particular, el programa del tratamiento fue de la siguiente manera: se inyectó
15 morfina (3,3 mg/kg), remifentanilo (0,2 mg/kg), fentanilo (0,16 mg/kg), sufentanilo (0,05 mg/kg) o vehículo tres veces cada 15 min empezando en el momento de la incisión plantar. La única inyección de compuesto n° 63 fue co-administrada con la última dosis de opioide. Al final de estos experimentos, en el día 21,
20 todas las ratas recibieron una inyección de naloxona (2 mg/kg), y se midió el umbral nociceptivo 1, 24 y 48 horas después (véanse Figuras 13-16).

Tal como se mostró anteriormente en el protocolo experimental 1, el umbral nociceptivo retornó a estado basal a
25 los 10 días tras las administraciones de opioides. La inyección de naloxona en el día 21 (11 días después de que los animals habían recuperado completamente el valor umbral nociceptivo previo a los fármacos) indujo una disminución significativa en el umbral nociceptivo por debajo del valor basal. Por otro lado, no
30 se observó efecto significativo de la naloxona en las ratas tratadas con vehículo salino. Además, la naloxona no fue capaz de precipitar hiperalgesia cuando se inyectó en el día 21 en las ratas tratadas con opioides que habían sido coadministradas con 80 mg/kg de compuesto n° 63 (20 y 40 mg/kg produjeron una
35 atenuación de la hiperagesia precipitada por naloxona) (véanse Figuras 13-16).

Protocolo experimental 3: Estudios de coadministración en ratas sin tratar.

Se evaluó el efecto de opioides (morfina o remifentanilo) y antagonistas sigma (compuesto 63 o BD-1063) en ratas sin tratar en un paradigma de cotratamiento mediante administración intraperitoneal al mismo tiempo (figura 6).

Se administraron a las ratas sin tratar 0,3 mg/kg de remifentanilo o 10 mg/kg de morfina. Las dosis de BD-1063 o compuesto n° 63 fueron de 20, 40 y 80 mg/kg.

Se realizó la evaluación de la alodinia mecánica a las 4, 24, 48 y 72 horas tras la cirugía. Los resultados se muestran en las figuras 7-9.

La administración del opioide a ratas sin tratar produce, 24 horas después, una disminución significativa del umbral mecánico (es decir, la HIO) tal como se mide con la aplicación de filamentos de Von Frey (alodinia táctil durante 2 días; figuras 7-9). Tres días después las ratas recuperaron su umbral normal.

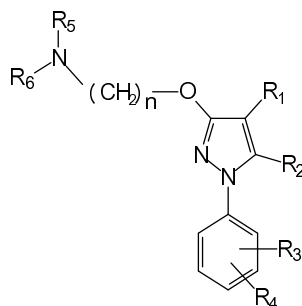
La coadministración del compuesto n° 63 reduce de manera dependiente de la dosis la intensificación de la alodinia inducida por la administración de remifentanilo (figura 7).

La coadministración de BD-1063 también reduce la intensificación de la alodinia inducida por la administración de remifentanilo (figura 8) y morfina (figura 9).

En conjunto, los datos obtenidos siguiendo este enfoque experimental (coadministración de ligandos sigma y opioides a ratas sin tratar) indican que los opioides inducen la HIO, evidenciable desde el día 1-2 tras la administración del opioide, y que la coadministración de ligandos sigma previene el desarrollo de la HIO.

REIVINDICACIONES

1. Ligando sigma para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la hiperalgesia inducida por opioides asociada a la terapia con opioides.
- 5 2. Ligando sigma para su uso según la reivindicación 1, en el que el ligando sigma se selecciona del grupo que consiste en un antagonista del receptor sigma, preferiblemente seleccionado de un antagonista neutro, un agonista inverso, o un antagonista parcial.
- 10 3. Ligando sigma para su uso según cualquier reivindicación anterior, que tiene la fórmula general (I):



(I)

en la que

- 15 R_1 se selecciona del grupo que consiste en 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 no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ y halógeno;
- 25 R_2 se selecciona del grupo que consiste en 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
- 30

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

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

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

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

t es 1, 2 ó 3;

30 R_8 y R_9 se seleccionan cada uno independientemente de
 hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido,
 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
 35 sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido y
 halógeno;

o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente

aceptable del mismo.

4. Ligando sigma para su uso según la reivindicación 3, en el que R_1 se selecciona de H, $-COR_8$ y alquilo sustituido o no sustituido.
5. Ligando sigma para su uso según las reivindicaciones 3 ó 4, en el que R_2 es H o alquilo.
6. Ligando sigma para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que R_3 y R_4 forman juntos un sistema de anillos de naftilo condensados.
7. Ligando sigma para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que R_5 y R_6 forman juntos un grupo morfolin-4-ilo.
8. Ligando sigma para su uso según cualquier reivindicación anterior, que se selecciona del grupo que consiste en:
 - 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
 - 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
 - 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
 - 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
 - 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
 - 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
 - 3-{1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina,
 - 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-4-metilpiperazina,
 - 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazin-carboxilato de etilo,
 - 1-(4-{2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil}piperazin-1-il)etanona,
 - 4-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
 - 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-

pirazol,
 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-
 1H-pirazol,
 1-[2-(1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-
 5 iloxi)etil]piperidina,
 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-
 1H-imidazol,
 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-
 iloxi]etil}morfolina,
 10 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-
 1H-pirazol,
 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-
 il)propoxi]-1H-pirazol,
 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-
 15 iloxi]etil}piperidina,
 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-
 iloxi]etil}-1H-imidazol,
 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-
 iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
 20 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-
 iloxi]butil}morfolina,
 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-
 il)butoxi]-1H-pirazol,
 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-
 25 iloxi]butil}piperidina,
 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-
 iloxi]butil}-4-metilpiperazina,
 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-
 iloxi]butil}-1H-imidazol,
 30 4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-
 dietilbutan-1-amina,
 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-
 iloxi]butil}-4-fenilpiperidina,
 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-
 35 iloxi]butil}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona,
 2-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-
 iloxi]butil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-
 iloxi]etil}morfolina,
 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]-
 N,N-dietiletanamina,
 5 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[2-(pirrolidin-1-
 il)etoxi]-1H-pirazol,
 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-
 il)propoxi]-1H-pirazol,
 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-
 10 iloxi]etil}piperidina,
 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-
 iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-
 iloxi]etil}morfolina,
 15 2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-
 dietiletanamina,
 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-
 pirazol,
 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-
 20 iloxi]etil}piperidina,
 1-(3,4-diclorofenil)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-
 pirazol,
 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-
 iloxi]etil}piperazina,
 25 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-
 iloxi]etil}pirrolidin-3-amina,
 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-
 iloxi]etil}morfolina,
 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-
 30 iloxi]etil}morfolina,
 2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]-
 N,N-dietiletanamina,
 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-
 il)etoxi]-1H-pirazol,
 35 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-
 il)propoxi]-1H-pirazol,
 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-

- iloxi]etil}piperidina,
 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-
 iloxi]butil}morfolina,
 (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-
 5 iloxi]butil}-2,6-dimetilmorfolina,
 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-
 iloxi]butil}piperidina,
 1-(3,4-diclorofenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-
 pirazol,
 10 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-
 dietilbutan-1-amina,
 N-bencil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-
 metilbutan-1-amina,
 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-(2-
 15 metoxietil)-N-metilbutan-1-amina,
 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-
 iloxi]butil}tiomorfolina,
 1-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1H-
 pirazol-4-il]etanona,
 20 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-
 il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona,
 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(piperidin-1-
 il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona,
 1-{1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(dietilamino)etoxi]-5-metil-
 25 1H-pirazol-4-il}etanona,
 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-
 iloxi]etil}morfolina,
 N,N-dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-
 iloxi]etanamina,
 30 1-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-
 iloxi]etil}piperidina, y
 5-metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-
 pirazol,
 o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable
 35 del mismo.
9. Ligando sigma para su uso según cualquiera de las
 reivindicaciones 3 a 8, en el que el ligando sigma es 4-

{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

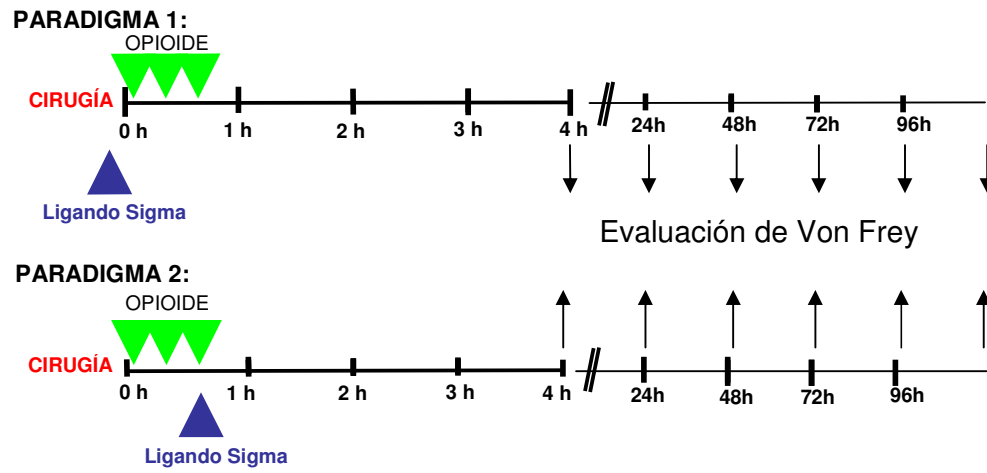
10. Ligando sigma para su uso según la reivindicación 9, en el
5 que el ligando sigma es clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina.
11. Combinación de al menos un ligando sigma según cualquier reivindicación anterior y al menos un compuesto opioide u opiáceo para la administración simultánea, separada o
10 secuencial, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la hiperalgesia inducida por opioides asociada a la terapia con opioides.
12. Método de de tratamiento de un paciente que padece la HIO asociada a la terapia con opioides, que comprende
15 administrar al paciente que necesita tal tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando sigma.

RESUMEN**USO DE LIGANDOS SIGMA EN LA HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES**

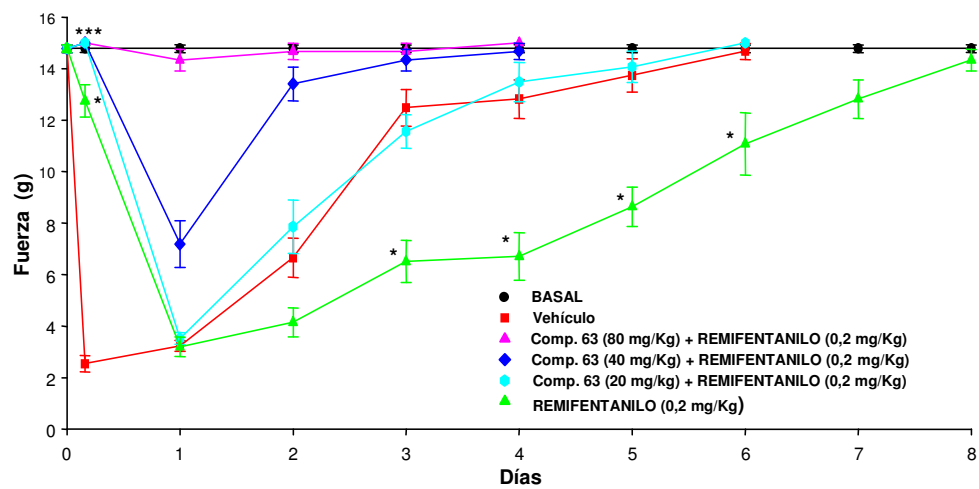
La invención se refiere al uso de un ligando sigma,
5 particularmente un ligando sigma de fórmula (I), para prevenir
y/o tratar la hiperalgesia inducida por opioides (HIO) asociada
a la terapia con opioides.

FIGURA 1

PROTOCOLO EXPERIMENTAL N°1 (ADMINISTRACIÓN PERIOPERATORIA)



5

FIGURA 2**PARADIGMA 1:**

10

Fig. 1. Fuerza muscular (g) en los días 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8.

Días	BASAL	Vehículo	Comp. 63 (80 mg/Kg) + REMIFENTANILO (0,2 mg/Kg)	Comp. 63 (40 mg/Kg) + REMIFENTANILO (0,2 mg/Kg)	Comp. 63 (20 mg/Kg) + REMIFENTANILO (0,2 mg/Kg)	REMIFENTANILO (0,2 mg/Kg)
0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
1	15.0	2.5	15.0	10.0	7.8	2.5
2	15.0	3.2	15.0	11.8	8.2	3.2
3	15.0	8.8	15.0	11.8	11.5	5.5
4	15.0	10.0	13.2	13.2	10.0	6.2
5	15.0	13.0	15.0	13.2	13.2	7.8
6	15.0	14.5	15.0	14.5	14.2	10.5
7	15.0	-	-	-	-	12.2
8	15.0	-	-	-	-	14.0

FIGURA 4

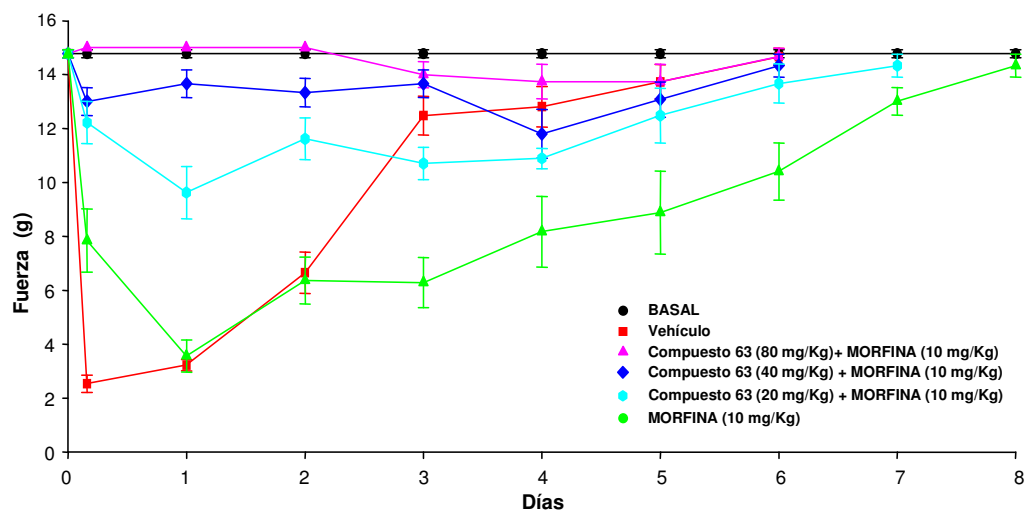


FIGURA 5

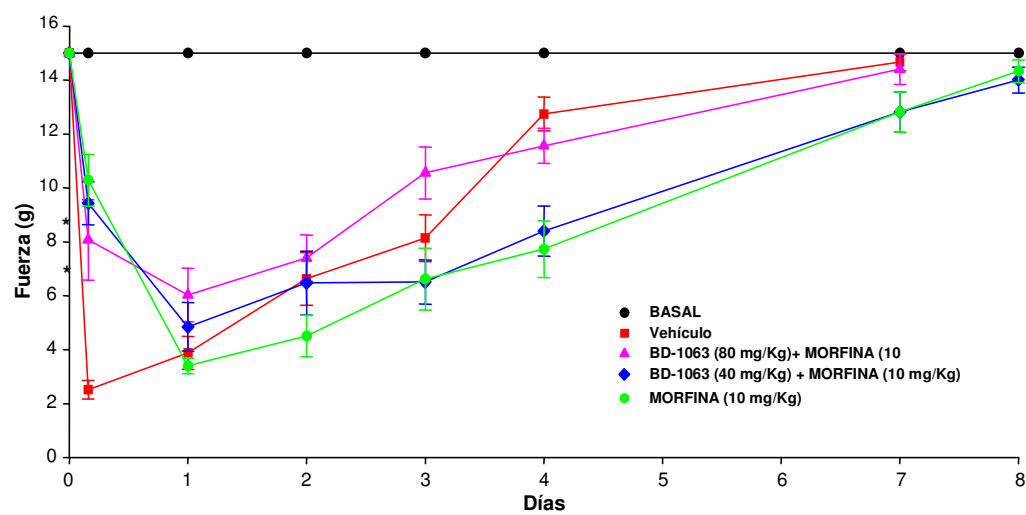


FIGURA 6

5 PROTOCOLO EXPERIMENTAL N° 3 (COADMINISTRACIÓN EN RATAS SIN TRATAR)

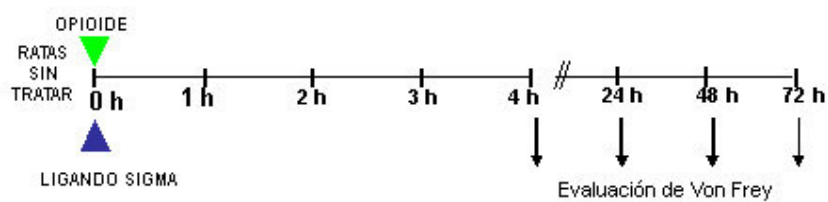


FIGURA 7

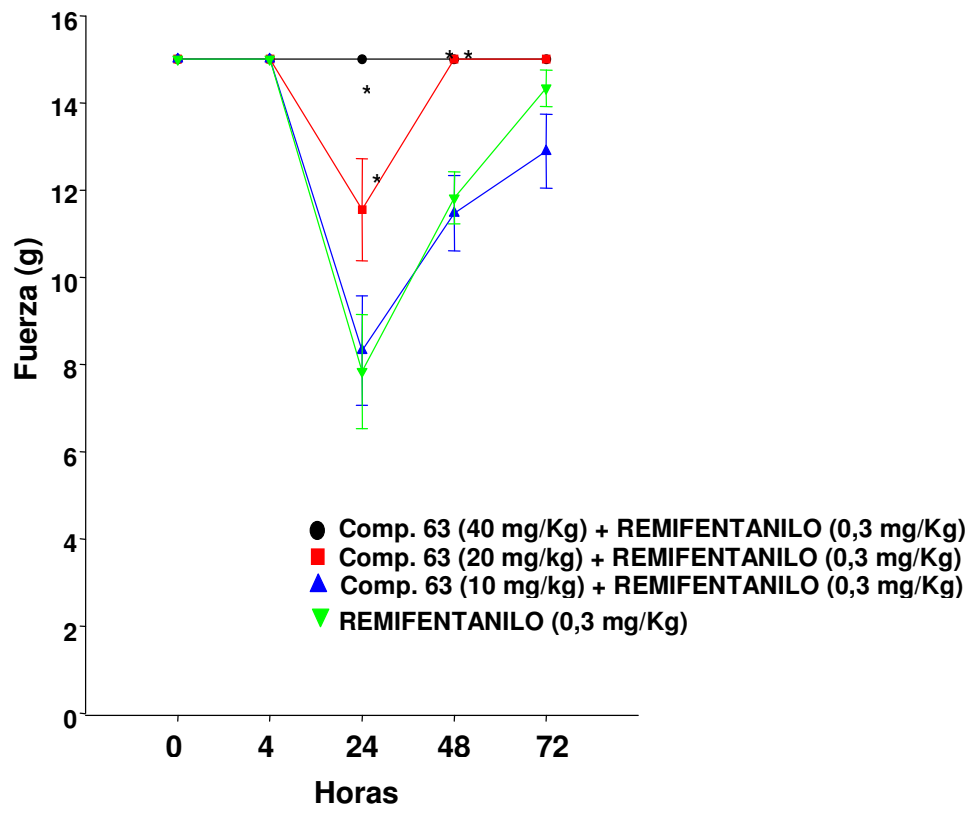


FIGURA 8

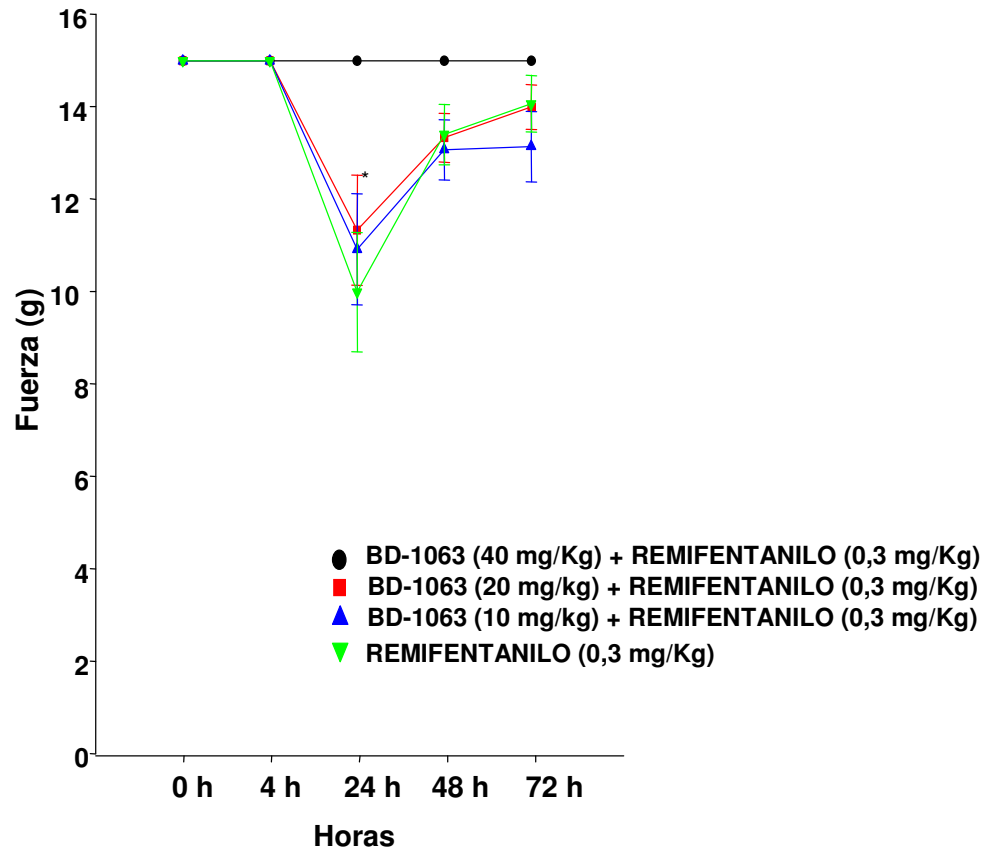


FIGURA 9

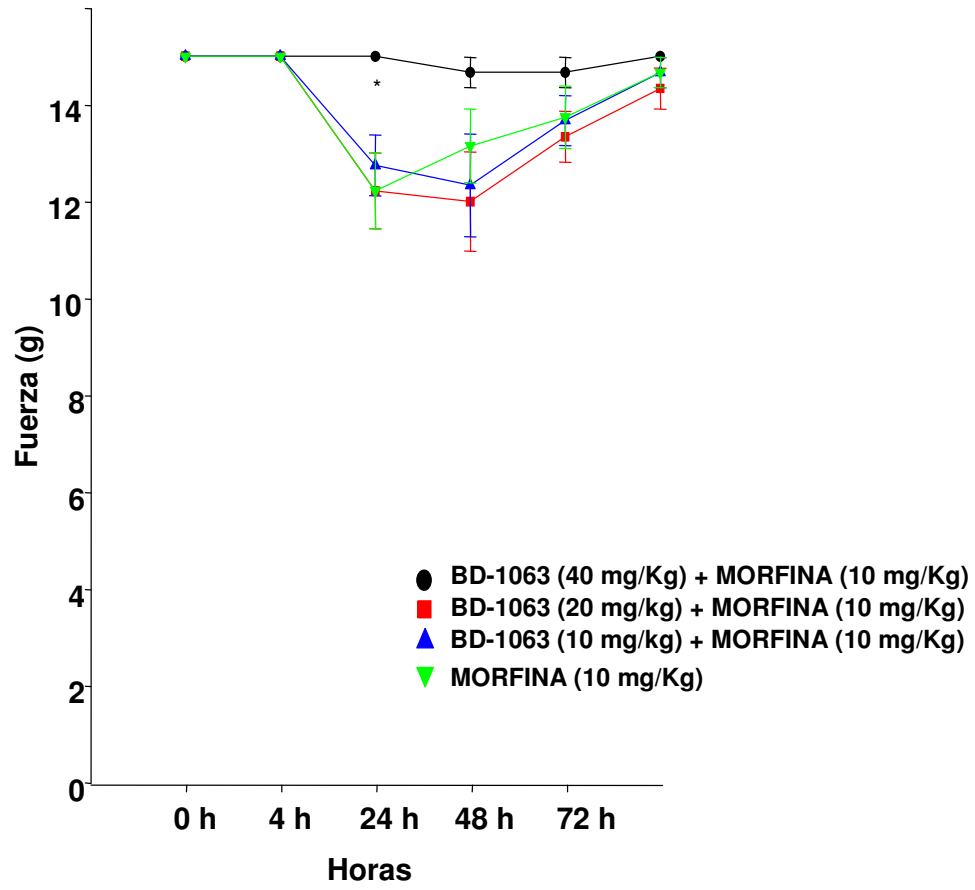
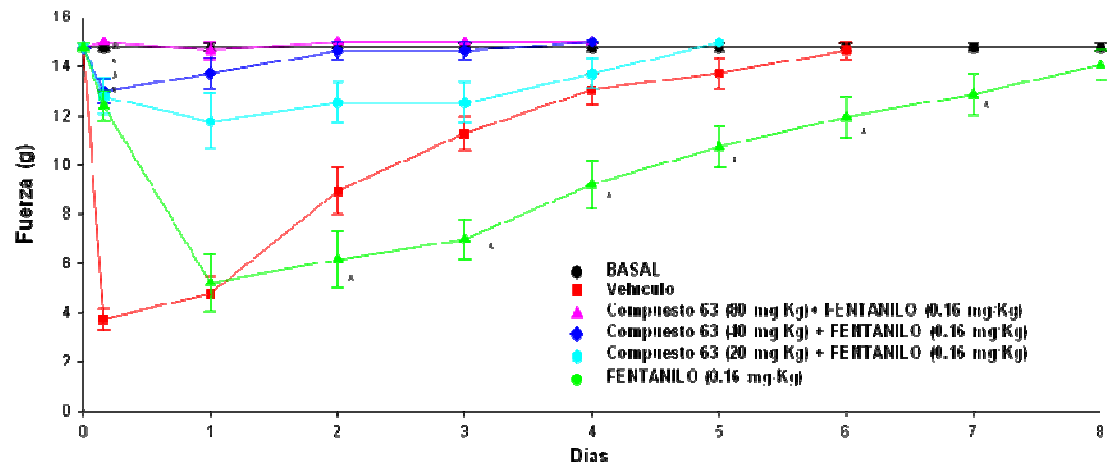


FIGURA 10

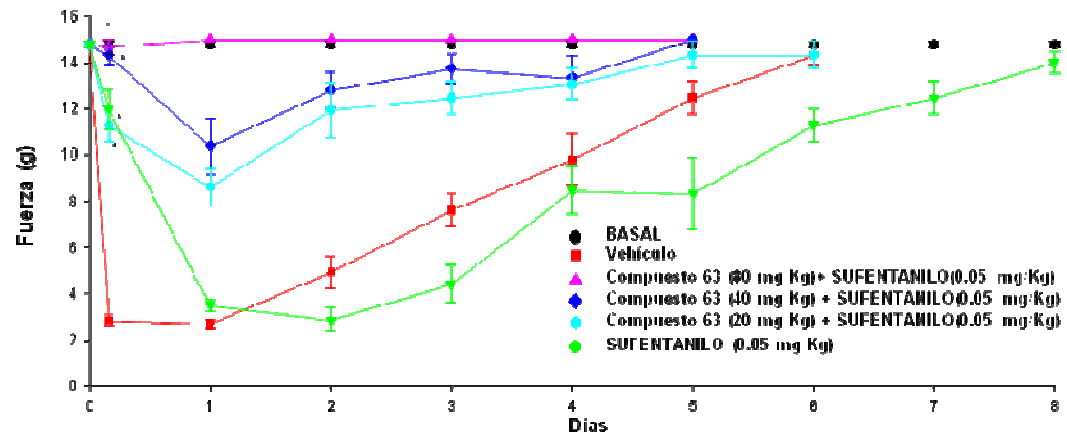
PARADIGMA 2:



5

FIGURA 11

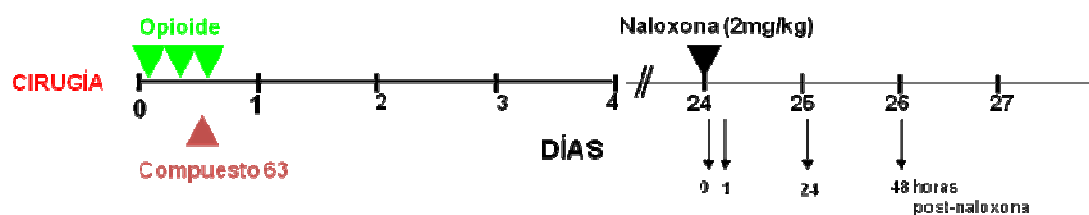
PARADIGMA 2:



10

FIGURA 12

PROTOCOLO EXPERIMENTAL N° 2 (HIO PRECIPITADA POR NALOXNA)



5

FIGURA 13

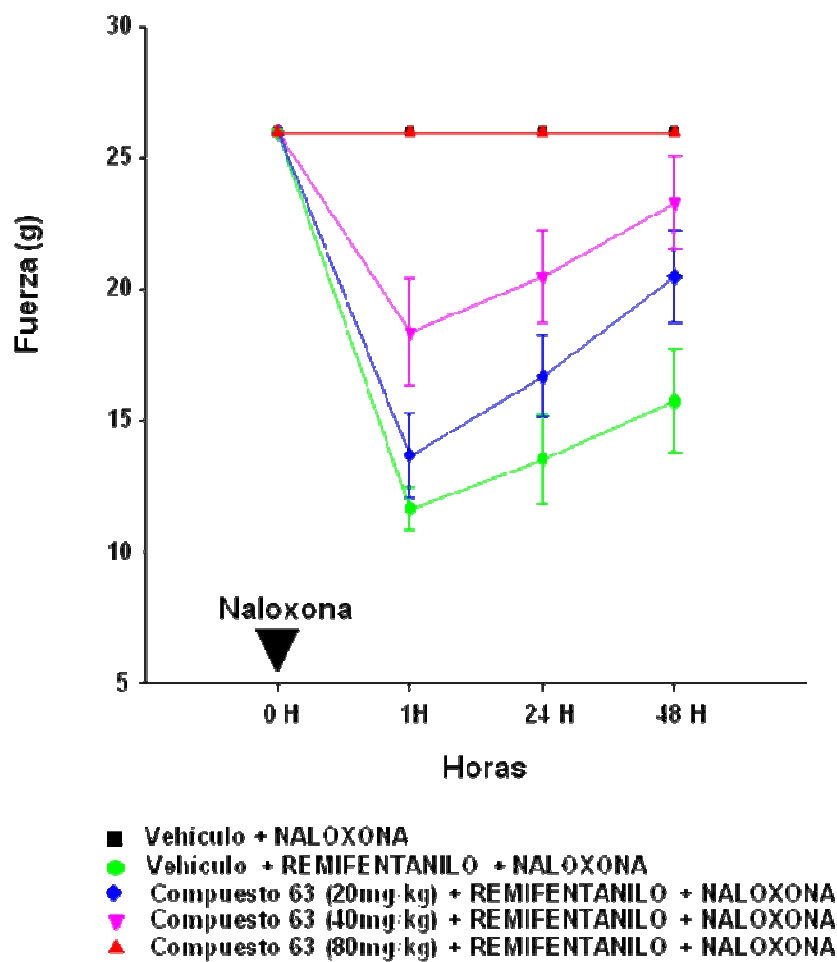


FIGURA 14

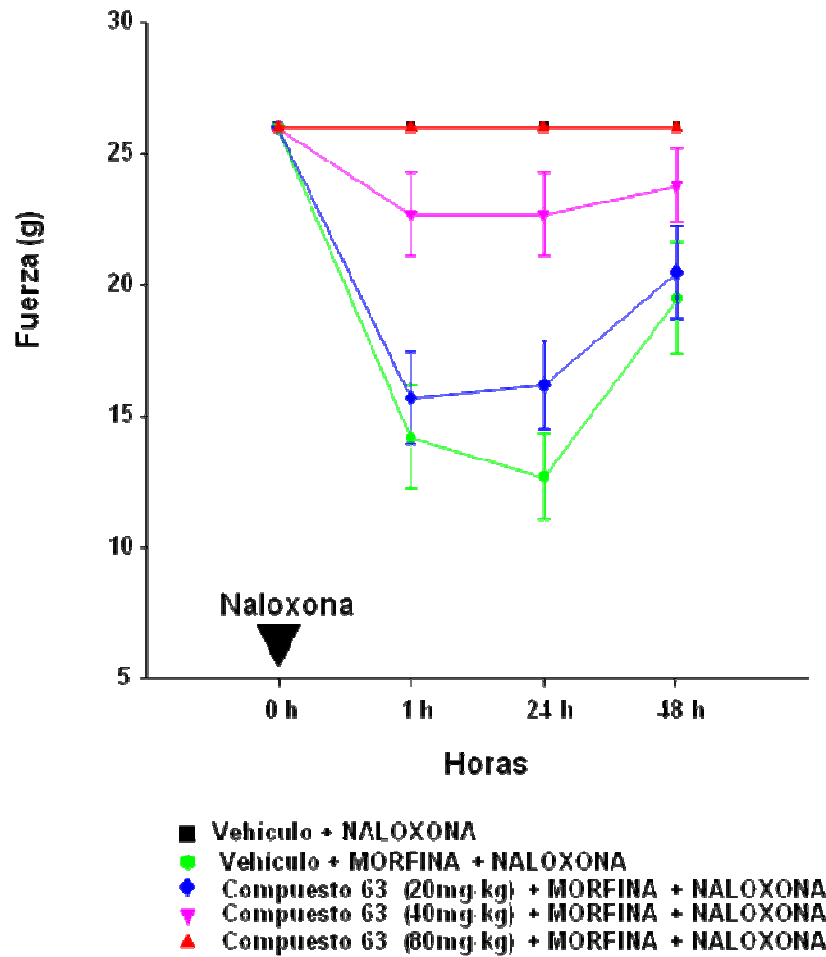


FIGURA 15

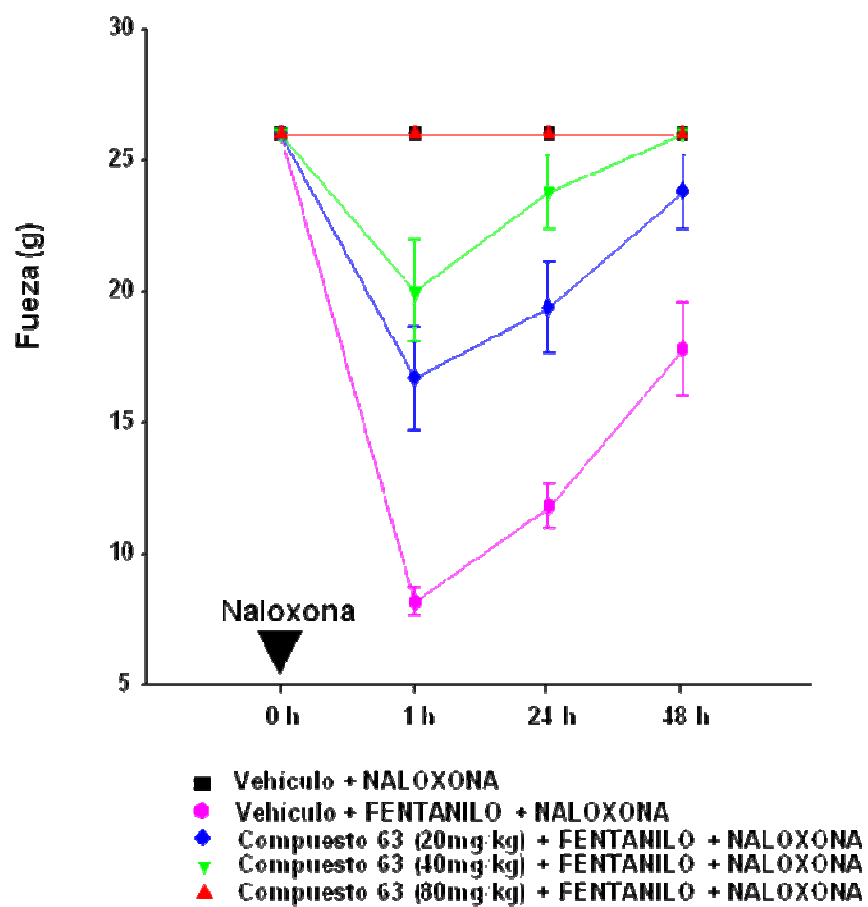
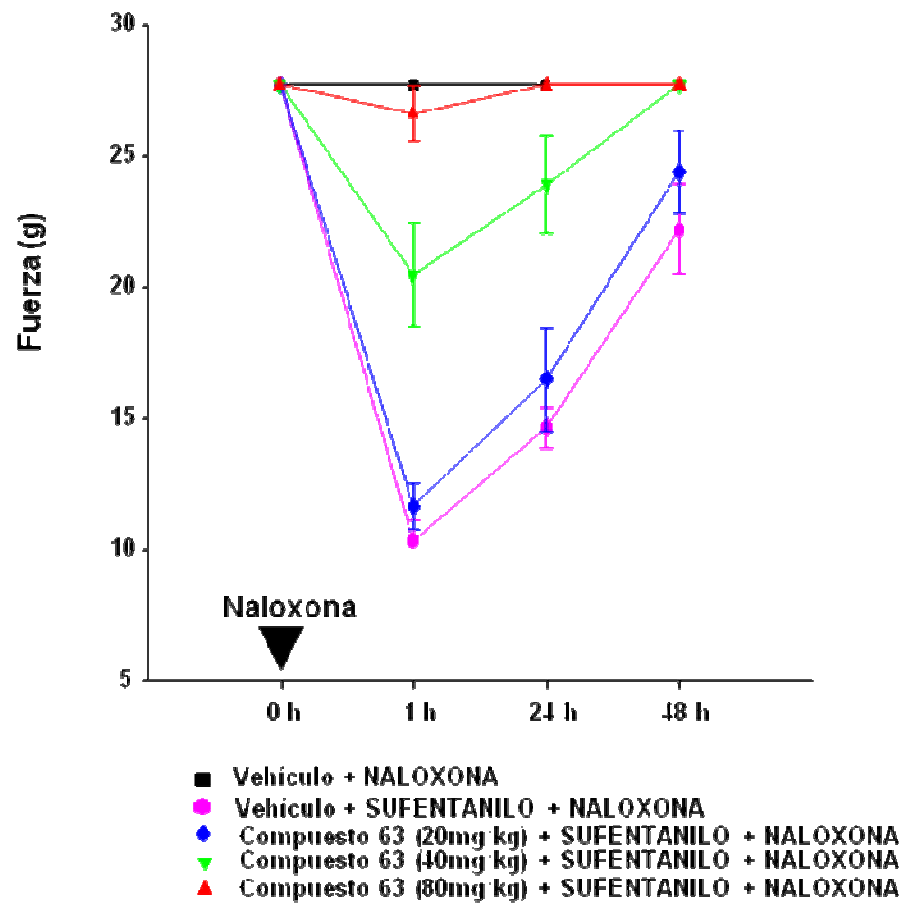


FIGURA 16



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 February 2012 (09.02.2012)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/016980 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 31/415 (2006.01) *A61P 23/00* (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2011/063286

(22) International Filing Date:

2 August 2011 (02.08.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

10382215.1 3 August 2010 (03.08.2010) 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]; Rambla Badal nº 153, 8º, 3ª, E- 08028 Barcelona (ES). **ZAMANILLO-CASTANEDO, Daniel** [ES/ES]; Avda. Mare de Déu de Montserrat, 252, 5º- 2ª, E-08041 Barcelona (ES). **PUIG RIERA de CONIAS, Margarita** [ES/ES]; C/ Roger de Lluria, 8 3º1, E - 08010 Barcelona (ES).

(74) Agent: **BERNARDO NORIEAGA, Francisco**; ABG Patentes, S.L., Avenida de Burgos, 16 D, Edificio Euro-mor, 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).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:

29 March 2012

(54) Title: USE OF SIGMA LIGANDS IN OPIOID-INDUCED HYPERALGESIA

(57) Abstract: The invention refers to the use of a sigma ligand, particularly a sigma ligand of formula (I) to prevent and/or treat opioid-induced hyperalgesia (OIH) associated to opioid therapy.



WO 2012/016980 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/063286

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/415 A61K31/4155 A61K31/5377 A61P23/00 A61P29/00
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, MEDLINE, 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] - paragraph [0009] paragraph [0032] - paragraph [0035] claims 9,10	1-12
Y	WO 2007/098953 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; CUBERES-ALTISENT ROSA [ES]; HOLENZ JOERG [ES]) 7 September 2007 (2007-09-07) page 25, line 21 - page 26, line 7	1-12
Y	WO 2006/021462 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; LAGGNER CHRISTIAN [AT]; CUBERES-ALTISENT MARIA R) 2 March 2006 (2006-03-02) page 59, line 6 - page 60, line 5	1-12
	----- -/-	



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

24 January 2012

Date of mailing of the international search report

31/01/2012

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

Bonzano, Camilla

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/063286

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 2 113 501 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]) 4 November 2009 (2009-11-04) paragraph [0083] - paragraph [0085]; claims 11-14	1-12
Y	----- Anonymous: "Opioid-induced hyperalgesia", 2007, XP002603149, Retrieved from the Internet: URL: http://web.archive.org/web/20080712205531/http://en.wikipedia.org/wiki/Opioid-induced_hyperalgesia [retrieved on 2010-10-01] the whole document	1-12
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: 10.1016/0304-3940(95)11504-P abstract -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/063286

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	
		CN 102066334 A 18-05-2011	
		EC SP100634 A 30-12-2010	
		EP 2116539 A1 11-11-2009	
		EP 2276744 A1 26-01-2011	
		JP 2011518807 A 30-06-2011	
		KR 20110011640 A 08-02-2011	
		US 2011112095 A1 12-05-2011	
		WO 2009130310 A1 29-10-2009	

WO 2007098953	A1	07-09-2007	CA 2641144 A1 07-09-2007
		EP 1994032 A1 26-11-2008	
		JP 2009528315 A 06-08-2009	
		US 2009264442 A1 22-10-2009	
		WO 2007098953 A1 07-09-2007	

WO 2006021462	A1	02-03-2006	AU 2005276590 A1 02-03-2006
		BR PI0514692 A 17-06-2008	
		CA 2576144 A1 02-03-2006	
		EP 1781618 A1 09-05-2007	
		EP 2325174 A1 25-05-2011	
		JP 2008510767 A 10-04-2008	
		KR 20070054220 A 28-05-2007	
		US 2008125416 A1 29-05-2008	
		US 2010190780 A1 29-07-2010	
		WO 2006021462 A1 02-03-2006	

EP 2113501	A1	04-11-2009	AU 2009239906 A1 29-10-2009
		CA 2722256 A1 29-10-2009	
		CN 102066333 A 18-05-2011	
		EP 2113501 A1 04-11-2009	
		EP 2285781 A1 23-02-2011	
		JP 2011518811 A 30-06-2011	
		KR 20110006697 A 20-01-2011	
		US 2011118253 A1 19-05-2011	
		WO 2009130331 A1 29-10-2009	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P5961PC00	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2011/063286	International filing date (<i>day/month/year</i>) 02/08/2011	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 03/08/2010
Applicant LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/063286

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/415 A61K31/4155 A61K31/5377 A61P23/00 A61P29/00 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, MEDLINE, 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] - paragraph [0009] paragraph [0032] - paragraph [0035] claims 9,10	1-12
Y	----- WO 2007/098953 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; CUBERES-ALTISENT ROSA [ES]; HOLENZ JOERG [ES]) 7 September 2007 (2007-09-07) page 25, line 21 - page 26, line 7	1-12
Y	----- WO 2006/021462 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; LAGGNER CHRISTIAN [AT]; CUBERES-ALTISENT MARIA R) 2 March 2006 (2006-03-02) page 59, line 6 - page 60, line 5 ----- -/-	1-12
☒ 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 24 January 2012		Date of mailing of the international search report 31/01/2012
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 Bonzano, Camilla

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/063286

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 2 113 501 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]) 4 November 2009 (2009-11-04) paragraph [0083] - paragraph [0085]; claims 11-14 -----	1-12
Y	Anonymous: "Opioid-induced hyperalgesia", 2007, XP002603149, Retrieved from the Internet: URL: http://web.archive.org/web/20080712205531/http://en.wikipedia.org/wiki/Opioid-induced_hyperalgesia [retrieved on 2010-10-01] the whole document -----	1-12
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: 10.1016/0304-3940(95)11504-P abstract -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/063286

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
		CN 102066334 A	18-05-2011
		EC SP100634 A	30-12-2010
		EP 2116539 A1	11-11-2009
		EP 2276744 A1	26-01-2011
		JP 2011518807 A	30-06-2011
		KR 20110011640 A	08-02-2011
		US 2011112095 A1	12-05-2011
		WO 2009130310 A1	29-10-2009

WO 2007098953	A1	07-09-2007	
		CA 2641144 A1	07-09-2007
		EP 1994032 A1	26-11-2008
		JP 2009528315 A	06-08-2009
		US 2009264442 A1	22-10-2009
		WO 2007098953 A1	07-09-2007

WO 2006021462	A1	02-03-2006	
		AU 2005276590 A1	02-03-2006
		BR PI0514692 A	17-06-2008
		CA 2576144 A1	02-03-2006
		EP 1781618 A1	09-05-2007
		EP 2325174 A1	25-05-2011
		JP 2008510767 A	10-04-2008
		KR 20070054220 A	28-05-2007
		US 2008125416 A1	29-05-2008
		US 2010190780 A1	29-07-2010
		WO 2006021462 A1	02-03-2006

EP 2113501	A1	04-11-2009	
		AU 2009239906 A1	29-10-2009
		CA 2722256 A1	29-10-2009
		CN 102066333 A	18-05-2011
		EP 2113501 A1	04-11-2009
		EP 2285781 A1	23-02-2011
		JP 2011518811 A	30-06-2011
		KR 20110006697 A	20-01-2011
		US 2011118253 A1	19-05-2011
		WO 2009130331 A1	29-10-2009
