

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

COMBINACIONES DE LIGANDO DE RECEPTORES SIGMA Y AINE.

2 Datos del Solicitante

Nombre:	LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
----------------	-----------------------------------	-------------------------------	-------------------------

Dirección:	Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221 E-08041 Barcelona	Domicilio/País de constitución:	ESPAÑA - BARCELONA - BARCELONA
-------------------	--	--	--------------------------------

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA	☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA	☐ NIT
☐ PASAPORTE	

Número: 9001811695-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1. LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.	NN	9001811695

4 Datos del Inventor

Nombre:	Daniel ZAMANILLO CASTANEDO	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com	
Dirección:	Avenida Mare de Deu de Montserrat, 252, 5º- 1ª E-08041	Domicilio/País de constitución:	ESPAÑA - BARCELONA - BARCELONA	
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica				
Número:		-		
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1.	ZAMANILLO CASTANEDO Daniel	ESPAÑA		
2.	PORTILLO SALIDO Enrique	ESPAÑA		
3.	COBOS DEL MORAL Enrique José	ESPAÑA		
6	Datos Inventor(es)			
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESPAÑA	BARCELONA	BARCELONA	Avenida Mare de Deu de Montserrat, 252, 5º- 1ª E-08041
2.	ESPAÑA	BARCELONA	BARCELONA	Santa Ana, 27, 4º 1ª E-08002
3.	ESPAÑA	GRANADA	GRANADA	Conde Cifuentes, 24, 5ºB E-18005
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			

Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
Dirección:	patents@olartemoure.com	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 79782747-			
Presentación de Poder			
Año de Radicación			
Número de Radicación			
8	Datos Solicitud: PCT / WO		
Número Solicitud:	PCT/EP2014/069370	Fecha Solicitud:	11/09/2014
Número Publicacion:	WO2015/036470	Fecha Publicacion:	19/03/2015
9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	Codigo del país EP	(31) No. Solicitud 13382353.4
			(32) Fecha 12/09/2013
10	Reivindicaciones		
Número reivindicaciones:		16	Pago Reivindicaciones: No
11	Reducción de tasas.		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro			

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

- ☒ Reivindicaciones
- ☒ Descripción
- ☒ Dibujos y/o Figuras
- ☒ Resumen
- ☐ Certificado Depósito Material Biológico
- ☐ Uso de Conocimiento tradicional
- ☐ Listado de secuencias
- ☐ Artes finales 12 x 12 cm
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos

COMBINACIONES DE LIGANDO DE RECEPTORES SIGMA Y AINE**DESCRIPCIÓN****CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a una combinación de
5 principios activos, particularmente para la profilaxis y/o el
tratamiento del dolor.

ANTECEDENTES

El tratamiento de estados de dolor es de gran importancia
10 en la medicina. Actualmente hay una necesidad en todo el mundo
de una terapia contra el dolor adicional. La necesidad
apremiante de un tratamiento específico de estados de dolor se
documenta en el gran número de trabajos científicos que han
aparecido recientemente en el campo de la analgesia aplicada.

15 El dolor se define por la Asociación Internacional para el
Estudio del Dolor (IASP, *International Association for the Study
of Pain*) como "una experiencia emocional y sensorial
desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o
descrita en cuanto a tal daño" (IASP, *Classification of chronic
20 pain*, 2ª Edición, IASP Press (2002), 210). Aunque es un proceso
complejo influenciado por factores tanto fisiológicos como
psicológicos y es siempre subjetivo, pueden clasificarse sus
causas o síndromes. El dolor puede clasificarse basándose en
criterios temporales, etiológicos o fisiológicos. Cuando el
25 dolor se clasifica en función del tiempo, puede ser agudo o
crónico. Las clasificaciones etiológicas del dolor son maligno o
no maligno. Una tercera clasificación es fisiológica, que
incluye dolor nociceptivo (resulta de la detección mediante
transductores especializados en tejidos asociados a fibras A-
30 delta y C), que pueden dividirse en tipos de dolor somático y
visceral, y dolor neuropático (resulta de irritación o daño al
sistema nervioso), que puede dividirse en dolor neuropático
periférico y central. El dolor es una reacción fisiológica
normal del sistema somatosensorial a una estimulación nociva que
35 alerta al individuo de daño tisular real o potencial. Sirve como
función protectora para informar de una lesión o enfermedad, y

habitualmente remite cuando la curación es completa o se cura el estado. Sin embargo, el dolor puede resultar de un estado patológico caracterizado por uno o más de los siguiente: dolor en ausencia de un estímulo nocivo (dolor espontáneo), aumento de la duración de la respuesta a una estimulación breve (dolor continuo o hiperpatía), umbral de dolor reducido (alodinia), aumento de la sensibilidad a estimulación por encima del umbral (hiperalgesia), propagación de dolor e hiperalgesia a tejido no lesionado (dolor referido e hiperalgesia secundaria) y sensaciones anómalas (por ejemplo, disestesia, parestesia).

Se usan fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para ayudar en el tratamiento de diversos síndromes de dolor crónico (Herndon *et al.*, 2008). Como grupo, estos medicamentos son los medicamentos usados más ampliamente en el mundo (Dugowson *et al.*, 2006). El alivio del dolor y la disminución de la inflamación producida por los AINE resultan de la supresión de la función de COX de la prostaglandina H sintasa y la consecuente formación de prostaglandina E₂ (PGE(2)) y prostaglandina I₂ (prostaciclina). Tanto la ciclooxigenasa-1 como la 2 se expresan en la médula espinal, y el producto de COX espinal PGE(2) contribuye a la generación de sensibilización central tras inflamación periférica. Además, la inhibición de COX espinal también se considera un mecanismo importante de tratamiento del dolor antihiperalgésico (Telleria-Díaz *et al.*, 2010).

Las indicaciones clínicas de los AINE incluyen una variedad de estados reumatológicos, tales como espondilitis anquilosante y artritis reumatoide. La osteoartritis implica al menos inflamación intermitente y también puede responder a los AINE. Lo más importante, la inflamación local se produce de manera rutinaria en respuesta a lesión aguda de prácticamente cualquier estructura en el organismo. Por tanto, los AINE son una elección lógica para el tratamiento del dolor agudo tras una lesión. Los AINE se usan ampliamente en el tratamiento de lesiones musculoesqueléticas agudas, y hay evidencia de que su capacidad para proporcionar alivio sintomático de estados tales como dolor

lumbar agudo. Los AINE también se usan comúnmente en dolor musculoesquelético crónico, aunque el fundamento para su uso en esta práctica es menos claro debido a que no se conoce el grado en el que la inflamación desempeña un papel en el dolor musculoesquelético crónico. La bibliografía sobre la eficacia de los AINE en el dolor musculoesquelético crónico está mezclada (Dugowson *et al.*, 2006; Herndon *et al.*, 2008). Sin embargo, la utilidad terapéutica de los AINE está limitada por efectos adversos no deseados que incluyen toxicidad cardiovascular y gastrointestinal, por ejemplo produciendo úlceras (Dugowson *et al.*, 2006; Herndon *et al.*, 2008).

El acetaminofeno, también conocido como paracetamol, también puede considerarse como un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con acciones antipiréticas y analgésicas potentes pero con actividad antiinflamatoria muy débil. Existe un debate sobre su sitio principal de acción, que puede ser la inhibición de síntesis de prostaglandina (PG) (COX-1, COX-2 o COX-3 putativa) o a través de un metabolito activo que influye en los receptores de cannabinoides (Botting-RM, 2000).

Además, el mecanismo de acción de metamizol (dipirona) no está totalmente claro. A diferencia de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ácidos, el metamizol produce efectos analgésicos asociados con una acción antiinflamatoria menos potente en diferentes modelos animales. Por tanto, se ha propuesto que el efecto antinociceptivo de la dipirona está mediado al menos en parte por mecanismos centrales (Hinz *et al.*, 2007).

Se han identificado dos subtipos de receptores sigma (receptores sigma-1 y sigma-2) (Cobos *et al.*, 2008). Confundido con receptores opioides durante muchos años debido a la reactividad cruzada de algunos ligandos, el receptor sigma-1 es una proteína de masa molecular de 24 kDa de 223 aminoácidos anclada al retículo endoplasmático y a las membranas plasmáticas (Cobos *et al.*, 2008; Maurice y Su, 2009). El receptor sigma-1 es una chaperona molecular regulada por ligando única que se activa en estados patológicos o de estrés e interacciona con varios

receptores de neurotransmisores y canales iónicos para modular su función. Los efectos notificados preclínicamente con ligandos de receptores sigma-1 son compatibles con un papel del receptor sigma-1 en la sensibilización central e hipersensibilidad al dolor y sugieren un uso terapéutico potencial de los antagonistas de receptores sigma-1 para el tratamiento del dolor neuropático como monoterapia (Romero *et al.*, 2012).

Los derivados de pirazol de fórmula general (I) según la presente invención se describen en el documento WO 2006/021462 como compuestos que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma (σ) útil, entre otros, en la profilaxis y/o el tratamiento del dolor.

Composiciones farmacéuticas (documento WO 2011/064296 A1), sales (documento WO 2011/064315 A1), polimorfos y solvatos (documento WO 2011/095579 A1), y otras formas sólidas (documento WO 2012/019984 A1) de dichos ligandos sigma de fórmula (I) también se han dado a conocer así como combinaciones con otros principios activos tales como con opioides u opiáceos (documentos WO 2009/130310 A1, WO 2012/016980 A2, WO 2012/072782 A1) o con fármacos quimioterápicos (documentos WO 2011/018487 A1, WO 2011/144721 A1).

Tal como se mencionó anteriormente, la utilidad terapéutica de los AINE está limitada por efectos adversos no deseados que incluyen toxicidad cardiovascular y gastrointestinal (Dugowson *et al.*, 2006; Herndon *et al.*, 2008). Por tanto, se desean estrategias destinadas a reducir las dosis necesarias para analgesia con AINE, con el fin de mejorar su ventana terapéutica y extender su uso en la práctica clínica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Es un objeto de la presente invención proporcionar un medicamento adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, que preferiblemente no muestre los efectos secundarios no deseados de los AINE cuando se use para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, o al menos con menos frecuencia y/o de manera menos pronunciada.

Los inventores de la presente invención han encontrado y demostrado que la administración de algunos ligandos de receptores sigma específicos junto con AINE sorprendentemente potencia de manera sinérgica la analgesia.

5 En particular, los inventores de la presente invención han encontrado y demostrado que la administración de algunos ligandos de receptores sigma específicos junto con AINE potencia sinérgicamente el efecto analgésico de estos últimos, indicando que la combinación de un ligando sigma y un AINE reduce las
10 dosis de este último necesarias para obtener una analgesia eficaz.

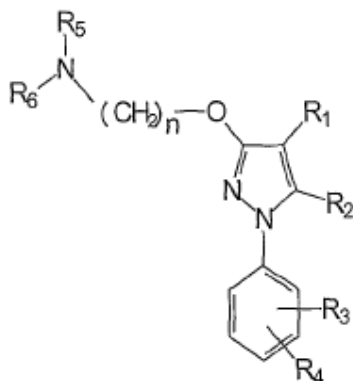
Además, los inventores de la presente invención han encontrado y demostrado que la administración de algunos ligandos de receptores sigma específicos junto con AINE potencia
15 sinérgicamente el efecto analgésico de los ligandos sigma.

En particular, los ligandos sigma según la presente invención son ligandos de receptores sigma-1.

Más particularmente, los ligandos sigma según la presente invención son ligandos de receptores de antagonistas de sigma-1
20 selectivos. Preferiblemente, los ligandos sigma según la presente invención son ligandos de receptores de antagonistas de sigma-1 selectivos de la fórmula (I) definida a continuación o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a una combinación sinérgica que comprende al menos un AINE y al menos un ligando sigma.

En una realización preferida, el al menos un ligando sigma tiene una fórmula general (I), o una sal, isómero, profármaco o
30 solvato farmacéuticamente aceptable del mismo



(I)

en la que,

R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo
 5 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, -
 10 COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈
 , -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo
 sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no
 sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo
 15 sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no
 sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o
 no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -
 COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-
 R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno;

20 R₃ y R₄ se seleccionan independientemente 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
 25 aromático, sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo
 sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈,
 -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y
 halógeno, o junto con el fenilo forman un sistema de anillo

condensado opcionalmente sustituido;

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente 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, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y
 10 halógeno;
 o forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido;

n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8;
 15 t es 0, 1 ó 2;

R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido y halógeno.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un ligando sigma tal como se definió anteriormente para su uso en la potenciación sinérgica del efecto analgésico de un AINE
 25 cuando dicho AINE se usa en la profilaxis y/o el tratamiento del dolor.

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un ligando sigma tal como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento para la potenciación sinérgica del
 30 efecto analgésico de un AINE cuando dicho AINE se usa en la profilaxis y/o el tratamiento del dolor.

Otro aspecto de esta invención se refiere a la combinación que comprende al menos un ligando sigma tal como se definió anteriormente y al menos un AINE para su uso en la profilaxis
 35 y/o el tratamiento del dolor.

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de la

combinación que comprende al menos un ligando sigma tal como se definió anteriormente y al menos un AINE para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor.

Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento y/o profilaxis de un paciente que padece dolor, o que tiene probabilidad de padecer dolor, comprendiendo el método administrar al paciente que necesita tal tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende al menos un ligando sigma tal como se definió anteriormente y al menos un AINE.

La combinación farmacéutica de la invención puede formularse para su administración simultánea, separada o secuencial.

En una realización preferida de la presente invención, el dolor se refiere específicamente a "dolor posoperatorio".

Estos aspectos y realizaciones preferidas de los mismos también se definen adicionalmente a continuación en el presente documento en la descripción detallada, así como en las reivindicaciones.

20

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Potenciación de la analgesia de diclofenaco (0,625 mg/kg) mediante BD1063 (10, 20, 40 y 80 mg/kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10, *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, BD1063 + diclofenaco frente a diclofenaco.

Figura 2: Potenciación de la analgesia de celecoxib (0,625 mg/kg) mediante BD1063 (10, 20, 40 y 80 mg/kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10, *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, BD1063 + celecoxib frente a celecoxib.

Figura 3: Potenciación de la analgesia de paracetamol (20 mg/kg) mediante BD1063 (10, 20, 40 y 80 mg/kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10, *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, BD1063 + paracetamol frente a paracetamol.

Figura 4: Potenciación de la analgesia de metamizol (0,156 mg/kg) mediante BD1063 (10, 20, 40 y 80 mg/kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10, *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, BD1063 + metamizol
5 frente a metamizol

Figura 5: Potenciación de la analgesia de diclofenaco (0,625 mg/kg) mediante el compuesto 63 (10, 20, 40 y 80 mg/kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10, *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, compuesto 63 +
10 diclofenaco frente a diclofenaco.

Figura 6: Potenciación de la analgesia de paracetamol (20 mg/kg) mediante el compuesto 63 (5, 10, 20, 40 y 80 mg/kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10, *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, compuesto 63 +
15 paracetamol frente a paracetamol.

Figura 7: Potenciación de la analgesia de metamizol (0,156 mg/kg) mediante el compuesto 63 (5, 10, 20, 40 y 80 mg/kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10, *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, compuesto 63
20 + metamizol frente a metamizol.

Figura 8: Potenciación de la analgesia de celecoxib (0,625 mg/kg) mediante el compuesto 63 (10, 20, 40 y 80 mg/kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10, *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, compuesto 63 +
25 celecoxib frente a celecoxib.

Figura 9: Potenciación de la analgesia de ibuprofeno (0,625 mg/kg) mediante el compuesto 63 (10, 20, 40 y 80 mg/Kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10. *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, compuesto 63 +
30 ibuprofeno frente a ibuprofeno.

Figura 10: Potenciación de la analgesia de naproxeno (0,312 mg/kg) mediante el compuesto 63 (5, 10, 20 y 40 mg/Kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10. *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, compuesto 63 + naproxeno
35 frente a naproxeno.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La eficacia de los componentes activos puede a veces ser mejorada mediante la adición de otros ingredientes (activos). Más raramente, la eficacia observada de una combinación de 5 ingredientes puede ser significativamente mayor que lo que se esperaría de las cantidades de los ingredientes individuales usados, indicando la potenciación de la actividad de los componentes de la combinación.

Los inventores han encontrado que los ligandos de receptor 10 sigma son capaces de potenciar sinérgicamente el efecto analgésico de los AINEs.

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

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada 15 lineal o ramificada que no contiene insaturación, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los grupos alquilo típicos tienen desde 1 hasta aproximadamente 12, de 1 a aproximadamente 8, o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t- 20 butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes tales como arilo, halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, heterociclilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Si está sustituido con arilo, corresponde a un 25 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 contiene al menos dos 30 átomos de carbono y al menos una insaturación, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alquenilo típicos tienen desde 2 hasta aproximadamente 12, de 2 a aproximadamente 8 o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En una realización particular, el grupo alquenilo es 35 vinilo, 1-metil-etenido, 1-propenido, 2-propenido o butenido.

"Alquinilo" se refiere a un radical de cadena

hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alquinilo típicos tienen desde 2 hasta 5 aproximadamente 12, de 2 a aproximadamente 8 o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En una realización particular, el grupo alquinilo es etinilo, propinilo (por ejemplo 1-propinilo, 2-propinilo) o butinilo (por ejemplo 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo).

10 "Cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo alicíclico. Los radicales cicloalquilo típicos contienen desde 1 hasta 3 anillos separados y/o condensados y desde 3 hasta aproximadamente 18 átomos de carbono, preferiblemente desde 3 hasta 10 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclohexilo o adamantilo. En 15 una realización particular, el radical cicloalquilo contiene desde 3 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono.

"Arilo" se refiere a radicales de único anillo o múltiples anillos, incluyendo radicales de múltiples anillos que contienen grupos de arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo 20 típicos contienen desde 1 hasta 3 anillos separados o condensados y desde 6 hasta aproximadamente 18 átomos de anillo de carbono, tales como radical fenilo, naftilo (por ejemplo 2-naftilo), indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes 25 tales como hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxicarbonilo, etc.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo, normalmente de 3 a 18 miembros, estable que consiste en átomos 30 de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 15 miembros con uno o más heteroátomos, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5 ó 6 35 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 radical heterociclico pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclico puede estar parcial o totalmente saturado o ser aromático. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azepinas, bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, cumarina, morfolina; pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc.

"Alcoxilo" se refiere a un radical de fórmula $-OR_a$ en la que R_a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) uniones oxígeno y normalmente desde 1 hasta aproximadamente 12, de 1 a aproximadamente 8 o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.

"Ariloxilo" se refiere a un radical de fórmula $-O$ -arilo, en la que arilo es tal como se definió anteriormente. Algunos ejemplos de compuestos de ariloxilo son $-O$ -fenilo (es decir fenoxilo), $-O$ -p-tolilo, $-O$ -m-tolilo, $-O$ -o-tolilo u $-O$ -naftilo.

"Amino" se refiere a un radical de fórmula $-NH_2$, $-NHR_a$ o $-NR_aR_b$, opcionalmente cuaternizado. En una realización de la invención cada uno de R_a y R_b se selecciona independientemente de hidrógeno y un radical alquilo tal como se definió anteriormente. Por tanto, ejemplos de grupos amino son, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, propilamino, etc.

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

"Sistemas de anillos condensados" se refiere a un sistema de anillos policíclico que contiene anillos condensados. Normalmente, los sistemas de anillos condensados contienen 2 ó 3 anillos y/o hasta 18 átomos de anillo. Tal como se definió anteriormente, radicales cicloalquilo, radicales arilo y radicales heterociclico pueden formar sistemas de anillos

condensados. Por tanto, los sistemas de anillos condensados pueden ser aromáticos, parcialmente aromáticos o no aromáticos y pueden contener heteroátomos. Un sistema de anillo espiro no es un sistema de anillos policíclico condensado según esta
5 definición, sino que los sistemas de anillos policíclicos condensados de la invención pueden tener por sí mismos anillos espiro unidos a los mismos a través de un átomo de anillo individual del sistema. Ejemplos de sistemas de anillos condensados son, pero no se limitan a, adamantilo, naftilo (por
10 ejemplo 2-naftilo), indenilo, fenantrilo, antracilo, pirenilo, bencimidazol, benzotiazol, etc.

A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, todos los grupos pueden estar opcionalmente sustituidos, si es aplicable. Las referencias en el presente
15 documento a los grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede estar sustituido en una o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo ; ciano;
20 hidroxilo; nitro; azido; acilo, tal como alcanóilo, por ejemplo un grupo alcanóilo C_{1-6} , 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
25 alquenilo y alquinilo incluyendo grupos que tienen una o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) uniones insaturadas y desde 2 hasta aproximadamente 12 carbonos o desde 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxilo que tienen una o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) uniones oxígeno y desde 1 hasta
30 aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxilo tal como fenoxilo; grupos alquiltio incluyendo los restos que tienen una o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) uniones tioéter y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono;
35 grupos alquilsulfinilo incluyendo los restos que tienen una o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) uniones sulfinilo y desde 1 hasta

aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo incluyendo los restos que tienen una o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) uniones 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 (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) átomos de N y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

El término "sal" debe entenderse como cualquier forma de un compuesto 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 definición también incluye sales de amonio cuaternario y complejos de la molécula con otras moléculas e iones, particularmente complejos formados mediante interacciones iónicas. La definición incluye en particular sales fisiológicamente aceptables; este término debe entenderse como equivalente a "sales farmacológicamente aceptables" o "sales farmacéuticamente aceptables".

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

preferiblemente inorgánico, particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren particularmente las sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, así como las formadas con cationes amonio (NH_4^+). Sales preferidas son las formadas con (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio. Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos y, en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención, normalmente protonado, por ejemplo en el 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 como que significa cualquier forma de un compuesto según la invención en la que dicho compuesto se une mediante un enlace no covalente a otra molécula (normalmente, un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, como por ejemplo metanolato. Un solvato preferido es el hidrato.

Cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto al que se hace referencia en el presente documento también está dentro del alcance de la invención. El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca los derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento tal como compuestos de fórmula (I) que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas

biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureídas biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Preferiblemente, los profármacos de compuestos con grupos
5 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. Los profármacos pueden prepararse normalmente usando métodos ampliamente conocidos,
10 tales como los descritos por Burger "Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6^a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y "Design and Applications of Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers).

Cualquier compuesto al que se haga referencia en el
15 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 existir en diferentes formas enantioméricas o diastereoméricas. Por tanto,
20 cualquier compuesto dado al que se haga 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 un estereoisomerismo o isomerismo geométrico con
25 respecto al doble enlace, por tanto en algunos casos la molécula podría existir como isómero (E) o isómero (Z) (isómeros trans y cis). Si la molécula contiene varios dobles enlaces, cada doble enlace tendrá su propio estereoisomerismo, que podría ser el mismo que, o diferente de, el estereoisomerismo de los demás
30 dobles enlaces de la molécula. Además, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden existir como atropisómeros. Se considera que todos los estereoisómeros incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos y atropisómeros de los compuestos a los que se hace referencia
35 en el presente documento, y mezclas de los mismos, están dentro del alcance de la presente invención.

Además, cualquier compuesto al que se haga 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 existe en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica en otra. Los pares tautoméricos comunes son enamina-imina, amida-ácido imídico, ceto-enol, lactama-lactima, etc.

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

Los compuestos de la invención o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable pretende decirse, entre otros, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacológica son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, lo más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida es superior al 95% del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármaco.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" incluyen la erradicación, la eliminación, la reversión, el alivio, la modificación o el control de dolor tras su aparición.

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

para evitar, minimizar o dificultar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o estado antes de su aparición, en este caso dolor.

Por tanto, por "tratar" o "tratamiento" y/o "prevenir" o "prevención", en conjunto, quiere decirse al menos una supresión o una mejora de los síntomas asociados con el estado por el que está afectado 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 dolor. Como tal, el método de la presente invención también incluye situaciones en las que el estado se inhibe completamente, por ejemplo, se evita que se produzca, o se detiene, por ejemplo, se termina, de modo que el sujeto ya no experimenta el estado. Como tal, el presente método incluye tanto prevenir como tratar el dolor, particularmente, dolor neuropático periférico, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, neuralgia, neuritis o neuropatía. En una realización preferida de la presente invención, dolor se refiere específicamente a "dolor posoperatorio".

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "potenciar el efecto analgésico de un AINE" se refiere al aumento en la eficacia del efecto analgésico de dicho AINE producido por ligandos sigma. En una realización de la invención, dicho efecto de potenciación induce un aumento en el efecto analgésico del AINE en un factor de 1,2, 1,5, 2, 3, 4 o más en comparación con el AINE cuando se administra de manera aislada. La medición puede realizarse siguiendo cualquier método conocido en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "potenciar el efecto analgésico de un ligando sigma" se refiere al aumento en la eficacia del efecto analgésico de dicho ligando sigma producido por un AINE. En una realización de la invención, dicho efecto de potenciación induce un aumento en el efecto analgésico del ligando sigma en un factor de 1,2, 1,5, 2, 3, 4 o más en comparación con el ligando sigma cuando se administra de manera aislada. La medición puede realizarse siguiendo cualquier

método conocido en la técnica.

Tal como se mencionó anteriormente, tales como los ligandos sigma de fórmula general (I), potencian de manera sorprendente el efecto analgésico de los AINE, reduciendo así las dosis
5 necesarias para obtener una analgesia eficaz de estos últimos.

"Sinergia" se puede definir como la interacción de múltiples elementos en un sistema para producir un efecto diferente de o mayor que la suma de sus efectos individuales. Así, las combinaciones de la presente invención son sinérgicas.

10 "El/los receptor(es) sigma" tal como se usa en esta solicitud se conoce(n) ampliamente y se define(n) usando la siguiente cita: "este sitio de unión representa una proteína típica diferente de las familias de receptores opioides, de NMDA, dopaminérgicos y otras familias de receptores hormonales o
15 de neurotransmisores conocidas" (Ronsisvalle, G. et al., 2001). Los datos farmacológicos basados en estudios de unión a ligando, distribución anatómica y características bioquímicas distinguen al menos dos subtipos de receptores σ (Quiron R. et al., 1992; Leitner M.L., 1994; Hellewell, S.B. y Bowen, W.D., 1990;
20 Ronsisvalle, G. et al., 2001). Las secuencias de proteínas de los receptores sigma (sigma 1 (σ_1) y sigma 2 (σ_2)) se conocen en la técnica (por ejemplo Prasad, P.D. et al., 1998). Éstos muestran una afinidad muy alta a diversos analgésicos (por ejemplo pentazocina).

25 Tal como se usan en el presente documento, los términos "ligando sigma" o "ligando de receptores sigma" se refieren a cualquier "compuesto que se une al receptor sigma". Los compuestos que se unen al receptor sigma se conocen ampliamente en la técnica. "Compuesto(s) que se une(n) al receptor sigma" o
30 "ligando sigma" tal como se usan en esta solicitud se define(n) preferiblemente como un compuesto que tiene un valor de CI_{50} de ≤ 5000 nM, más preferiblemente ≤ 1000 nM, más preferiblemente ≤ 500 nM con respecto al receptor sigma. Más preferiblemente, el valor de CI_{50} es ≤ 250 nM. Más preferiblemente, el valor de CI_{50}
35 es ≤ 100 nM. Lo más preferiblemente, el valor de CI_{50} es ≤ 50 nM. La mitad de la concentración inhibitoria 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
5 "compuesto/s que se une(n) al receptor sigma", tal como se usa en la presente solicitud se define preferiblemente como que tiene al menos $\geq 50\%$ de desplazamiento usando radioligando 10 nM específico para el receptor sigma (por ejemplo preferiblemente $[^3H]$ -(+) pentazocina) por lo cual el receptor sigma puede ser
10 cualquier subtipo del receptor sigma. Preferiblemente, dichos compuestos se unen al subtipo del receptor sigma-1.

Además, dichos compuestos que se unen al receptor sigma tal como se define en el presente documento, pueden ser antagonistas, agonistas inversos, agonistas, antagonistas
15 parciales y/o agonistas parciales. El ligando sigma según la presente invención es preferiblemente un antagonista de receptores sigma en forma de un antagonista (neutro), un agonista inverso o un antagonista parcial.

En una realización preferida de la invención, el ligando de
20 receptores sigma es un antagonista de sigma-1 selectivo, preferiblemente en forma de un antagonista (neutro), un agonista inverso o un antagonista parcial, más preferiblemente un antagonista (neutro) de sigma-1 selectivo.

Un "agonista" se define como un compuesto que se une a un
25 receptor y tiene un efecto intrínseco, y por tanto, aumenta la actividad basal de un receptor cuando se pone en contacto con el receptor.

Un "antagonista" se define como un compuesto que compite con un agonista o agonista inverso para unirse a un receptor,
30 bloqueando de ese modo la acción de un agonista o agonista inverso sobre el receptor. Sin embargo, un antagonista (también conocido como antagonista "neutro") no tiene efecto sobre la actividad del receptor constitutivo. Los antagonistas median sus efectos mediante la unión al sitio activo o a sitios alostéricos
35 en receptores, o pueden interaccionar a sitios de unión únicos normalmente no implicados en la regulación biológica de la

actividad del receptor. La actividad del 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 antagonista-receptor.

5 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 parcialmente de ese modo la acción de un agonista o
10 agonista inverso sobre el receptor.

Un “agonista inverso” se define como un compuesto que produce un efecto opuesto al del agonista ocupando el mismo receptor y, por tanto, disminuye la actividad basal de un receptor (es decir, señalización mediada por el receptor). Tales
15 compuestos también se conocen como antagonistas negativos. Un agonista inverso es un ligando para un receptor que provoca el receptor para adoptar un estado inactivo con respecto a un estado basal que se produce en ausencia de cualquier ligando. Por tanto, aunque un antagonista puede inhibir la actividad de
20 un agonista, un agonista inverso es un ligando que puede alterar la conformación del receptor en ausencia de un agonista.

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

Tabla 1

Maleato de acetofenacina	Decanoato de flufenazina diHCl
Alverina	Enantato de flufenazina diHCl
Aminobenzotropina	Flufenazina HCl
Amorolfina HCl	Flufenazina N-Mostaza diHCl
AN2/AVex-73; AE-37; ANAVEX 2-73; N-(2,2-	Fluspidina

difeniltetrahidrofuran-3-ilmetil)-N,N-dimetilamina	
Anileridina	Fentanilo
BD-1063	GBR-12935 diHCl
BD-1008	HEAT HCl
BD-1047	I-693,403
Fosfato de benproperina	Tartrato de ifenprodilo
Mesilato de benztropina	Igmesina
Bromhexina HCl	LR132
Bromperidol	Lobelina HCl
Citrato de carbetapentano	Lomericina diHCl
Cinarizina	Loperamida
Cis(Z)-flupentixol diHCl	Mebeverina
Clobenztropina	Naftifina
Clorgilina HCl	NE-100
Clorhidrato de cutamesina	Opipramol
Ciclobenzaprina HCl	Oxibutinina
Diciclomina HCl	Pirlindol
Dimemorfanol	Perfenazina
Dextrometorfano	Sertralina
Ditolilguanidina	Sufentanilo
Duloxetina	Terbinafina HCl
Dibenzheptoprina	Trifluoperazina HCl
Donepecilo	Trifluoperidol HCl
Eliprodilo	Hemi-L-tartrato de trimeprazina
Fluvoxamina	Vanoxerina
Flunarizina diHCl	Xilazina

Preferiblemente, la tabla anterior también incluye haloperidol, metabolito de haloperidol I (4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina) y metabolito de haloperidol II (4-(4-clorofenil)- α -(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinbutanol) también denominado haloperidol reducido. Estudios realizados en

5 membranas de cerebro de roedores y células de neuroblastoma

humanas mostraron que los metabolitos I y II de haloperidol se unen a receptores σ_1 con menos afinidad que el haloperidol, pero muestran una afinidad mucho menor (metabolito II) o no muestran afinidad (metabolito I) por los receptores D2. El haloperidol
5 reducido o metabolito II, un metabolito activo del haloperidol que se produce en seres humanos, muestra una alta afinidad (en el rango nanomolar bajo) por receptores sigma-1, y produce un bloqueo irreversible de receptores sigma-1 tanto en células humanas como animales experimentales.

10 En una realización preferida, el ligando de receptor 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 general (I) se selecciona de H, $-\text{COR}_8$ y alquilo
15 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 sustituido o no sustituido,
20 más preferiblemente metilo.

En una realización particular de la invención, R_3 y R_4 en los compuestos de fórmula (I) se sitúan en las posiciones meta y para del grupo fenilo y, preferiblemente, se seleccionan independientemente de halógeno y alquilo sustituido o no
25 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 anillo condensado opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, dicho sistema de
30 anillo condensado se selecciona de un grupo arilo condensado sustituido o no sustituido y un grupo heterociclilo condensado aromático o parcialmente aromático sustituido o no sustituido. Dicho sistema de anillo condensado contiene preferiblemente dos anillos y/o desde 9 hasta aproximadamente 18 átomos de anillo,
35 más preferiblemente 9 ó 10 átomos de anillo. Incluso más preferiblemente, el sistema de anillo condensado es naftilo,

especialmente un sistema de anillo de 2-naftilo, sustituido o no sustituido.

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

En otra realización, se prefiere en los compuestos de fórmula (I) que R₅ y R₆ sean, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₆, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos formen un grupo heterociclico sustituido o no sustituido, en particular un grupo elegido de entre el grupo morfolinilo, piperidinilo y pirrolidinilo. Más preferiblemente, R₅ y R₆ forman juntos un grupo morfolin-4-ilo.

En realizaciones preferidas adicionales, se combinan las preferencias descritas anteriormente para los diferentes sustituyentes. La presente invención también se refiere a tales combinaciones de sustituciones preferidas en la fórmula (I) anterior.

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

- [1] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [2] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
- [3] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [4] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- [5] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [6] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
- [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina,
- [8] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-4-metilpiperazina,
- [9] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-

iloxi]etil)piperazin-carboxilato de etilo,
 [10] 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,
 5 [12] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
 [13] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
 10 [14] 1-[2-(1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidina,
 [15] 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
 [16] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
 15 [17] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
 [18] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
 20 [19] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
 [20] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
 [21] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
 25 [22] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,
 [23] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol,
 30 [24] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,
 [25] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metilpiperazina,
 [26] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1H-imidazol,
 35 [27] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-

- dietilbutan-1-amina,
- [28] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-fenilpiperidina,
- [29] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona,
- 5 [30] 2-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- [31] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- 10 [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,
- [34] 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- 15 [35] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [36] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- 20 [37] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [38] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
- [39] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- 25 [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,
- 30 [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,
- 35 [46] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]-

- N,N-dietiletanamina,
- [47] 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [48] 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- 5 [49] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [50] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,
- 10 [51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-2,6-dimetilmorfolina,
- [52] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,
- [53] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-
- 15 pirazol,
- [55] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina,
- [56] N-bencil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-metilbutan-1-amina,
- 20 [57] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-(2-metoxietil)-N-metilbutan-1-amina,
- [58] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}tiomorfolina,
- [59] 1-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1H-
- 25 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,
- 30 [62] 1-{1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(dietilamino)etoxi]-5-metil-1H-pirazol-4-il}etanona,
- [63] 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [64] N,N-dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-
- 35 iloxi]etanamina,
- [65] 1-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-

iloxi]etil}piperidina y
 [66] 5-metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-
 pirazol,
 o sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente
 5 aceptables.

En una variante preferida de la invención, el ligando sigma de fórmula general (I) es 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula general I usado es
 10 clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina.

Estos compuestos particulares se designan en los ejemplos de la presente invención como compuesto 63 y compuesto 63 HCl.

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

En otras realizaciones, la combinación de la invención comprende BD1063 como ligando sigma.

Los AINE son agentes antiinflamatorios de los que se cree
 20 que actúan interrumpiendo la cascada del ácido araquidónico. Algunos de ellos son antipiréticos (fármacos que reducen la fiebre) además de tener acciones analgésicas y antiinflamatorias. Tal como se comentó anteriormente, los AINE bloquean la enzima ciclooxigenasa que cataliza la conversión de
 25 ácido araquidónico en las prostaglandinas PGG₂ y PGH₂. Puesto que estos dos endoperóxidos cíclicos son los precursores de todas las demás prostaglandinas, las implicaciones de la inhibición de ciclooxigenasa son significativas. Se sabe que la prostaglandina E₁ es un pirógeno potente (agente que provoca fiebre) y PGE₂
 30 provoca dolor, edema, eritema (enrojecimiento de la piel) y fiebre. Los endoperóxidos de prostaglandina (PGG₂ y PGH₂) también pueden producir dolor, y por tanto la inhibición de su síntesis puede ser la responsable de la acción de los agentes antiinflamatorios no esteroideos (Medicinal Chemistry-A
 35 Molecular and Biochemical Approach; tercera edición; Thomas Nogrady; Donald F. Weaver; Oxford University Press 2005).

Los AINE pueden clasificarse tal como sigue (esta lista proporciona ejemplos no limitativos para cada categoría):

1. AINE: inhibidores de ciclooxigenasa no selectivos
 - a. Ácidos arilalantránílicos (ácido mefenámico,
5 meclofenamato)
 - b. Ácidos arilbutíricos (nabumetona)
 - c. Ácidos arilpropiónicos (ibuprofeno, dexibuprofeno,
ketoprofeno, fenoprofeno, naproxeno, ketorolaco, dexketoprofeno,
flurbiprofeno, oxaprozina, loxoprofeno)
 - 10 d. Derivados de indeno (sulindaco)
 - e. Derivados de indol (indometacina)
 - f. Derivados de ácido naftilacético (nabumetona)
 - g. Oxicams (piroxicam, meloxicam, tenoxicam)
 - h. Derivados de ácido fenilacético (diclofenaco)
 - 15 i. Derivados de ácido fenilalcanoico (flurbiprofeno)
 - j. Derivados de pirazolona (fenilbutazona, azapropazona,
metamizol)
 - k. Derivados de ácido pirrolalcanoico (tolmetina)
 - l. Derivados de salicilato (aspirina, diflunisal,
20 salsalato)
 2. AINE: inhibidores de COX-2 selectivos
 - a. Coxibs (celecoxib, rofecoxib)
 3. AINE: Paracetamol o acetaminofeno
- Otra posible clasificación es tal como sigue (esta lista
25 proporciona ejemplos no limitativos para cada categoría):
- Pirazolidinas: ampirona, azapropazona, clofezona,
kebuzona, metamizol, mofebutazona, nifenazona,
oxifenbutazona, fenazona, fenilbutazona,
sulfinpirazona, suxibuzona, feprazona.
 - 30 • Salicilatos: aspirina (ácido acetilsalicílico),
aloxiprina, benorilato, carbasalato cálcico,
diflunisal, dipirocetilo, etenzamida, guacetisal,
salicilato de magnesio, salicilato de metilo,
salsalato, salicina, salicilamida, salicilato de
35 sodio.

- Derivados de ácido acético y sustancias relacionadas:
aceclofenaco, acetmetacina, alclofenaco, amfenaco,
bendazaco, bromfenaco, bumadizona, bufexamaco,
diclofenaco, difenpiramida, etodolaco, felbinaco,
5 fentiazaco, indometacina, farnesilo, ketorolaco,
lonazolaco, oxametacina, proglumetacina, sulindaco,
tolmetina, zomepiraco.
- Oxicams: ampiroxicam, droxicam, lornoxicam,
meloxicam, piroxicam, tenoxicam.
- 10 • Derivados de ácido propiónico (profenos):
alminoprofeno, benoxaprofeno, carprofeno,
dexibuprofeno, dexketoprofeno, fenbufeno,
fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno,
ibuprofeno, ibuproxam, indoprofeno, ketoprofeno,
15 loxoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina,
pirprofeno, suprofen, tarenflurbilo, tepoxalina,
ácido tiaprofénico, vedaprofeno, donador de óxido
nitríco que inhibe COX: naproxcinod
- Ácidos N-arilantranílicos (fenamatos): azapropazona,
20 etofenamato, ácido flufenámico, flunixin, ácido
meclofenámico, meclofenamato, ácido mefenámico,
morniflumato, ácido niflúmico, ácido tolfenámico.
- Coxibs: celecoxib, cimicoxib, deracoxib, etoricoxib,
firocoxib, lumiracoxib, mavacoxib, parecoxib,
25 robenacoxib, rofecoxib, valdecoxib.
- Paracetamol o acetaminofeno
- Otros: aminopropionitrilo, bencidamina, sulfato de
condroitina, diacereína, fluprocuazona, glucosamina,
glicosaminoglicano, salicilato de magnesio,
30 nabumetona, nimesulida, oxaceprol, procuazona,
superóxido dismutasa/orgoteína, tenidap.

Todos los AINE mencionados en las clasificaciones anteriores se contemplan en la presente invención.

Por tanto, tal como se usa en el presente documento, el
35 término "AINE" se refiere a fármacos con efectos analgésicos y

antiinflamatorios que pueden mostrar adicionalmente actividad antipirética (de reducción de fiebre).

El término "AINE" incluye, pero no se limita a, los agentes que inhiben la ciclooxigenasa, la enzima responsable de la biosíntesis de las prostaglandinas y determinados inhibidores autocoides, incluyendo inhibidores de las diversas isoenzimas de la ciclooxigenasa (incluyendo, pero sin limitarse a, ciclooxigenasa-1, -2 y/o COX-3 putativa).

En particular el término "AINE" incluye, pero no se limita a, aceclofenaco, acemetacina, acetaminofeno, acetaminosalol, ácido acetilsalicílico, ácido 2-amino-4-picolin-acetilsalicílico, ácido 5-aminoacetilsalicílico, alclofenaco, aloxiprina, alminoprofeno, aminoprofeno, amfenaco, ampirona, ampiroxicam, anileridina, azapropazona, bendazaco, benorilato, benoxaprofeno, bermoprofeno, abisabolol, bromfenaco, acetato del ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, ácido buclórico, bufexamaco, butibufeno, bumadizona, carbasalato, carprofeno, celecoxib, cromoglicato, cimicoxib, cinmetacina, clindanaco, clofezona, clopiraco, deracoxib, dexibuprofeno, dexketoprofeno, particularmente dexketoprofeno sódico, diclofenaco, difenpiramida, diflunisal, ditazol, dipirocetilo, droxicam, ácido enfenámico, etenzamida, etodolaco, etofenamato, etoricoxib, farnesilo, felbinaco, fenbufeno, ácido fenclozico, fendosal, fenoprofeno, fentiazaco, fepradinol, feprazona, firocoxib, flufenaco, ácido flufenámico, flunixina, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, glutametacina, salicilato de glicol, guacetisal, ibufenaco, ibuprofeno, ibuproxam, indometacina, indoprofeno, isofezolaco, isoxepaco, isoxicam, ketoprofeno, ketorolaco, kebuzona, lonazolaco, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, mavacoxib, salicilato de magnesio, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, metamizol, salicilato de metilo, ácido metiazínico, mioprofeno, mofezolaco, mofebutazona, montelukast, morniflumato, ácido micofenólico, nabumetona, naproxcinod, naproxeno, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida, olsalazina, oxaceprol, oxametacina, oxaprozina, oxifenbutazona, paracetamol,

parecoxib, parsalmida, perisoxal, fenazona, salicilato de fenil-
 acetilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, pirazolaco,
 piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, proglumetacina, procuazona,
 ácido protizínico, reserveratol, robenacoxib, rofecoxib,
 5 salacetamida, salicilamida, ácido salicilamida-O-acetílico,
 ácido salicilsulfúrico, salicina, salicilamida, salsalato,
 salicilato de sodio, sulfinpirazona, sulindaco, suprofeno,
 suxibutazona, tamoxifeno, tenidap, tenoxicam, teofilina, ácido
 tiaprofénico, tiaramida, ticlopridina, tinoridina, ácido
 10 tolfenámico, tolmetina, tropesina, valdecoxib, vedaprofeno,
 xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno, zomepiraco, tomoxiprol,
 zafirlukast, ciclosporina, derivados, sales y mezclas de los
 mismos.

En una realización, el AINE se selecciona del grupo de AINE
 15 que consiste en pirazolidinas, salicilatos, derivados de ácido
 acético, oxicams, derivado de ácido propiónico, ácidos N-
 arilantranílicos, paracetamol y coxibs. En una realización
 preferida, el AINE se selecciona del grupo de AINE que consiste
 en pirazolidinas, derivados de ácido acético, paracetamol y
 20 coxibs.

Los AINES preferidos se seleccionan de los grupos que
 consisten en paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno,
 dexketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam,
 flurbiprofeno, aceclofenaco, acemetacina, alclofenaco, amfenaco,
 25 bendazaco, bromfenaco, bumadizona, bufexamaco, diclofenaco,
 difenpiramida, etodolaco, felbinaco, fentiazaco, indometacina,
 ketorolaco, lonazolaco, oxametacina, proglumetacina, sulindaco,
 tolmetina, zomepiraco, celecoxib, cimicoxib, deracoxib,
 etoricoxib, firocoxib, lumiracoxib, mavacoxib, parecoxib,
 30 robenacoxib, rofecoxib, valdecoxib, ampirona, azapropazona,
 clofezona, kebuzona, metamizol, mofebutazona, nifenazona,
 oxifenbutazona, fenazona, fenilbutazona, sulfinpirazona,
 suxibuzona y feprazona.

AINE más preferidos se seleccionan del grupo que consiste
 35 en paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, celecoxib y
 metamizol. En una realización particular, el AINE es

paracetamol. En otra realización particular, el AINE se selecciona del grupo que consiste en ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, celecoxib y metamizol.

Una realización particular se refiere a la combinación de
5 la invención que comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma y un AINE seleccionado del grupo que consiste en paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, celecoxib y metamizol.

10 Una realización particular se refiere a la combinación de la invención que comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma y diclofenaco.

Una realización particular se refiere a la combinación de
15 la invención que comprende clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y diclofenaco.

Una realización particular se refiere a la combinación de la invención que comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma y
20 celecoxib.

Una realización particular se refiere a la combinación de la invención que comprende clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y celecoxib.

Una realización particular se refiere a la combinación de
25 la invención que comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma y metamizol.

Una realización particular se refiere a la combinación de la invención que comprende clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y metamizol.
30

Una realización particular se refiere a la combinación de la invención que comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma e ibuprofeno.

35 Una realización particular se refiere a la combinación de la invención que comprende clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-

(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina e ibuprofeno.

Una realización particular se refiere a la combinación de la invención que comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma y
5 naproxeno.

Una realización particular se refiere a la combinación de la invención que comprende clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y naproxeno.

Una realización particular se refiere a la combinación de
10 la invención que comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma y paracetamol.

Una realización particular se refiere a la combinación de la invención que comprende clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y paracetamol.
15

En otras realizaciones, la combinación de la invención comprende BD1063 y un AINE seleccionado del grupo que consiste en paracetamol, diclofenaco, celecoxib y metamizol.

La presente invención también se refiere al uso de
20 medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un ligando sigma de fórmula general (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un AINE combinado de manera conjunta o separada, junto con al menos un
25 excipiente farmacéuticamente aceptable.

El término "excipiente" se refiere a componentes de un compuesto farmacológico distinto del principio activo (definición obtenida de la Agencia Europea de Medicamentos, *European Medicines Agency* - EMA). Incluyen preferiblemente un
30 "portador, adyuvante y/o vehículo". Los portadores son formas a las que se incorporan sustancias para mejorar la administración y la eficacia de los fármacos. Los portadores de fármacos se usan en sistemas de administración de fármacos tales como la tecnología de liberación controlada para prolongar las acciones
35 de los fármacos *in vivo*, disminuir el metabolismo de los fármacos y reducir la toxicidad de los fármacos. También se usan

portadores en diseños para aumentar la eficacia de la administración de fármacos a los sitios diana de acciones farmacológicas (U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health). Un adyuvante es una sustancia añadida a una formulación de producto farmacológico que afecta a la acción del principio activo de manera predecible. Un vehículo es un excipiente o una sustancia, preferiblemente sin acción terapéutica, usado como medio para proporcionar volumen para la administración de medicinas (Stedman's Medical Spellchecker, © 2006 Lippincott Williams & Wilkins). Tales portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares, excipientes, disgregantes, agentes humectantes o diluyentes. Portadores farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. La selección de estos excipientes y las cantidades que van a usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

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

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

La combinación de la invención puede formularse como

depósitos en forma disuelta o en parches, para aplicación percutánea. Las aplicaciones para la piel incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

La combinación de la invención puede formularse para su
5 administración simultánea, separada o secuencial, con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Esto tiene la implicación de que la combinación del ligando sigma, tal como un ligando sigma de fórmula general (I), y el AINE puede administrarse:

10 a) Como combinación que forma parte de la misma formulación de medicamento, administrándose entonces ambos siempre simultáneamente.

b) Como combinación de dos unidades, en cada caso dando lugar una de ellas a la posibilidad de administración
15 simultánea, secuencial o separada. En una realización particular, el ligando sigma de fórmula general (I) se administra independientemente del AINE (es decir, en dos unidades) pero al mismo tiempo. En otra realización particular, en primer lugar se administra el ligando sigma de fórmula
20 general (I), y entonces se administra el AINE por separado o secuencialmente. Aún en otra realización particular, en primer lugar se administra el AINE, y entonces se administra, por separado o secuencialmente el ligando sigma de fórmula general (I), según se define.

25 En una realización particular de la presente invención, el dolor se selecciona de dolor neuropático periférico, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, neuralgia, neuritis o neuropatía. Más preferiblemente, el dolor es hiperalgesia o alodinia mecánica.

30 "Dolor neuropático" se define por la IASP como "dolor iniciado o provocado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 210). Para el fin de esta invención, este término debe tratarse como sinónimo de "dolor neurogénico"
35 que se define por la IASP como "dolor iniciado o provocado por una lesión primaria, disfunción o perturbación transitoria en el

sistema nervioso central o periférico”.

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

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

Según la IASP “causalgia” se define como “un síndrome de
15 dolor por quemadura sostenida, alodinia e hiperpatía tras una lesión traumática de los nervios, a menudo combinado con disfunción vasomotora y sudomotora y cambios tróficos posteriores” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 210).

20 Según la IASP “hiperalgesia” se define como “un aumento de la respuesta a un estímulo que normalmente es doloroso” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 211).

Según la IASP “hiperestesia” se define como “aumento de la
25 sensibilidad a estimulación, excluyendo los sentidos” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 211).

Según la IASP “hiperpatía” se define como “un síndrome doloroso caracterizado por una reacción dolorosa anómala frente
30 a un estímulo, especialmente un estímulo repetitivo, así como un aumento de umbral” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 212).

La IASP señala las siguientes diferencias entre “alodinia”, “hiperalgesia” e “hiperpatía” (IASP, Classification of chronic
35 pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 212):

Alodinia	Umbral reducido	Modo de respuesta y estímulo difieren
Hiperalgesia	Aumento de la respuesta	Tasa de respuesta y estímulo son iguales
Hiperpatía	Umbral elevado Aumento de la respuesta	Tasa de respuesta y estímulo pueden ser iguales o diferentes

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

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

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

En una realización preferida de la presente invención,
15 dolor se refiere específicamente a “dolor posoperatorio”. “Dolor posoperatorio” se refiere a dolor que se origina o que resulta de un trauma externo o lesión tal como corte, punción, incisión, desgarró o herida en el tejido de un individuo (incluyendo aquellos que se originan de procedimientos quirúrgicos invasivos
20 o no-invasivos)

Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento y/o profilaxis de un paciente que padece dolor, o que tiene probabilidad de padecer dolor, comprendiendo el método administrar al paciente que necesita tal tratamiento o
25 profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende al menos un ligando sigma tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un AINE.

Por cantidad “eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz”

de un fármaco o agente farmacológicamente activo quiere decirse una cantidad no tóxica pero suficiente del fármaco o agente para proporcionar el efecto deseado. En la terapia de combinación de la presente invención, una "cantidad eficaz" de un componente de la combinación (es decir ligando sigma o AINE) es la cantidad de ese compuesto que es eficaz para proporcionar el efecto deseado cuando se usa en combinación con el otro componente de la combinación (es decir AINE o ligando sigma). La cantidad que es "eficaz" variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la edad y el estado general del individuo, el agente o agentes activo(s) particular(es), y similares. Por tanto, no siempre es posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. Sin embargo, una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede determinarse por un experto habitual en la técnica usando experimentación de rutina.

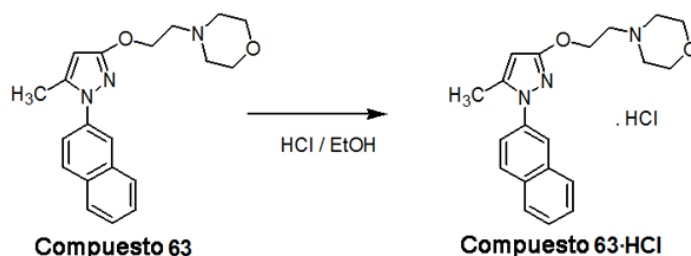
Según la presente invención, la dosificación del AINE puede reducirse cuando se combina con un ligando sigma, y por tanto alcanzando el mismo efecto analgésico con una dosificación reducida, y por tanto atenuando los efectos adversos.

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 sigma dentro de un intervalo de 0,5 a 100 mg/kg y del AINE desde 0,15 hasta 15 mg/kg. La administración puede realizarse una vez o en varias ocasiones.

Habiendo descrito la presente invención en términos generales, se entenderá más fácilmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos que se presentan como ilustración y no pretenden limitar la presente invención.

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



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

5 Se disolvió el compuesto 63 (6,39 g) en etanol saturado 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 produjeron una segunda cristalización mediante concentración. Ambas
 10 cristalizaciones tomadas juntas produjeron 5,24 g (63%) de la correspondiente sal de clorhidrato (p.f. = 197-199°C.)

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm: 10,85 (sa, 1H), 7,95 (m, 4H), 7,7 (dd, $J=2,2, 8,8$ Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 5,9 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,55-3,4 (m, 4H), 3,2 (m, 2H),
 15 2,35 (s, 3H).

Pureza mediante HPLC: 99,8%

Ejemplo 2: Evaluación de la analgesia en el tratamiento del dolor posoperatorio

20 2.1 Protocolo general.

Se realizó 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 intervención quirúrgica mediante un tubo que dirige
 25 los vapores de isoflurano al hocico del animal. Una vez que se anestesiaron las ratas, se fijaron en una posición de decúbito prono y se limpiaron sus patas traseras derechas con alcohol.

Entonces, se hizo una incisión en la piel en la pata trasera de aproximadamente 10 mm por medio de un bisturí,
 30 partiendo a aproximadamente 5 mm del talón y siguiendo hacia los

dedos. Se localizó la fascia y se elevó por medio de tijeras curvas el músculo y se hizo una incisión longitudinal de aproximadamente 5 mm, por tanto el origen del músculo y la inserción permanecieron intactos. Se cosió la piel de la pata con un punto de sutura con seda con cuentas (3.0) y se limpió la herida con povidona.

Se realizó la evaluación 30 minutos tras la administración del producto y siempre 4 horas tras la incisión plantar. Se llevó a cabo el análisis evaluando la alodinia mecánica. Se sometió a prueba usando filamentos de von Frey: se colocaron los animales en cilindros de metacrilato sobre una superficie elevada, con suelo de malla metálica perforado con el fin de aplicar los filamentos. Tras un periodo de aclimatación de aproximadamente 30 minutos dentro de los cilindros, se estimularon ambas patas traseras (la pata lesionada y la pata no lesionada, sirviendo esta última como control), empezando con el filamento de menor fuerza (0,4 g) y llegando a un filamento de 15 g. Se manifestó la respuesta al dolor del animal mediante la retirada de la pata como consecuencia del estímulo doloroso provocado por un filamento.

2.1 Antagonistas de sigma: BD1063 y compuesto 63·HCl

Se evaluó por separado la eficacia de antagonistas de receptores sigma-1 selectivos BD1063 (1-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-4-metilpiperazina) suministrado por Tocris Cookson Ltd. (Bristol, R.U.) y compuesto 63·HCl en ratas tal como sigue:

- 1) se administró BD1063 a diferentes dosis (20, 40 y 80 mg/kg) y
- 2) se administró el compuesto 63·HCl a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg).

Se realizaron ambas administraciones 3,5 horas tras la cirugía.

Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior. BD1063 produjo un efecto dependiente de la dosis con DE50=56,2mg/kg (figuras 1, 2,

3 y 4) y el compuesto 63·HCl produjo un efecto dependiente de la dosis con un efecto máximo del 43% (figuras 5, 6, 7, 8, 9 y 10).

2.2 AINE: Diclofenaco (figuras 1 y 5)

5 Se evaluó por separado la eficacia de diclofenaco, BD1063 y del compuesto 63·HCl como sigue:

- se administró diclofenaco a una dosis constante de 0,625 mg/kg;
- se administró BD1063 solo a diferentes dosis (20, 40 y 10 80 mg/kg); y
- se administró el compuesto 63·HCl solo a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg).

Posteriormente, se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de diclofenaco y BD1063 a diferentes dosis de BD1063 15 (10, 20, 40 y 80 mg/kg), mientras la dosis de diclofenaco permanecía constante (0,625 mg/kg) (figura 1). Se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de diclofenaco y compuesto 63·HCl a diferentes dosis del compuesto 63·HCl (10, 20, 40 y 80 mg/kg), mientras la dosis de diclofenaco permanecía constante 20 (0,625 mg/kg) (figura 5).

Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía. Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior.

El diclofenaco solo (0,312 mg/kg) produjo un efecto no 25 significativo (ns). BD1063 produjo un efecto significativo sólo a 40 y a 80 mg/kg. El compuesto 63·HCl produjo un efecto significativo sólo a 40 y a 80 mg/kg.

En cuanto a las combinaciones, la combinación diclofenaco + BD1063 produjo un efecto dependiente de la dosis con DE50=22,2 30 mg/kg; y la combinación diclofenaco + compuesto 63·HCl produjo un efecto dependiente de la dosis con DE50=29,2 mg/kg. Por tanto, BD1063 y el compuesto 63·HCl potencian la analgesia de diclofenaco en el tratamiento del dolor posoperatorio. Significativamente, combinaciones de una dosis sub-activa de 35 diclofenaco (0,625 mg/kg) y del compuesto 63·HCl (10, 20, 40 y 80 mg/kg) administradas 3,5 horas después de la cirugía,

producen un aumento en la actividad analgésica mayor que la suma de las actividades de cada componente, tanto en relación con la potencia (desplazamiento a la izquierda de la curva dosis-respuesta del compuesto 63·HCl) como con la eficacia (alcanzando 5 77%, mientras que la eficacia máxima sin la dosis sub-activa de diclofenaco es 43%).

2.3 AINE: Celecoxib (figuras 2 y 8)

Se evaluó por separado la eficacia de celecoxib, BD1063 y 10 del compuesto 63·HCl como sigue:

- Se administró celecoxib a una dosis constante de 0,625 mg/kg;
- Se administró BD1063 solo a diferentes dosis (20, 40 y 80 mg/kg); y
- 15 - Se administró el compuesto 63·HCl solo a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg).

Posteriormente, se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de celecoxib y BD1063 a diferentes dosis de BD1063 (10, 20, 40 y 80 mg/kg), mientras la dosis de celecoxib 20 permanecía constante (0,625 mg/kg) (figura 2). Se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de celecoxib y compuesto 63·HCl a diferentes dosis del compuesto 63·HCl (10, 20, 40 y 80 mg/kg), mientras la dosis de celecoxib permanecía constante (0,625 mg/kg) (figura 8).

25 Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía. Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior.

Celecoxib solo (0,625 mg/kg) produjo un efecto no significativo (ns). BD1063 produjo un efecto significativo sólo 30 a 40 y a 80 mg/kg. El compuesto 63·HCl produjo un efecto significativo sólo a 40 y a 80 mg/kg.

En cuanto a las combinaciones, la combinación celecoxib + BD1063 produjo un efecto dependiente de la dosis con DE50=24 mg/kg; y la combinación celecoxib + compuesto 63·HCl produjo un 35 efecto dependiente de la dosis con DE50=34,9 mg/kg. Por tanto, BD1063 y el compuesto 63·HCl potencian la analgesia de celecoxib

en el tratamiento del dolor posoperatorio. Significativamente, combinaciones de una dosis sub-activa de celecoxib (0,625 mg/kg) y del compuesto 63·HCl (10, 20, 40 y 80 mg/kg) administradas 3,5 horas después de la cirugía, producen un aumento en la actividad analgésica mayor que la suma de las actividades de cada componente, tanto en relación con la potencia (desplazamiento a la izquierda de la curva dosis-respuesta del compuesto 63·HCl) como con la eficacia (alcanzando 79%, mientras que la eficacia máxima sin la dosis sub-activa de celecoxib es 43%).

10

2.4 AINE: Paracetamol (figuras 3 y 6)

Se evaluó por separado la eficacia de paracetamol, BD1063 y del compuesto 63·HCl como sigue:

- se administró paracetamol a una dosis constante de 20 mg/kg;
- se administró BD1063 solo a diferentes dosis (20, 40 y 80 mg/kg); y
- Se administró el compuesto 63·HCl solo a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg).

Posteriormente, se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de paracetamol y BD1063 a diferentes dosis de BD1063 (10, 20, 40 y 80 mg/kg), mientras la dosis de paracetamol permanecía constante (20 mg/kg) (figura 3). Se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de paracetamol y compuesto 63·HCl a diferentes dosis del compuesto 63·HCl (5, 10, 20, 40 y 80 mg/kg), mientras la dosis de paracetamol permanecía constante (20 mg/kg) (figura 6).

Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía. Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior.

Paracetamol solo (20 mg/kg) produjo un efecto no significativo (ns). BD1063 produjo un efecto significativo sólo a 40 y a 80 mg/kg. El compuesto 63·HCl produjo un efecto significativo sólo a 40 y a 80 mg/kg.

En cuanto a las combinaciones, la combinación paracetamol + BD1063 produjo un efecto dependiente de la dosis con DE50=28,8

mg/kg; y la combinación paracetamol + compuesto 63·HCl produjo un efecto dependiente de la dosis con DE50=8,2 mg/kg. Por tanto, BD1063 y el compuesto 63·HCl potencian la analgesia de paracetamol en el tratamiento del dolor posoperatorio.

5 Significativamente, combinaciones de una dosis sub-activa de paracetamol (20 mg/kg) y del compuesto 63·HCl (5, 10, 20, 40 y 80 mg/kg) administradas 3,5 horas después de la cirugía, producen un aumento en la actividad analgésica mayor que la suma de las actividades de cada componente, tanto en relación con la

10 potencia (desplazamiento a la izquierda de la curva dosis-respuesta del compuesto 63·HCl) como con la eficacia (alcanzando 94%, mientras que la eficacia máxima sin la dosis sub-activa de paracetamol es 43%).

15 **2.5 AINE: Metamizol (figuras 4 y 7)**

Se evaluó por separado la eficacia de metamizol, BD1063 y del compuesto 63·HCl como sigue:

- se administró metamizol a una dosis constante de 0,156 mg/kg;
- 20 - se administró BD1063 solo a diferentes dosis (20, 40 y 80 mg/kg); y
- se administró el compuesto 63·HCl solo a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg).

Posteriormente, se sometió a ensayo la eficacia del uso

25 combinado de metamizol y BD1063 a diferentes dosis de BD1063 (20, 40 y 80 mg/kg), mientras la dosis de metamizol permanecía constante (0,156 mg/kg) (figura 4). Se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de metamizol y compuesto 63·HCl a diferentes dosis del compuesto 63·HCl (5, 10, 20, 40 y 80

30 mg/kg), mientras la dosis de metamizol permanecía constante (0,156 mg/kg) (figura 7).

Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía. Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior.

35 Metamizol solo (0,156 mg/kg) produjo un efecto no significativo (ns). BD1063 produjo un efecto significativo sólo

a 40 y a 80 mg/kg. El compuesto 63·HCl produjo un efecto significativo sólo a 40 y a 80 mg/kg.

En cuanto a las combinaciones, la combinación metamizol + BD1063 produjo un efecto dependiente de la dosis con DE50=38,8 mg/kg; y la combinación metamizol + compuesto 63·HCl produjo un efecto dependiente de la dosis con DE50=7,9 mg/kg. Por tanto, BD1063 y el compuesto 63·HCl potencian la analgesia de metamizol en el tratamiento del dolor posoperatorio. Significativamente, combinaciones de una dosis sub-activa de metamizol (0,156 mg/kg) y del compuesto 63·HCl (5, 10, 20, 40 y 80 mg/kg) administradas 3,5 horas después de la cirugía, producen un aumento en la actividad analgésica mayor que la suma de las actividades de cada componente, tanto en relación con la potencia (desplazamiento a la izquierda de la curva dosis-respuesta del compuesto 63·HCl) como con la eficacia (alcanzando 100%, mientras que la eficacia máxima sin la dosis sub-activa de metamizol es 43%).

2.6 AINE: Ibuprofeno (figura 9)

Se evaluó por separado la eficacia del ibuprofeno y del compuesto 63·HCl como sigue:

- se administró ibuprofeno a una dosis constante de 0,625 mg/kg; y
- se administró el compuesto 63·HCl solo a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg).

Posteriormente, se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de ibuprofeno y del compuesto 63·HCl a diferentes dosis del compuesto 63·HCl (10, 20, 40 y 80 mg/kg), mientras la dosis de ibuprofeno permanecía constante (0,625 mg/kg) (figura 9).

Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía. Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior.

Ibuprofeno solo (0,625 mg/kg) produjo un efecto no significativo (ns). El compuesto 63·HCl produjo un efecto significativo sólo a 40 y a 80 mg/kg.

En cuanto a las combinaciones, la combinación ibuprofeno + compuesto 63·HCl produjo un efecto dependiente de la dosis con $DE_{50}=21,7$ mg/kg. Por tanto, el compuesto 63·HCl potencia la analgesia del ibuprofeno en el tratamiento del dolor posoperatorio. Significativamente, combinaciones de una dosis sub-activa de ibuprofeno (0,625 mg/kg) y del compuesto 63·HCl (10, 20, 40 y 80 mg/kg) administradas 3,5 horas después de la cirugía, producen un aumento en la actividad analgésica mayor que la suma de las actividades de cada componente, tanto en relación con la potencia (desplazamiento a la izquierda de la curva dosis-respuesta del compuesto 63·HCl) como con la eficacia (alcanzando 100%, mientras que la eficacia máxima sin la dosis sub-activa de ibuprofeno es 43%).

2.7 AINE: Naproxeno (figura 10)

Se evaluó por separado la eficacia del naproxeno y del compuesto 63·HCl como sigue:

- se administró naproxeno a una dosis constante de 0,312 mg/kg; y
- se administró el compuesto 63·HCl solo a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg).

Posteriormente, se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de naproxeno y del compuesto 63·HCl a diferentes dosis del compuesto 63·HCl (5, 10, 20 y 40 mg/kg), mientras la dosis de naproxeno permanecía constante (0,312 mg/kg) (figura 10).

Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía. Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior.

Naproxeno solo (0,312 mg/kg) produjo un efecto no significativo (ns). El compuesto 63·HCl produjo un efecto significativo sólo a 40 y a 80 mg/kg.

En cuanto a las combinaciones, la combinación naproxeno + compuesto 63·HCl produjo un efecto dependiente de la dosis con $DE_{50}=10,8$ mg/kg. Por tanto, el compuesto 63·HCl potencia la analgesia del naproxeno en el tratamiento del dolor posoperatorio. Significativamente, combinaciones de una dosis

sub-activa de naproxeno (0,312 mg/kg) y del compuesto 63·HCl (5, 10, 20 y 40 mg/kg) administradas 3,5 horas después de la cirugía, producen un aumento en la actividad analgésica mayor que la suma de las actividades de cada componente, tanto en
5 relación con la potencia (desplazamiento a la izquierda de la curva dosis-respuesta del compuesto 63·HCl) como con la eficacia (alcanzando 97%, mientras que la eficacia máxima sin la dosis sub-activa de naproxeno es 43%).

10 La siguiente tabla resume todos los resultados:

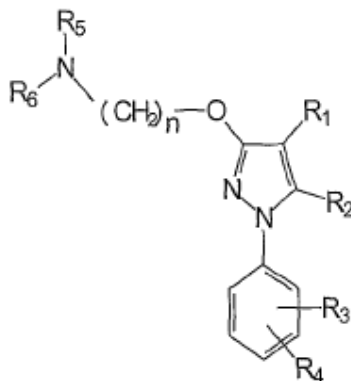
	Porcentaje medio de analgesia en el modelo de dolor posoperatorio (%)												
Dosis	Compuestos solos							Combinación de compuesto 63 + dosis subactiva de AINE					
mg/kg	compuesto 63	naproxeno	ibuprofeno	metamizol	celecoxib	diclofenaco	paracetamol	+	+	+	+	+	+
								naproxeno	ibuprofeno	metamizol	celecoxib	diclofenaco	paracetamol
80	41								100	100	79	77	94
40	43							97	74	87	54	52	82
20	15						13	77	49	67	29	39	77
10	2							46	13	61	16	31	52
5								16		38			37
2,5										20			19
1,25													
0,625			16		13	13							
0,312		13											
0,156				14									

Bibliografía:

- Botting-RM; Clinical Infectious Diseases; 2000; 31:S202-10
- Cobos, E.J. et al.; Curr. Neuropharmacol.; 2008; 6, 344-366.
- Dugowson et al.; Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.; 2006 17 347-
 5 354
- Hellewell, S.B. y Bowen, W.D.; Brain Res.; 1990; 527, 244-253
- Herndon et al.; Pharmacotherapy; 2008; 28(6), 788-805
- Hinz et al.; FASEB Journal; 2007; 7, 2343-2351
- Leitner, M.L.; Eur. J. Pharmacol.; 1994; 259; 65-69
- 10 Maurice, T. et al.; Pharmacol. Ther.; 2009; 124, 195-206
- Prasad, P.D. et al.; J. Neurochem.; 1998; 70 (2); 443-451
- Quiron, R. et al.; Trends Pharmacol. Sci.; 1992; 13: 85-86
- Romero, L., et al.; Br. J. Pharmacol.; 2012; doi:
 10.1111/j.1476-5381
- 15 Ronsisvalle, G. et al.; Pure Appl. Chem.; 2001; 73; 1499-1509
- Telleria-Diaz et al.; Pain; 2010 148, 26-35

REIVINDICACIONES

1. Combinación sinérgica que comprende al menos un ligando sigma y al menos un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE).
2. Combinación sinérgica según la reivindicación 1, en la que el al menos un ligando sigma tiene una 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 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;

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, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 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 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno, o junto con el fenilo forman un sistema de anillo condensado opcionalmente sustituido;
- R₅ y R₆ se seleccionan independientemente 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, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno;
- o forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido;
- n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8;
- t es 0, 1 ó 2;
- R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido y halógeno, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Combinación sinérgica según la reivindicación 2, en la que R₁ se selecciona de H, -COR₈ y alquilo sustituido o no sustituido.

4. Combinación sinérgica según una cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3, en la que R₂ es H o alquilo sustituido o no sustituido.
5. Combinación sinérgica según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en la que R₃ y R₄ junto con el grupo fenilo forman un sistema de anillo de naftilo.
6. Combinación sinérgica según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en la que n se selecciona de 2, 3 y 4.
- 10 7. Combinación sinérgica según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en la que R₅ y R₆ forman juntos un grupo morfolin-4-ilo.
8. Combinación sinérgica según la reivindicación 2, en la que el ligando sigma de fórmula general (I) se selecciona de:
 - 15 [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,
 - 20 [4] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
 - [5] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
 - 25 [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,
 - [8] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-4-metilpiperazina,
 - 30 [9] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazin-carboxilato de etilo,
 - [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona,
 - 35 [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,
- [13] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- 5 [14] 1-[2-(1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidina,
- [15] 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
- [16] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- 10 [17] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [18] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- 15 [19] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [20] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
- [21] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- 20 [22] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,
- [23] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol,
- 25 [24] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,
- [25] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metilpiperazina,
- [26] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1H-imidazol,
- 30 [27] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina,
- [28] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-fenilpiperidina,
- 35 [29] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona,

- [30] 2-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- [31] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- 5 [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,
- [34] 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- 10 [35] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [36] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- 15 [37] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [38] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]N,N-dietiletanamina,
- [39] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- 20 [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,
- 25 [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,
- 30 [46] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
- [47] 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- 35 [48] 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,

- [49] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [50] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,
- 5 [51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-2,6-dimetilmorfolina,
- [52] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,
- [53] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-
10 pirazol,
- [55] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina,
- [56] N-bencil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-metilbutan-1-amina,
- 15 [57] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-(2-metoxietil)-N-metilbutan-1-amina,
- [58] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}tiomorfolina,
- [59] 1-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-
20 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,
- 25 [62] 1-{1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(dietilamino)etoxi]-5-metil-1H-pirazol-4-il}etanona,
- [63] 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [64] N,N-dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etanamina,
- 30 [65] 1-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina y
- [66] 5-metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- 35 o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Combinación sinérgica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el AINE se selecciona del grupo que consiste en paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, flurbiprofeno, aceclofenaco, acetaminofeno, alclofenaco, amfenaco, bendazaco, bromfenaco, bumadizona, bufexamaco, diclofenaco, difenpiramida, etodolaco, felbinaco, fentiazaco, indometacina, ketorolaco, lonazolaco, oxametacina, proglumetacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, celecoxib, cimicoxib, deracoxib, etoricoxib, firocoxib, lumiracoxib, mavacoxib, parecoxib, robenacoxib, rofecoxib, valdecoxib, ampirona, azapropazona, clofezona, kebuzona, metamizol, mofebutazona, nifenazona, oxifenbutazona, fenazona, fenilbutazona, sulfinpirazona, suxibuzona y feprazona.
10. Combinación sinérgica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el AINE se selecciona del grupo que consiste en paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, celecoxib y metamizol.
11. Combinación sinérgica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo la combinación: 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma y diclofenaco o celecoxib; o 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma y metamizol; o 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma e ibuprofeno o naproxeno; o 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma y paracetamol.
12. Combinación sinérgica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo la combinación: clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y diclofenaco o celecoxib; o

- clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y metamizol; o
- clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina e ibuprofeno o naproxeno; o
- 5 clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y paracetamol.
13. Combinación sinérgica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento del dolor.
- 10 14. Combinación sinérgica para uso según la reivindicación 13, en la que el dolor se selecciona de dolor neuropático periférico, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, neuralgia, neuritis y neuropatía.
- 15 15. Combinación sinérgica para uso según la reivindicación 13, en la que el dolor es dolor posoperatorio.
16. Ligando sigma según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la potenciación sinérgica del efecto analgésico de un AINE
- 20 cuando dicho AINE se usa en la profilaxis y/o el tratamiento del dolor.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P10049PC00	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2014/069370	International filing date (<i>day/month/year</i>) 11 September 2014 (11-09-2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 12 September 2013 (12-09-2013)
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 6 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, 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/EP2014/069370

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The invention refers to a synergistic combination comprising a Sigma ligand, particularly a Sigma ligand of general formula (I), and NSAID compound, a medicament comprising said active substance combination, and the use of said active substance combination for the manufacture of a medicament, particularly for the prophylaxis and/or treatment of pain.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/069370

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/415 A61K31/167 A61K31/196 A61K31/4152 A61K45/06
A61K31/4523 A61K31/4725 A61K31/496 A61K31/5377 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 A61P

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/156497 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; VELA HERNANDEZ JOSE MIGUEL [ES]; MARTIN FONTELLE) 22 November 2012 (2012-11-22) page 22, line 31 - page 23, line 13 -----	1-13,16
Y	WO 2006/021462 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; LAGGNER CHRISTIAN [AT]; CUBERES-ALTISENT MARIA R) 2 March 2006 (2006-03-02) cited in the application claims 1, 16 -----	1-16
Y	EP 2 116 539 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]) 11 November 2009 (2009-11-11) cited in the application claims 1, 9 -----	1-16
	----- -/-	



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 application or patent 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

15 October 2014

Date of mailing of the international search report

31/10/2014

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

Lemarchand, Aude

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/069370

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 2 292 236 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]) 9 March 2011 (2011-03-09) claims 1, 10-13 -----	1-13,16
Y	EP 2 460 519 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]) 6 June 2012 (2012-06-06) claims 1, 4, 9, 12 -----	1-13,16
Y	EP 2 353 598 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]) 10 August 2011 (2011-08-10) claims page 30; example 1; compounds 63, 63HC1 -----	1-16
Y	JOSÉ LUIS DÍAZ ET AL: "Synthesis and Biological Evaluation of the 1-Arylpyrazole Class of [sigma] 1 Receptor Antagonists: Identification of 4-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1 H -pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine (S1RA, E-52862)", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 55, no. 19, 11 October 2012 (2012-10-11), pages 8211-8224, XP055094581, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm3007323 abstract page 8219, left-hand column, paragraph 3-4 -----	1-14,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/069370

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012156497	A1	22-11-2012	AR 086636 A1 15-01-2014
		AU 2012258219 A1 28-11-2013	
		CA 2836353 A1 22-11-2012	
		CN 103547264 A 29-01-2014	
		CO 6831985 A2 10-01-2014	
		EP 2524694 A1 21-11-2012	
		EP 2709620 A1 26-03-2014	
		JP 2014518869 A 07-08-2014	
		KR 20140033442 A 18-03-2014	
		SG 194924 A1 30-12-2013	
		US 2014107111 A1 17-04-2014	
		WO 2012156497 A1 22-11-2012	
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 5139061 B2 06-02-2013	
		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 2116539	A1	11-11-2009	AU 2009239968 A1 29-10-2009
		CA 2722345 A1 29-10-2009	
		CN 102066334 A 18-05-2011	
		CO 6410301 A2 30-03-2012	
		EC SP10010634 A 30-12-2010	
		EP 2116539 A1 11-11-2009	
		EP 2276744 A1 26-01-2011	
		EP 2671875 A1 11-12-2013	
		JP 2011518807 A 30-06-2011	
		KR 20110011640 A 08-02-2011	
		NZ 588829 A 25-10-2013	
		RU 2010147925 A 27-05-2012	
		SG 190578 A1 28-06-2013	
		US 2011112095 A1 12-05-2011	
		WO 2009130310 A1 29-10-2009	
EP 2292236	A1	09-03-2011	AR 077876 A1 28-09-2011
		AU 2010283761 A1 08-03-2012	
		CA 2770441 A1 17-02-2011	
		CN 102497864 A 13-06-2012	
		CO 6511240 A2 31-08-2012	
		EP 2292236 A1 09-03-2011	
		EP 2464356 A1 20-06-2012	
		JP 2013501754 A 17-01-2013	
		KR 20120055692 A 31-05-2012	
		MA 33569 B1 01-09-2012	
		NZ 598213 A 30-05-2014	
		RU 2012109554 A 20-09-2013	
		SG 178338 A1 29-03-2012	
		TW 201121959 A 01-07-2011	
		US 2012141606 A1 07-06-2012	
		WO 2011018487 A1 17-02-2011	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/069370

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2460519	A1	06-06-2012	AR 084730 A1 05-06-2013
		AU 2011334880 A1 11-07-2013	
		CA 2819442 A1 07-06-2012	
		CN 103313709 A 18-09-2013	
		CO 6781549 A2 31-10-2013	
		EP 2460519 A1 06-06-2012	
		EP 2646025 A1 09-10-2013	
		JP 2014501732 A 23-01-2014	
		KR 20130135881 A 11-12-2013	
		MA 34878 B1 01-02-2014	
		SG 190745 A1 31-07-2013	
		US 2013324535 A1 05-12-2013	
		WO 2012072782 A1 07-06-2012	
EP 2353598	A1	10-08-2011	AR 080134 A1 14-03-2012
		AU 2011212389 A1 26-07-2012	
		CA 2788029 A1 11-08-2011	
		CN 102781445 A 14-11-2012	
		CO 6602137 A2 18-01-2013	
		EP 2353598 A1 10-08-2011	
		EP 2531191 A1 12-12-2012	
		JP 2013518858 A 23-05-2013	
		KR 20130033351 A 03-04-2013	
		MA 34045 B1 05-03-2013	
		NZ 601131 A 27-06-2014	
		RU 2012137501 A 10-03-2014	
		SG 182627 A1 30-08-2012	
		TW 201202227 A 16-01-2012	
		US 2012302568 A1 29-11-2012	
		WO 2011095584 A1 11-08-2011	

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2014/069370

Daniel ZAMANILLO CASTANEDO

Avenida Mare de Dèu de Montserrat, 252, 5º- 1ª E-08041

Barcelona

España

Nacionalidad: Español

Enrique PORTILLO SALIDO

Santa Ana, 27, 4º 1ª E-08002

Barcelona

España

Nacionalidad: Español

Enrique José COBOS DEL MORAL

Conde Cifuentes, 24, 5ºB E-18005

Granada

España

Nacionalidad: Español



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2016/000018

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 (ES)

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: patents@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/EP2014/069370

Fecha

Septiembre 11, 2014

Publicación Internacional No. WO2015/036470

Fecha

Marzo 19, 2015

6

Título (54) COMBINACIONES DE LIGANDO DE RECEPTORES SIGMA Y AINE.

Clasificación Internacional (51) A61K 31/415, A61K 31/167, A61K 31/196, A61K 31/4152, A61K 45/06, A61K 31/4523, A61K 31/4725, A61K 31/496, A61K 31/5377, A61P 29/00.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Septiembre 12, 2013

(31) Número de Solicitud

13382353.4

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.

☐

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

COMBINACIONES DE LIGANDO DE RECEPTORES SIGMA Y AINE**DESCRIPCIÓN****CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a una combinación de
5 principios activos, particularmente para la profilaxis y/o el
tratamiento del dolor.

ANTECEDENTES

El tratamiento de estados de dolor es de gran importancia
10 en la medicina. Actualmente hay una necesidad en todo el mundo
de una terapia contra el dolor adicional. La necesidad
apremiante de un tratamiento específico de estados de dolor se
documenta en el gran número de trabajos científicos que han
aparecido recientemente en el campo de la analgesia aplicada.

15 El dolor se define por la Asociación Internacional para el
Estudio del Dolor (IASP, *International Association for the Study
of Pain*) como "una experiencia emocional y sensorial
desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o
descrita en cuanto a tal daño" (IASP, *Classification of chronic
20 pain*, 2ª Edición, IASP Press (2002), 210). Aunque es un proceso
complejo influenciado por factores tanto fisiológicos como
psicológicos y es siempre subjetivo, pueden clasificarse sus
causas o síndromes. El dolor puede clasificarse basándose en
criterios temporales, etiológicos o fisiológicos. Cuando el
25 dolor se clasifica en función del tiempo, puede ser agudo o
crónico. Las clasificaciones etiológicas del dolor son maligno o
no maligno. Una tercera clasificación es fisiológica, que
incluye dolor nociceptivo (resulta de la detección mediante
transductores especializados en tejidos asociados a fibras A-
30 delta y C), que pueden dividirse en tipos de dolor somático y
visceral, y dolor neuropático (resulta de irritación o daño al
sistema nervioso), que puede dividirse en dolor neuropático
periférico y central. El dolor es una reacción fisiológica
normal del sistema somatosensorial a una estimulación nociva que
35 alerta al individuo de daño tisular real o potencial. Sirve como
función protectora para informar de una lesión o enfermedad, y

habitualmente remite cuando la curación es completa o se cura el estado. Sin embargo, el dolor puede resultar de un estado patológico caracterizado por uno o más de los siguiente: dolor en ausencia de un estímulo nocivo (dolor espontáneo), aumento de la duración de la respuesta a una estimulación breve (dolor continuo o hiperpatía), umbral de dolor reducido (alodinia), aumento de la sensibilidad a estimulación por encima del umbral (hiperalgesia), propagación de dolor e hiperalgesia a tejido no lesionado (dolor referido e hiperalgesia secundaria) y sensaciones anómalas (por ejemplo, disestesia, parestesia).

Se usan fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para ayudar en el tratamiento de diversos síndromes de dolor crónico (Herndon *et al.*, 2008). Como grupo, estos medicamentos son los medicamentos usados más ampliamente en el mundo (Dugowson *et al.*, 2006). El alivio del dolor y la disminución de la inflamación producida por los AINE resultan de la supresión de la función de COX de la prostaglandina H sintasa y la consecuente formación de prostaglandina E₂ (PGE(2)) y prostaglandina I₂ (prostaciclina). Tanto la ciclooxigenasa-1 como la 2 se expresan en la médula espinal, y el producto de COX espinal PGE(2) contribuye a la generación de sensibilización central tras inflamación periférica. Además, la inhibición de COX espinal también se considera un mecanismo importante de tratamiento del dolor antihiperalgésico (Telleria-Díaz *et al.*, 2010).

Las indicaciones clínicas de los AINE incluyen una variedad de estados reumatológicos, tales como espondilitis anquilosante y artritis reumatoide. La osteoartritis implica al menos inflamación intermitente y también puede responder a los AINE. Lo más importante, la inflamación local se produce de manera rutinaria en respuesta a lesión aguda de prácticamente cualquier estructura en el organismo. Por tanto, los AINE son una elección lógica para el tratamiento del dolor agudo tras una lesión. Los AINE se usan ampliamente en el tratamiento de lesiones musculoesqueléticas agudas, y hay evidencia de que su capacidad para proporcionar alivio sintomático de estados tales como dolor

lumbar agudo. Los AINE también se usan comúnmente en dolor musculoesquelético crónico, aunque el fundamento para su uso en esta práctica es menos claro debido a que no se conoce el grado en el que la inflamación desempeña un papel en el dolor musculoesquelético crónico. La bibliografía sobre la eficacia de los AINE en el dolor musculoesquelético crónico está mezclada (Dugowson *et al.*, 2006; Herndon *et al.*, 2008). Sin embargo, la utilidad terapéutica de los AINE está limitada por efectos adversos no deseados que incluyen toxicidad cardiovascular y gastrointestinal, por ejemplo produciendo úlceras (Dugowson *et al.*, 2006; Herndon *et al.*, 2008).

El acetaminofeno, también conocido como paracetamol, también puede considerarse como un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con acciones antipiréticas y analgésicas potentes pero con actividad antiinflamatoria muy débil. Existe un debate sobre su sitio principal de acción, que puede ser la inhibición de síntesis de prostaglandina (PG) (COX-1, COX-2 o COX-3 putativa) o a través de un metabolito activo que influye en los receptores de cannabinoides (Botting-RM, 2000).

Además, el mecanismo de acción de metamizol (dipirona) no está totalmente claro. A diferencia de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ácidos, el metamizol produce efectos analgésicos asociados con una acción antiinflamatoria menos potente en diferentes modelos animales. Por tanto, se ha propuesto que el efecto antinociceptivo de la dipirona está mediado al menos en parte por mecanismos centrales (Hinz *et al.*, 2007).

Se han identificado dos subtipos de receptores sigma (receptores sigma-1 y sigma-2) (Cobos *et al.*, 2008). Confundido con receptores opioides durante muchos años debido a la reactividad cruzada de algunos ligandos, el receptor sigma-1 es una proteína de masa molecular de 24 kDa de 223 aminoácidos anclada al retículo endoplasmático y a las membranas plasmáticas (Cobos *et al.*, 2008; Maurice y Su, 2009). El receptor sigma-1 es una chaperona molecular regulada por ligando única que se activa en estados patológicos o de estrés e interacciona con varios

receptores de neurotransmisores y canales iónicos para modular su función. Los efectos notificados preclínicamente con ligandos de receptores sigma-1 son compatibles con un papel del receptor sigma-1 en la sensibilización central e hipersensibilidad al dolor y sugieren un uso terapéutico potencial de los antagonistas de receptores sigma-1 para el tratamiento del dolor neuropático como monoterapia (Romero *et al.*, 2012).

Los derivados de pirazol de fórmula general (I) según la presente invención se describen en el documento WO 2006/021462 como compuestos que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma (σ) útil, entre otros, en la profilaxis y/o el tratamiento del dolor.

Composiciones farmacéuticas (documento WO 2011/064296 A1), sales (documento WO 2011/064315 A1), polimorfos y solvatos (documento WO 2011/095579 A1), y otras formas sólidas (documento WO 2012/019984 A1) de dichos ligandos sigma de fórmula (I) también se han dado a conocer así como combinaciones con otros principios activos tales como con opioides u opiáceos (documentos WO 2009/130310 A1, WO 2012/016980 A2, WO 2012/072782 A1) o con fármacos quimioterápicos (documentos WO 2011/018487 A1, WO 2011/144721 A1).

Tal como se mencionó anteriormente, la utilidad terapéutica de los AINE está limitada por efectos adversos no deseados que incluyen toxicidad cardiovascular y gastrointestinal (Dugowson *et al.*, 2006; Herndon *et al.*, 2008). Por tanto, se desean estrategias destinadas a reducir las dosis necesarias para analgesia con AINE, con el fin de mejorar su ventana terapéutica y extender su uso en la práctica clínica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Es un objeto de la presente invención proporcionar un medicamento adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, que preferiblemente no muestre los efectos secundarios no deseados de los AINE cuando se use para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, o al menos con menos frecuencia y/o de manera menos pronunciada.

Los inventores de la presente invención han encontrado y demostrado que la administración de algunos ligandos de receptores sigma específicos junto con AINE sorprendentemente potencia de manera sinérgica la analgesia.

5 En particular, los inventores de la presente invención han encontrado y demostrado que la administración de algunos ligandos de receptores sigma específicos junto con AINE potencia sinérgicamente el efecto analgésico de estos últimos, indicando que la combinación de un ligando sigma y un AINE reduce las
10 dosis de este último necesarias para obtener una analgesia eficaz.

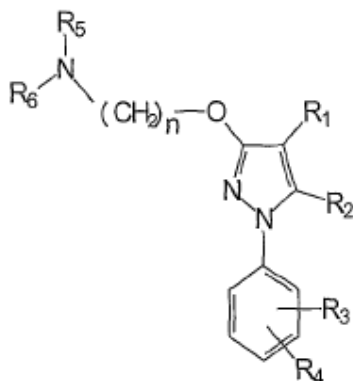
Además, los inventores de la presente invención han encontrado y demostrado que la administración de algunos ligandos de receptores sigma específicos junto con AINE potencia
15 sinérgicamente el efecto analgésico de los ligandos sigma.

En particular, los ligandos sigma según la presente invención son ligandos de receptores sigma-1.

Más particularmente, los ligandos sigma según la presente invención son ligandos de receptores de antagonistas de sigma-1
20 selectivos. Preferiblemente, los ligandos sigma según la presente invención son ligandos de receptores de antagonistas de sigma-1 selectivos de la fórmula (I) definida a continuación o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a una combinación sinérgica que comprende al menos un AINE y al menos un ligando sigma.

En una realización preferida, el al menos un ligando sigma tiene una fórmula general (I), o una sal, isómero, profármaco o
30 solvato farmacéuticamente aceptable del mismo



(I)

en la que,

R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo
 5 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, -
 10 COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈
 , -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo
 sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no
 sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo
 15 sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no
 sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o
 no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -
 COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-
 R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno;

20 R₃ y R₄ se seleccionan independientemente 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
 25 aromático, sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo
 sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈,
 -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y
 halógeno, o junto con el fenilo forman un sistema de anillo

condensado opcionalmente sustituido;

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente 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, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y
 10 halógeno;
 o forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido;

n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8;
 15 t es 0, 1 ó 2;

R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido y halógeno.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un ligando sigma tal como se definió anteriormente para su uso en la potenciación sinérgica del efecto analgésico de un AINE
 25 cuando dicho AINE se usa en la profilaxis y/o el tratamiento del dolor.

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un ligando sigma tal como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento para la potenciación sinérgica del
 30 efecto analgésico de un AINE cuando dicho AINE se usa en la profilaxis y/o el tratamiento del dolor.

Otro aspecto de esta invención se refiere a la combinación que comprende al menos un ligando sigma tal como se definió anteriormente y al menos un AINE para su uso en la profilaxis
 35 y/o el tratamiento del dolor.

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de la

combinación que comprende al menos un ligando sigma tal como se definió anteriormente y al menos un AINE para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor.

Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento y/o profilaxis de un paciente que padece dolor, o que tiene probabilidad de padecer dolor, comprendiendo el método administrar al paciente que necesita tal tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende al menos un ligando sigma tal como se definió anteriormente y al menos un AINE.

La combinación farmacéutica de la invención puede formularse para su administración simultánea, separada o secuencial.

En una realización preferida de la presente invención, el dolor se refiere específicamente a "dolor posoperatorio".

Estos aspectos y realizaciones preferidas de los mismos también se definen adicionalmente a continuación en el presente documento en la descripción detallada, así como en las reivindicaciones.

20

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Potenciación de la analgesia de diclofenaco (0,625 mg/kg) mediante BD1063 (10, 20, 40 y 80 mg/kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10, *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, BD1063 + diclofenaco frente a diclofenaco.

Figura 2: Potenciación de la analgesia de celecoxib (0,625 mg/kg) mediante BD1063 (10, 20, 40 y 80 mg/kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10, *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, BD1063 + celecoxib frente a celecoxib.

Figura 3: Potenciación de la analgesia de paracetamol (20 mg/kg) mediante BD1063 (10, 20, 40 y 80 mg/kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10, *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, BD1063 + paracetamol frente a paracetamol.

Figura 4: Potenciación de la analgesia de metamizol (0,156 mg/kg) mediante BD1063 (10, 20, 40 y 80 mg/kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10, *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, BD1063 + metamizol
5 frente a metamizol

Figura 5: Potenciación de la analgesia de diclofenaco (0,625 mg/kg) mediante el compuesto 63 (10, 20, 40 y 80 mg/kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10, *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, compuesto 63 +
10 diclofenaco frente a diclofenaco.

Figura 6: Potenciación de la analgesia de paracetamol (20 mg/kg) mediante el compuesto 63 (5, 10, 20, 40 y 80 mg/kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10, *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, compuesto 63 +
15 paracetamol frente a paracetamol.

Figura 7: Potenciación de la analgesia de metamizol (0,156 mg/kg) mediante el compuesto 63 (5, 10, 20, 40 y 80 mg/kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10, *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, compuesto 63
20 + metamizol frente a metamizol.

Figura 8: Potenciación de la analgesia de celecoxib (0,625 mg/kg) mediante el compuesto 63 (10, 20, 40 y 80 mg/kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10, *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, compuesto 63 +
25 celecoxib frente a celecoxib.

Figura 9: Potenciación de la analgesia de ibuprofeno (0,625 mg/kg) mediante el compuesto 63 (10, 20, 40 y 80 mg/Kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10. *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, compuesto 63 +
30 ibuprofeno frente a ibuprofeno.

Figura 10: Potenciación de la analgesia de naproxeno (0,312 mg/kg) mediante el compuesto 63 (5, 10, 20 y 40 mg/Kg) en la alodinia mecánica del modelo de dolor posoperatorio en ratas. n=10. *: $p < 0,05$; ns: $p > 0,05$ Dunnett, compuesto 63 + naproxeno
35 frente a naproxeno.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La eficacia de los componentes activos puede a veces ser mejorada mediante la adición de otros ingredientes (activos). Más raramente, la eficacia observada de una combinación de 5 ingredientes puede ser significativamente mayor que lo que se esperaría de las cantidades de los ingredientes individuales usados, indicando la potenciación de la actividad de los componentes de la combinación.

Los inventores han encontrado que los ligandos de receptor 10 sigma son capaces de potenciar sinérgicamente el efecto analgésico de los AINEs.

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

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada 15 lineal o ramificada que no contiene insaturación, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los grupos alquilo típicos tienen desde 1 hasta aproximadamente 12, de 1 a aproximadamente 8, o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t- 20 butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes tales como arilo, halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, heterociclilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Si está sustituido con arilo, corresponde a un 25 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 contiene al menos dos 30 átomos de carbono y al menos una insaturación, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alquenilo típicos tienen desde 2 hasta aproximadamente 12, de 2 a aproximadamente 8 o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En una realización particular, el grupo alquenilo es 35 vinilo, 1-metil-etenido, 1-propenido, 2-propenido o butenido.

"Alquinilo" se refiere a un radical de cadena

hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alquinilo típicos tienen desde 2 hasta 5 aproximadamente 12, de 2 a aproximadamente 8 o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En una realización particular, el grupo alquinilo es etinilo, propinilo (por ejemplo 1-propinilo, 2-propinilo) o butinilo (por ejemplo 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo).

10 “Cicloalquilo” se refiere a un hidrocarburo alicíclico. Los radicales cicloalquilo típicos contienen desde 1 hasta 3 anillos separados y/o condensados y desde 3 hasta aproximadamente 18 átomos de carbono, preferiblemente desde 3 hasta 10 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclohexilo o adamantilo. En 15 una realización particular, el radical cicloalquilo contiene desde 3 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono.

 “Arilo” se refiere a radicales de único anillo o múltiples anillos, incluyendo radicales de múltiples anillos que contienen grupos de arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo 20 típicos contienen desde 1 hasta 3 anillos separados o condensados y desde 6 hasta aproximadamente 18 átomos de anillo de carbono, tales como radical fenilo, naftilo (por ejemplo 2-naftilo), indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes 25 tales como hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxicarbonilo, etc.

 “Heterociclilo” se refiere a un radical de anillo, normalmente de 3 a 18 miembros, estable que consiste en átomos 30 de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 15 miembros con uno o más heteroátomos, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5 ó 6 35 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 radical heterociclico pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclico puede estar parcial o totalmente saturado o ser aromático. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azepinas, bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, cumarina, morfolina; pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc.

"Alcoxilo" se refiere a un radical de fórmula $-OR_a$ en la que R_a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) uniones oxígeno y normalmente desde 1 hasta aproximadamente 12, de 1 a aproximadamente 8 o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.

"Ariloxilo" se refiere a un radical de fórmula $-O$ -arilo, en la que arilo es tal como se definió anteriormente. Algunos ejemplos de compuestos de ariloxilo son $-O$ -fenilo (es decir fenoxilo), $-O$ -p-tolilo, $-O$ -m-tolilo, $-O$ -o-tolilo u $-O$ -naftilo.

"Amino" se refiere a un radical de fórmula $-NH_2$, $-NHR_a$ o $-NR_aR_b$, opcionalmente cuaternizado. En una realización de la invención cada uno de R_a y R_b se selecciona independientemente de hidrógeno y un radical alquilo tal como se definió anteriormente. Por tanto, ejemplos de grupos amino son, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, propilamino, etc.

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

"Sistemas de anillos condensados" se refiere a un sistema de anillos policíclico que contiene anillos condensados. Normalmente, los sistemas de anillos condensados contienen 2 ó 3 anillos y/o hasta 18 átomos de anillo. Tal como se definió anteriormente, radicales cicloalquilo, radicales arilo y radicales heterociclico pueden formar sistemas de anillos

condensados. Por tanto, los sistemas de anillos condensados pueden ser aromáticos, parcialmente aromáticos o no aromáticos y pueden contener heteroátomos. Un sistema de anillo espiro no es un sistema de anillos policíclico condensado según esta
5 definición, sino que los sistemas de anillos policíclicos condensados de la invención pueden tener por sí mismos anillos espiro unidos a los mismos a través de un átomo de anillo individual del sistema. Ejemplos de sistemas de anillos condensados son, pero no se limitan a, adamantilo, naftilo (por
10 ejemplo 2-naftilo), indenilo, fenantrilo, antracilo, pirenilo, bencimidazol, benzotiazol, etc.

A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, todos los grupos pueden estar opcionalmente sustituidos, si es aplicable. Las referencias en el presente
15 documento a los grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede estar sustituido en una o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo ; ciano;
20 hidroxilo; nitro; azido; acilo, tal como alcanóilo, por ejemplo un grupo alcanóilo C₁₋₆, 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
25 alquenilo y alquinilo incluyendo grupos que tienen una o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) uniones insaturadas y desde 2 hasta aproximadamente 12 carbonos o desde 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxilo que tienen una o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) uniones oxígeno y desde 1 hasta
30 aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxilo tal como fenoxilo; grupos alquiltio incluyendo los restos que tienen una o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) uniones tioéter y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono;
35 grupos alquilsulfinilo incluyendo los restos que tienen una o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) uniones sulfinilo y desde 1 hasta

aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo incluyendo los restos que tienen una o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) uniones 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 (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) átomos de N y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

El término "sal" debe entenderse como cualquier forma de un compuesto 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 definición también incluye sales de amonio cuaternario y complejos de la molécula con otras moléculas e iones, particularmente complejos formados mediante interacciones iónicas. La definición incluye en particular sales fisiológicamente aceptables; este término debe entenderse como equivalente a "sales farmacológicamente aceptables" o "sales farmacéuticamente aceptables".

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

preferiblemente inorgánico, particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren particularmente las sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, así como las formadas con cationes amonio (NH_4^+). Sales preferidas son las formadas con (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio. Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos y, en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención, normalmente protonado, por ejemplo en el 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 como que significa cualquier forma de un compuesto según la invención en la que dicho compuesto se une mediante un enlace no covalente a otra molécula (normalmente, un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, como por ejemplo metanolato. Un solvato preferido es el hidrato.

Cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto al que se hace referencia en el presente documento también está dentro del alcance de la invención. El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca los derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento tal como compuestos de fórmula (I) que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas

biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureídas biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Preferiblemente, los profármacos de compuestos con grupos
5 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. Los profármacos pueden prepararse normalmente usando métodos ampliamente conocidos,
10 tales como los descritos por Burger "Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6^a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y "Design and Applications of Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers).

Cualquier compuesto al que se haga referencia en el
15 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 existir en diferentes formas enantioméricas o diastereoméricas. Por tanto,
20 cualquier compuesto dado al que se haga 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 un estereoisomerismo o isomerismo geométrico con
25 respecto al doble enlace, por tanto en algunos casos la molécula podría existir como isómero (E) o isómero (Z) (isómeros trans y cis). Si la molécula contiene varios dobles enlaces, cada doble enlace tendrá su propio estereoisomerismo, que podría ser el mismo que, o diferente de, el estereoisomerismo de los demás
30 dobles enlaces de la molécula. Además, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden existir como atropisómeros. Se considera que todos los estereoisómeros incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos y atropisómeros de los compuestos a los que se hace referencia
35 en el presente documento, y mezclas de los mismos, están dentro del alcance de la presente invención.

Además, cualquier compuesto al que se haga 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 existe en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica en otra. Los pares tautoméricos comunes son enamina-imina, amida-ácido imídico, ceto-enol, lactama-lactima, etc.

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

Los compuestos de la invención o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable pretende decirse, entre otros, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacológica son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, lo más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida es superior al 95% del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármaco.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" incluyen la erradicación, la eliminación, la reversión, el alivio, la modificación o el control de dolor tras su aparición.

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

para evitar, minimizar o dificultar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o estado antes de su aparición, en este caso dolor.

Por tanto, por "tratar" o "tratamiento" y/o "prevenir" o "prevención", en conjunto, quiere decirse al menos una supresión o una mejora de los síntomas asociados con el estado por el que está afectado 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 dolor. Como tal, el método de la presente invención también incluye situaciones en las que el estado se inhibe completamente, por ejemplo, se evita que se produzca, o se detiene, por ejemplo, se termina, de modo que el sujeto ya no experimenta el estado. Como tal, el presente método incluye tanto prevenir como tratar el dolor, particularmente, dolor neuropático periférico, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, neuralgia, neuritis o neuropatía. En una realización preferida de la presente invención, dolor se refiere específicamente a "dolor posoperatorio".

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "potenciar el efecto analgésico de un AINE" se refiere al aumento en la eficacia del efecto analgésico de dicho AINE producido por ligandos sigma. En una realización de la invención, dicho efecto de potenciación induce un aumento en el efecto analgésico del AINE en un factor de 1,2, 1,5, 2, 3, 4 o más en comparación con el AINE cuando se administra de manera aislada. La medición puede realizarse siguiendo cualquier método conocido en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "potenciar el efecto analgésico de un ligando sigma" se refiere al aumento en la eficacia del efecto analgésico de dicho ligando sigma producido por un AINE. En una realización de la invención, dicho efecto de potenciación induce un aumento en el efecto analgésico del ligando sigma en un factor de 1,2, 1,5, 2, 3, 4 o más en comparación con el ligando sigma cuando se administra de manera aislada. La medición puede realizarse siguiendo cualquier

método conocido en la técnica.

Tal como se mencionó anteriormente, tales como los ligandos sigma de fórmula general (I), potencian de manera sorprendente el efecto analgésico de los AINE, reduciendo así las dosis
5 necesarias para obtener una analgesia eficaz de estos últimos.

"Sinergia" se puede definir como la interacción de múltiples elementos en un sistema para producir un efecto diferente de o mayor que la suma de sus efectos individuales. Así, las combinaciones de la presente invención son sinérgicas.

10 "El/los receptor(es) sigma" tal como se usa en esta solicitud se conoce(n) ampliamente y se define(n) usando la siguiente cita: "este sitio de unión representa una proteína típica diferente de las familias de receptores opioides, de NMDA, dopaminérgicos y otras familias de receptores hormonales o
15 de neurotransmisores conocidas" (Ronsisvalle, G. et al., 2001). Los datos farmacológicos basados en estudios de unión a ligando, distribución anatómica y características bioquímicas distinguen al menos dos subtipos de receptores σ (Quiron R. et al., 1992; Leitner M.L., 1994; Hellewell, S.B. y Bowen, W.D., 1990;
20 Ronsisvalle, G. et al., 2001). Las secuencias de proteínas de los receptores sigma (sigma 1 (σ_1) y sigma 2 (σ_2)) se conocen en la técnica (por ejemplo Prasad, P.D. et al., 1998). Éstos muestran una afinidad muy alta a diversos analgésicos (por ejemplo pentazocina).

25 Tal como se usan en el presente documento, los términos "ligando sigma" o "ligando de receptores sigma" se refieren a cualquier "compuesto que se une al receptor sigma". Los compuestos que se unen al receptor sigma se conocen ampliamente en la técnica. "Compuesto(s) que se une(n) al receptor sigma" o
30 "ligando sigma" tal como se usan en esta solicitud se define(n) preferiblemente como un compuesto que tiene un valor de CI_{50} de ≤ 5000 nM, más preferiblemente ≤ 1000 nM, más preferiblemente ≤ 500 nM con respecto al receptor sigma. Más preferiblemente, el valor de CI_{50} es ≤ 250 nM. Más preferiblemente, el valor de CI_{50}
35 es ≤ 100 nM. Lo más preferiblemente, el valor de CI_{50} es ≤ 50 nM. La mitad de la concentración inhibitoria 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
5 "compuesto/s que se une(n) al receptor sigma", tal como se usa en la presente solicitud se define preferiblemente como que tiene al menos $\geq 50\%$ de desplazamiento usando radioligando 10 nM específico para el receptor sigma (por ejemplo preferiblemente $[^3H]$ -(+) pentazocina) por lo cual el receptor sigma puede ser
10 cualquier subtipo del receptor sigma. Preferiblemente, dichos compuestos se unen al subtipo del receptor sigma-1.

Además, dichos compuestos que se unen al receptor sigma tal como se define en el presente documento, pueden ser antagonistas, agonistas inversos, agonistas, antagonistas
15 parciales y/o agonistas parciales. El ligando sigma según la presente invención es preferiblemente un antagonista de receptores sigma en forma de un antagonista (neutro), un agonista inverso o un antagonista parcial.

En una realización preferida de la invención, el ligando de
20 receptores sigma es un antagonista de sigma-1 selectivo, preferiblemente en forma de un antagonista (neutro), un agonista inverso o un antagonista parcial, más preferiblemente un antagonista (neutro) de sigma-1 selectivo.

Un "agonista" se define como un compuesto que se une a un
25 receptor y tiene un efecto intrínseco, y por tanto, aumenta la actividad basal de un receptor cuando se pone en contacto con el receptor.

Un "antagonista" se define como un compuesto que compite con un agonista o agonista inverso para unirse a un receptor,
30 bloqueando de ese modo la acción de un agonista o agonista inverso sobre el receptor. Sin embargo, un antagonista (también conocido como antagonista "neutro") no tiene efecto sobre la actividad del receptor constitutivo. Los antagonistas median sus efectos mediante la unión al sitio activo o a sitios alostéricos
35 en receptores, o pueden interaccionar a sitios de unión únicos normalmente no implicados en la regulación biológica de la

actividad del receptor. La actividad del 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 antagonista-receptor.

5 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 parcialmente de ese modo la acción de un agonista o
10 agonista inverso sobre el receptor.

Un “agonista inverso” se define como un compuesto que produce un efecto opuesto al del agonista ocupando el mismo receptor y, por tanto, disminuye la actividad basal de un receptor (es decir, señalización mediada por el receptor). Tales
15 compuestos también se conocen como antagonistas negativos. Un agonista inverso es un ligando para un receptor que provoca el receptor para adoptar un estado inactivo con respecto a un estado basal que se produce en ausencia de cualquier ligando. Por tanto, aunque un antagonista puede inhibir la actividad de
20 un agonista, un agonista inverso es un ligando que puede alterar la conformación del receptor en ausencia de un agonista.

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

Tabla 1

Maleato de acetofenacina	Decanoato de flufenazina diHCl
Alverina	Enantato de flufenazina diHCl
Aminobenzotropina	Flufenazina HCl
Amorolfina HCl	Flufenazina N-Mostaza diHCl
AN2/AVex-73; AE-37; ANAVEX 2-73; N-(2,2-	Fluspidina

difeniltetrahidrofuran-3-ilmetil)-N,N-dimetilamina	
Anileridina	Fentanilo
BD-1063	GBR-12935 diHCl
BD-1008	HEAT HCl
BD-1047	I-693,403
Fosfato de benproperina	Tartrato de ifenprodilo
Mesilato de benztropina	Igmesina
Bromhexina HCl	LR132
Bromperidol	Lobelina HCl
Citrato de carbetapentano	Lomericina diHCl
Cinarizina	Loperamida
Cis(Z)-flupentixol diHCl	Mebeverina
Clobenztropina	Naftifina
Clorgilina HCl	NE-100
Clorhidrato de cutamesina	Opipramol
Ciclobenzaprina HCl	Oxibutinina
Diciclomina HCl	Pirlindol
Dimemorfanol	Perfenazina
Dextrometorfano	Sertralina
Ditolilguanidina	Sufentanilo
Duloxetina	Terbinafina HCl
Dibenzheptoprina	Trifluoperazina HCl
Donepecilo	Trifluoperidol HCl
Eliprodilo	Hemi-L-tartrato de trimeprazina
Fluvoxamina	Vanoxerina
Flunarizina diHCl	Xilazina

Preferiblemente, la tabla anterior también incluye haloperidol, metabolito de haloperidol I (4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina) y metabolito de haloperidol II (4-(4-clorofenil)- α -(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinbutanol) también denominado haloperidol reducido. Estudios realizados en

5 membranas de cerebro de roedores y células de neuroblastoma

humanas mostraron que los metabolitos I y II de haloperidol se unen a receptores σ_1 con menos afinidad que el haloperidol, pero muestran una afinidad mucho menor (metabolito II) o no muestran afinidad (metabolito I) por los receptores D2. El haloperidol
5 reducido o metabolito II, un metabolito activo del haloperidol que se produce en seres humanos, muestra una alta afinidad (en el rango nanomolar bajo) por receptores sigma-1, y produce un bloqueo irreversible de receptores sigma-1 tanto en células humanas como animales experimentales.

10 En una realización preferida, el ligando de receptor 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 general (I) se selecciona de H, $-\text{COR}_8$ y alquilo
15 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 sustituido o no sustituido,
20 más preferiblemente metilo.

En una realización particular de la invención, R_3 y R_4 en los compuestos de fórmula (I) se sitúan en las posiciones meta y para del grupo fenilo y, preferiblemente, se seleccionan independientemente de halógeno y alquilo sustituido o no
25 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 anillo condensado opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, dicho sistema de
30 anillo condensado se selecciona de un grupo arilo condensado sustituido o no sustituido y un grupo heterociclilo condensado aromático o parcialmente aromático sustituido o no sustituido. Dicho sistema de anillo condensado contiene preferiblemente dos anillos y/o desde 9 hasta aproximadamente 18 átomos de anillo,
35 más preferiblemente 9 ó 10 átomos de anillo. Incluso más preferiblemente, el sistema de anillo condensado es naftilo,

especialmente un sistema de anillo de 2-naftilo, sustituido o no sustituido.

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

En otra realización, se prefiere en los compuestos de fórmula (I) que R₅ y R₆ sean, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₆, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos formen un grupo heterociclico sustituido o no sustituido, en particular un grupo elegido de entre el grupo morfolinilo, piperidinilo y pirrolidinilo. Más preferiblemente, R₅ y R₆ forman juntos un grupo morfolin-4-ilo.

En realizaciones preferidas adicionales, se combinan las preferencias descritas anteriormente para los diferentes sustituyentes. La presente invención también se refiere a tales combinaciones de sustituciones preferidas en la fórmula (I) anterior.

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

- [1] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [2] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
- [3] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [4] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- [5] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [6] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
- [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina,
- [8] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-4-metilpiperazina,
- [9] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-

- iloxi]etil)piperazin-carboxilato de etilo,
- [10] 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,
- 5 [12] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [13] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- 10 [14] 1-[2-(1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidina,
- [15] 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
- [16] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- 15 [17] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [18] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- 20 [19] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [20] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
- [21] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- 25 [22] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,
- [23] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol,
- 30 [24] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,
- [25] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metilpiperazina,
- [26] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1H-imidazol,
- 35 [27] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-

- dietilbutan-1-amina,
- [28] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-fenilpiperidina,
- [29] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona,
- 5 [30] 2-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- [31] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- 10 [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,
- [34] 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- 15 [35] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [36] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- 20 [37] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [38] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
- [39] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- 25 [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,
- 30 [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,
- 35 [46] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]-

- N,N-dietiletanamina,
- [47] 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [48] 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- 5 [49] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [50] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,
- 10 [51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-2,6-dimetilmorfolina,
- [52] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,
- [53] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-
- 15 pirazol,
- [55] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina,
- [56] N-bencil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-metilbutan-1-amina,
- 20 [57] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-(2-metoxietil)-N-metilbutan-1-amina,
- [58] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}tiomorfolina,
- [59] 1-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1H-
- 25 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,
- 30 [62] 1-{1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(dietilamino)etoxi]-5-metil-1H-pirazol-4-il}etanona,
- [63] 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [64] N,N-dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-
- 35 iloxi]etanamina,
- [65] 1-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-

iloxi]etil}piperidina y
 [66] 5-metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-
 pirazol,
 o sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente
 5 aceptables.

En una variante preferida de la invención, el ligando sigma de fórmula general (I) es 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula general I usado es
 10 clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina.

Estos compuestos particulares se designan en los ejemplos de la presente invención como compuesto 63 y compuesto 63 HCl.

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

En otras realizaciones, la combinación de la invención comprende BD1063 como ligando sigma.

Los AINE son agentes antiinflamatorios de los que se cree
 20 que actúan interrumpiendo la cascada del ácido araquidónico. Algunos de ellos son antipiréticos (fármacos que reducen la fiebre) además de tener acciones analgésicas y antiinflamatorias. Tal como se comentó anteriormente, los AINE bloquean la enzima ciclooxigenasa que cataliza la conversión de
 25 ácido araquidónico en las prostaglandinas PGG₂ y PGH₂. Puesto que estos dos endoperóxidos cíclicos son los precursores de todas las demás prostaglandinas, las implicaciones de la inhibición de ciclooxigenasa son significativas. Se sabe que la prostaglandina E₁ es un pirógeno potente (agente que provoca fiebre) y PGE₂
 30 provoca dolor, edema, eritema (enrojecimiento de la piel) y fiebre. Los endoperóxidos de prostaglandina (PGG₂ y PGH₂) también pueden producir dolor, y por tanto la inhibición de su síntesis puede ser la responsable de la acción de los agentes antiinflamatorios no esteroideos (Medicinal Chemistry-A
 35 Molecular and Biochemical Approach; tercera edición; Thomas Nogrady; Donald F. Weaver; Oxford University Press 2005).

Los AINE pueden clasificarse tal como sigue (esta lista proporciona ejemplos no limitativos para cada categoría):

1. AINE: inhibidores de ciclooxigenasa no selectivos
 - a. Ácidos arilalantránílicos (ácido mefenámico,
5 meclofenamato)
 - b. Ácidos arilbutíricos (nabumetona)
 - c. Ácidos arilpropiónicos (ibuprofeno, dexibuprofeno,
ketoprofeno, fenoprofeno, naproxeno, ketorolaco, dexketoprofeno,
flurbiprofeno, oxaprozina, loxoprofeno)
 - 10 d. Derivados de indeno (sulindaco)
 - e. Derivados de indol (indometacina)
 - f. Derivados de ácido naftilacético (nabumetona)
 - g. Oxicams (piroxicam, meloxicam, tenoxicam)
 - h. Derivados de ácido fenilacético (diclofenaco)
 - 15 i. Derivados de ácido fenilalcanoico (flurbiprofeno)
 - j. Derivados de pirazolona (fenilbutazona, azapropazona,
metamizol)
 - k. Derivados de ácido pirrolalcanoico (tolmetina)
 - l. Derivados de salicilato (aspirina, diflunisal,
20 salsalato)
 2. AINE: inhibidores de COX-2 selectivos
 - a. Coxibs (celecoxib, rofecoxib)
 3. AINE: Paracetamol o acetaminofeno
- Otra posible clasificación es tal como sigue (esta lista
25 proporciona ejemplos no limitativos para cada categoría):
- Pirazolidinas: ampirona, azapropazona, clofezona,
kebuzona, metamizol, mofebutazona, nifenazona,
oxifenbutazona, fenazona, fenilbutazona,
sulfinpirazona, suxibuzona, feprazona.
 - 30 • Salicilatos: aspirina (ácido acetilsalicílico),
aloxiprina, benorilato, carbasalato cálcico,
diflunisal, dipirocetilo, etenzamida, guacetisal,
salicilato de magnesio, salicilato de metilo,
salsalato, salicina, salicilamida, salicilato de
35 sodio.

- Derivados de ácido acético y sustancias relacionadas:
aceclofenaco, acetmetacina, alclofenaco, amfenaco,
bendazaco, bromfenaco, bumadizona, bufexamaco,
diclofenaco, difenpiramida, etodolaco, felbinaco,
5 fentiazaco, indometacina, farnesilo, ketorolaco,
lonazolaco, oxametacina, proglumetacina, sulindaco,
tolmetina, zomepiraco.
- Oxicams: ampiroxicam, droxicam, lornoxicam,
meloxicam, piroxicam, tenoxicam.
- 10 • Derivados de ácido propiónico (profenos):
alminoprofeno, benoxaprofeno, carprofeno,
dexibuprofeno, dexketoprofeno, fenbufeno,
fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno,
ibuprofeno, ibuproxam, indoprofeno, ketoprofeno,
15 loxoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina,
pirprofeno, suprofeno, tarenflurbilo, tepoxalina,
ácido tiaprofénico, vedaprofeno, donador de óxido
nitríco que inhibe COX: naproxcinod
- Ácidos N-arilantranílicos (fenamatos): azapropazona,
20 etofenamato, ácido flufenámico, flunixina, ácido
meclofenámico, meclofenamato, ácido mefenámico,
morniflumato, ácido niflúmico, ácido tolfenámico.
- Coxibs: celecoxib, cimicoxib, deracoxib, etoricoxib,
firocoxib, lumiracoxib, mavacoxib, parecoxib,
25 robenacoxib, rofecoxib, valdecoxib.
- Paracetamol o acetaminofeno
- Otros: aminopropionitrilo, bencidamina, sulfato de
condroitina, diacereína, fluprocuazona, glucosamina,
glicosaminoglicano, salicilato de magnesio,
30 nabumetona, nimesulida, oxaceprol, procuazona,
superóxido dismutasa/orgoteína, tenidap.

Todos los AINE mencionados en las clasificaciones anteriores se contemplan en la presente invención.

Por tanto, tal como se usa en el presente documento, el
35 término "AINE" se refiere a fármacos con efectos analgésicos y

antiinflamatorios que pueden mostrar adicionalmente actividad antipirética (de reducción de fiebre).

El término "AINE" incluye, pero no se limita a, los agentes que inhiben la ciclooxigenasa, la enzima responsable de la biosíntesis de las prostaglandinas y determinados inhibidores autocoides, incluyendo inhibidores de las diversas isoenzimas de la ciclooxigenasa (incluyendo, pero sin limitarse a, ciclooxigenasa-1, -2 y/o COX-3 putativa).

En particular el término "AINE" incluye, pero no se limita a, aceclofenaco, acemetacina, acetaminofeno, acetaminosalol, ácido acetilsalicílico, ácido 2-amino-4-picolin-acetilsalicílico, ácido 5-aminoacetilsalicílico, alclofenaco, aloxiprina, alminoprofeno, aminoprofeno, amfenaco, ampirona, ampiroxicam, anileridina, azapropazona, bendazaco, benorilato, benoxaprofeno, bermoprofeno, abisabolol, bromfenaco, acetato del ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, ácido buclórico, bufexamaco, butibufeno, bumadizona, carbasalato, carprofeno, celecoxib, cromoglicato, cimicoxib, cinmetacina, clindanaco, clofezona, clopiraco, deracoxib, dexibuprofeno, dexketoprofeno, particularmente dexketoprofeno sódico, diclofenaco, difenpiramida, diflunisal, ditazol, dipirocetilo, droxicam, ácido enfenámico, etenzamida, etodolaco, etofenamato, etoricoxib, farnesilo, felbinaco, fenbufeno, ácido fenclozico, fendosal, fenoprofeno, fentiazaco, fepradinol, feprazona, firocoxib, flufenaco, ácido flufenámico, flunixina, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, glutametacina, salicilato de glicol, guacetisal, ibufenaco, ibuprofeno, ibuproxam, indometacina, indoprofeno, isofezolaco, isoxepaco, isoxicam, ketoprofeno, ketorolaco, kebuzona, lonazolaco, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, mavacoxib, salicilato de magnesio, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, metamizol, salicilato de metilo, ácido metiazínico, mioprofeno, mofezolaco, mofebutazona, montelukast, morniflumato, ácido micofenólico, nabumetona, naproxcinod, naproxeno, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida, olsalazina, oxaceprol, oxametacina, oxaprozina, oxifenbutazona, paracetamol,

parecoxib, parsalmida, perisoxal, fenazona, salicilato de fenil-acetilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, pirazolaco, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, proglumetacina, procuazona, ácido protizínico, reserveratol, robenacoxib, rofecoxib, 5 salacetamida, salicilamida, ácido salicilamida-O-acetílico, ácido salicilsulfúrico, salicina, salicilamida, salsalato, salicilato de sodio, sulfinpirazona, sulindaco, suprofeno, suxibutazona, tamoxifeno, tenidap, tenoxicam, teofilina, ácido tiaprofénico, tiaramida, ticlopridina, tinoridina, ácido 10 tolfenámico, tolmetina, tropesina, valdecoxib, vedaprofeno, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno, zomepiraco, tomoxiprol, zafirlukast, ciclosporina, derivados, sales y mezclas de los mismos.

En una realización, el AINE se selecciona del grupo de AINE 15 que consiste en pirazolidinas, salicilatos, derivados de ácido acético, oxicams, derivado de ácido propiónico, ácidos N-arilantranílicos, paracetamol y coxibs. En una realización preferida, el AINE se selecciona del grupo de AINE que consiste en pirazolidinas, derivados de ácido acético, paracetamol y 20 coxibs.

Los AINES preferidos se seleccionan de los grupos que consisten en paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, flurbiprofeno, aceclofenaco, acemetacina, alclofenaco, amfenaco, 25 bendazaco, bromfenaco, bumadizona, bufexamaco, diclofenaco, difenpiramida, etodolaco, felbinaco, fentiazaco, indometacina, ketorolaco, lonazolaco, oxametacina, proglumetacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, celecoxib, cimicoxib, deracoxib, etoricoxib, firocoxib, lumiracoxib, mavacoxib, parecoxib, 30 robenacoxib, rofecoxib, valdecoxib, ampirona, azapropazona, clofezona, kebuzona, metamizol, mofebutazona, nifenazona, oxifenbutazona, fenazona, fenilbutazona, sulfinpirazona, suxibuzona y feprazona.

AINE más preferidos se seleccionan del grupo que consiste 35 en paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, celecoxib y metamizol. En una realización particular, el AINE es

paracetamol. En otra realización particular, el AINE se selecciona del grupo que consiste en ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, celecoxib y metamizol.

Una realización particular se refiere a la combinación de
5 la invención que comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma y un AINE seleccionado del grupo que consiste en paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, celecoxib y metamizol.

10 Una realización particular se refiere a la combinación de la invención que comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma y diclofenaco.

Una realización particular se refiere a la combinación de
15 la invención que comprende clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y diclofenaco.

Una realización particular se refiere a la combinación de la invención que comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma y
20 celecoxib.

Una realización particular se refiere a la combinación de la invención que comprende clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y celecoxib.

Una realización particular se refiere a la combinación de
25 la invención que comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma y metamizol.

Una realización particular se refiere a la combinación de la invención que comprende clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y metamizol.
30

Una realización particular se refiere a la combinación de la invención que comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma e ibuprofeno.

35 Una realización particular se refiere a la combinación de la invención que comprende clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-

(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina e ibuprofeno.

Una realización particular se refiere a la combinación de la invención que comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma y
5 naproxeno.

Una realización particular se refiere a la combinación de la invención que comprende clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y naproxeno.

Una realización particular se refiere a la combinación de
10 la invención que comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma y paracetamol.

Una realización particular se refiere a la combinación de la invención que comprende clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y paracetamol.
15

En otras realizaciones, la combinación de la invención comprende BD1063 y un AINE seleccionado del grupo que consiste en paracetamol, diclofenaco, celecoxib y metamizol.

La presente invención también se refiere al uso de
20 medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un ligando sigma de fórmula general (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un AINE combinado de manera conjunta o separada, junto con al menos un
25 excipiente farmacéuticamente aceptable.

El término "excipiente" se refiere a componentes de un compuesto farmacológico distinto del principio activo (definición obtenida de la Agencia Europea de Medicamentos, *European Medicines Agency* - EMA). Incluyen preferiblemente un
30 "portador, adyuvante y/o vehículo". Los portadores son formas a las que se incorporan sustancias para mejorar la administración y la eficacia de los fármacos. Los portadores de fármacos se usan en sistemas de administración de fármacos tales como la tecnología de liberación controlada para prolongar las acciones
35 de los fármacos *in vivo*, disminuir el metabolismo de los fármacos y reducir la toxicidad de los fármacos. También se usan

portadores en diseños para aumentar la eficacia de la administración de fármacos a los sitios diana de acciones farmacológicas (U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health). Un adyuvante es una sustancia añadida a una formulación de producto farmacológico que afecta a la acción del principio activo de manera predecible. Un vehículo es un excipiente o una sustancia, preferiblemente sin acción terapéutica, usado como medio para proporcionar volumen para la administración de medicinas (Stedman's Medical Spellchecker, © 2006 Lippincott Williams & Wilkins). Tales portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares, excipientes, disgregantes, agentes humectantes o diluyentes. Portadores farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. La selección de estos excipientes y las cantidades que van a usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

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

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

La combinación de la invención puede formularse como

depósitos en forma disuelta o en parches, para aplicación percutánea. Las aplicaciones para la piel incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

La combinación de la invención puede formularse para su
5 administración simultánea, separada o secuencial, con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Esto tiene la implicación de que la combinación del ligando sigma, tal como un ligando sigma de fórmula general (I), y el AINE puede administrarse:

10 a) Como combinación que forma parte de la misma formulación de medicamento, administrándose entonces ambos siempre simultáneamente.

b) Como combinación de dos unidades, en cada caso dando lugar una de ellas a la posibilidad de administración
15 simultánea, secuencial o separada. En una realización particular, el ligando sigma de fórmula general (I) se administra independientemente del AINE (es decir, en dos unidades) pero al mismo tiempo. En otra realización particular, en primer lugar se administra el ligando sigma de fórmula
20 general (I), y entonces se administra el AINE por separado o secuencialmente. Aún en otra realización particular, en primer lugar se administra el AINE, y entonces se administra, por separado o secuencialmente el ligando sigma de fórmula general (I), según se define.

25 En una realización particular de la presente invención, el dolor se selecciona de dolor neuropático periférico, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, neuralgia, neuritis o neuropatía. Más preferiblemente, el dolor es hiperalgesia o alodinia mecánica.

30 "Dolor neuropático" se define por la IASP como "dolor iniciado o provocado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 210). Para el fin de esta invención, este término debe tratarse como sinónimo de "dolor neurogénico"
35 que se define por la IASP como "dolor iniciado o provocado por una lesión primaria, disfunción o perturbación transitoria en el

sistema nervioso central o periférico”.

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

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

Según la IASP “causalgia” se define como “un síndrome de
15 dolor por quemadura sostenida, alodinia e hiperpatía tras una lesión traumática de los nervios, a menudo combinado con disfunción vasomotora y sudomotora y cambios tróficos posteriores” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 210).

20 Según la IASP “hiperalgesia” se define como “un aumento de la respuesta a un estímulo que normalmente es doloroso” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 211).

Según la IASP “hiperestesia” se define como “aumento de la
25 sensibilidad a estimulación, excluyendo los sentidos” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 211).

Según la IASP “hiperpatía” se define como “un síndrome doloroso caracterizado por una reacción dolorosa anómala frente
30 a un estímulo, especialmente un estímulo repetitivo, así como un aumento de umbral” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 212).

La IASP señala las siguientes diferencias entre “alodinia”, “hiperalgesia” e “hiperpatía” (IASP, Classification of chronic
35 pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 212):

Alodinia	Umbral reducido	Modo de respuesta y estímulo difieren
Hiperalgesia	Aumento de la respuesta	Tasa de respuesta y estímulo son iguales
Hiperpatía	Umbral elevado Aumento de la respuesta	Tasa de respuesta y estímulo pueden ser iguales o diferentes

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

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

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

En una realización preferida de la presente invención,
15 dolor se refiere específicamente a “dolor posoperatorio”. “Dolor posoperatorio” se refiere a dolor que se origina o que resulta de un trauma externo o lesión tal como corte, punción, incisión, desgarró o herida en el tejido de un individuo (incluyendo aquellos que se originan de procedimientos quirúrgicos invasivos
20 o no-invasivos)

Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento y/o profilaxis de un paciente que padece dolor, o que tiene probabilidad de padecer dolor, comprendiendo el método administrar al paciente que necesita tal tratamiento o
25 profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende al menos un ligando sigma tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un AINE.

Por cantidad “eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz”

de un fármaco o agente farmacológicamente activo quiere decirse una cantidad no tóxica pero suficiente del fármaco o agente para proporcionar el efecto deseado. En la terapia de combinación de la presente invención, una "cantidad eficaz" de un componente de la combinación (es decir ligando sigma o AINE) es la cantidad de ese compuesto que es eficaz para proporcionar el efecto deseado cuando se usa en combinación con el otro componente de la combinación (es decir AINE o ligando sigma). La cantidad que es "eficaz" variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la edad y el estado general del individuo, el agente o agentes activo(s) particular(es), y similares. Por tanto, no siempre es posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. Sin embargo, una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede determinarse por un experto habitual en la técnica usando experimentación de rutina.

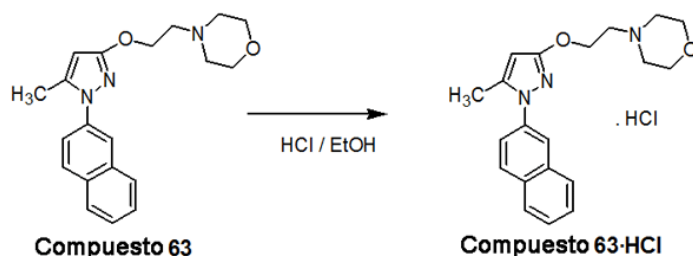
Según la presente invención, la dosificación del AINE puede reducirse cuando se combina con un ligando sigma, y por tanto alcanzando el mismo efecto analgésico con una dosificación reducida, y por tanto atenuando los efectos adversos.

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 sigma dentro de un intervalo de 0,5 a 100 mg/kg y del AINE desde 0,15 hasta 15 mg/kg. La administración puede realizarse una vez o en varias ocasiones.

Habiendo descrito la presente invención en términos generales, se entenderá más fácilmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos que se presentan como ilustración y no pretenden limitar la presente invención.

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



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

5 Se disolvió el compuesto 63 (6,39 g) en etanol saturado 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 produjeron una segunda cristalización mediante concentración. Ambas
 10 cristalizaciones tomadas juntas produjeron 5,24 g (63%) de la correspondiente sal de clorhidrato (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),
 15 2,35 (s, 3H).

Pureza mediante HPLC: 99,8%

Ejemplo 2: Evaluación de la analgesia en el tratamiento del dolor posoperatorio

20 2.1 Protocolo general.

Se realizó 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 intervención quirúrgica mediante un tubo que dirige
 25 los vapores de isoflurano al hocico del animal. Una vez que se anestesiaron las ratas, se fijaron en una posición de decúbito prono y se limpiaron sus patas traseras derechas con alcohol.

Entonces, se hizo una incisión en la piel en la pata trasera de aproximadamente 10 mm por medio de un bisturí,
 30 partiendo a aproximadamente 5 mm del talón y siguiendo hacia los

dedos. Se localizó la fascia y se elevó por medio de tijeras curvas el músculo y se hizo una incisión longitudinal de aproximadamente 5 mm, por tanto el origen del músculo y la inserción permanecieron intactos. Se cosió la piel de la pata con un punto de sutura con seda con cuentas (3.0) y se limpió la herida con povidona.

Se realizó la evaluación 30 minutos tras la administración del producto y siempre 4 horas tras la incisión plantar. Se llevó a cabo el análisis evaluando la alodinia mecánica. Se sometió a prueba usando filamentos de von Frey: se colocaron los animales en cilindros de metacrilato sobre una superficie elevada, con suelo de malla metálica perforado con el fin de aplicar los filamentos. Tras un periodo de aclimatación de aproximadamente 30 minutos dentro de los cilindros, se estimularon ambas patas traseras (la pata lesionada y la pata no lesionada, sirviendo esta última como control), empezando con el filamento de menor fuerza (0,4 g) y llegando a un filamento de 15 g. Se manifestó la respuesta al dolor del animal mediante la retirada de la pata como consecuencia del estímulo doloroso provocado por un filamento.

2.1 Antagonistas de sigma: BD1063 y compuesto 63·HCl

Se evaluó por separado la eficacia de antagonistas de receptores sigma-1 selectivos BD1063 (1-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-4-metilpiperazina) suministrado por Tocris Cookson Ltd. (Bristol, R.U.) y compuesto 63·HCl en ratas tal como sigue:

- 1) se administró BD1063 a diferentes dosis (20, 40 y 80 mg/kg) y
- 2) se administró el compuesto 63·HCl a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg).

Se realizaron ambas administraciones 3,5 horas tras la cirugía.

Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior. BD1063 produjo un efecto dependiente de la dosis con DE50=56,2mg/kg (figuras 1, 2,

3 y 4) y el compuesto 63·HCl produjo un efecto dependiente de la dosis con un efecto máximo del 43% (figuras 5, 6, 7, 8, 9 y 10).

2.2 AINE: Diclofenaco (figuras 1 y 5)

5 Se evaluó por separado la eficacia de diclofenaco, BD1063 y del compuesto 63·HCl como sigue:

- se administró diclofenaco a una dosis constante de 0,625 mg/kg;
- se administró BD1063 solo a diferentes dosis (20, 40 y 10 80 mg/kg); y
- se administró el compuesto 63·HCl solo a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg).

Posteriormente, se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de diclofenaco y BD1063 a diferentes dosis de BD1063 15 (10, 20, 40 y 80 mg/kg), mientras la dosis de diclofenaco permanecía constante (0,625 mg/kg) (figura 1). Se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de diclofenaco y compuesto 63·HCl a diferentes dosis del compuesto 63·HCl (10, 20, 40 y 80 mg/kg), mientras la dosis de diclofenaco permanecía constante 20 (0,625 mg/kg) (figura 5).

Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía. Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior.

El diclofenaco solo (0,312 mg/kg) produjo un efecto no 25 significativo (ns). BD1063 produjo un efecto significativo sólo a 40 y a 80 mg/kg. El compuesto 63·HCl produjo un efecto significativo sólo a 40 y a 80 mg/kg.

En cuanto a las combinaciones, la combinación diclofenaco + BD1063 produjo un efecto dependiente de la dosis con DE50=22,2 30 mg/kg; y la combinación diclofenaco + compuesto 63·HCl produjo un efecto dependiente de la dosis con DE50=29,2 mg/kg. Por tanto, BD1063 y el compuesto 63·HCl potencian la analgesia de diclofenaco en el tratamiento del dolor posoperatorio. Significativamente, combinaciones de una dosis sub-activa de 35 diclofenaco (0,625 mg/kg) y del compuesto 63·HCl (10, 20, 40 y 80 mg/kg) administradas 3,5 horas después de la cirugía,

producen un aumento en la actividad analgésica mayor que la suma de las actividades de cada componente, tanto en relación con la potencia (desplazamiento a la izquierda de la curva dosis-respuesta del compuesto 63·HCl) como con la eficacia (alcanzando 5 77%, mientras que la eficacia máxima sin la dosis sub-activa de diclofenaco es 43%).

2.3 AINE: Celecoxib (figuras 2 y 8)

Se evaluó por separado la eficacia de celecoxib, BD1063 y 10 del compuesto 63·HCl como sigue:

- Se administró celecoxib a una dosis constante de 0,625 mg/kg;
- Se administró BD1063 solo a diferentes dosis (20, 40 y 80 mg/kg); y
- 15 - Se administró el compuesto 63·HCl solo a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg).

Posteriormente, se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de celecoxib y BD1063 a diferentes dosis de BD1063 (10, 20, 40 y 80 mg/kg), mientras la dosis de celecoxib 20 permanecía constante (0,625 mg/kg) (figura 2). Se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de celecoxib y compuesto 63·HCl a diferentes dosis del compuesto 63·HCl (10, 20, 40 y 80 mg/kg), mientras la dosis de celecoxib permanecía constante (0,625 mg/kg) (figura 8).

25 Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía. Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior.

Celecoxib solo (0,625 mg/kg) produjo un efecto no significativo (ns). BD1063 produjo un efecto significativo sólo 30 a 40 y a 80 mg/kg. El compuesto 63·HCl produjo un efecto significativo sólo a 40 y a 80 mg/kg.

En cuanto a las combinaciones, la combinación celecoxib + BD1063 produjo un efecto dependiente de la dosis con DE50=24 mg/kg; y la combinación celecoxib + compuesto 63·HCl produjo un 35 efecto dependiente de la dosis con DE50=34,9 mg/kg. Por tanto, BD1063 y el compuesto 63·HCl potencian la analgesia de celecoxib

en el tratamiento del dolor posoperatorio. Significativamente, combinaciones de una dosis sub-activa de celecoxib (0,625 mg/kg) y del compuesto 63·HCl (10, 20, 40 y 80 mg/kg) administradas 3,5 horas después de la cirugía, producen un aumento en la actividad analgésica mayor que la suma de las actividades de cada componente, tanto en relación con la potencia (desplazamiento a la izquierda de la curva dosis-respuesta del compuesto 63·HCl) como con la eficacia (alcanzando 79%, mientras que la eficacia máxima sin la dosis sub-activa de celecoxib es 43%).

10

2.4 AINE: Paracetamol (figuras 3 y 6)

Se evaluó por separado la eficacia de paracetamol, BD1063 y del compuesto 63·HCl como sigue:

- se administró paracetamol a una dosis constante de 20 mg/kg;
- se administró BD1063 solo a diferentes dosis (20, 40 y 80 mg/kg); y
- Se administró el compuesto 63·HCl solo a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg).

Posteriormente, se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de paracetamol y BD1063 a diferentes dosis de BD1063 (10, 20, 40 y 80 mg/kg), mientras la dosis de paracetamol permanecía constante (20 mg/kg) (figura 3). Se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de paracetamol y compuesto 63·HCl a diferentes dosis del compuesto 63·HCl (5, 10, 20, 40 y 80 mg/kg), mientras la dosis de paracetamol permanecía constante (20 mg/kg) (figura 6).

Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía. Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior.

Paracetamol solo (20 mg/kg) produjo un efecto no significativo (ns). BD1063 produjo un efecto significativo sólo a 40 y a 80 mg/kg. El compuesto 63·HCl produjo un efecto significativo sólo a 40 y a 80 mg/kg.

En cuanto a las combinaciones, la combinación paracetamol + BD1063 produjo un efecto dependiente de la dosis con DE50=28,8

mg/kg; y la combinación paracetamol + compuesto 63·HCl produjo un efecto dependiente de la dosis con DE50=8,2 mg/kg. Por tanto, BD1063 y el compuesto 63·HCl potencian la analgesia de paracetamol en el tratamiento del dolor posoperatorio.

5 Significativamente, combinaciones de una dosis sub-activa de paracetamol (20 mg/kg) y del compuesto 63·HCl (5, 10, 20, 40 y 80 mg/kg) administradas 3,5 horas después de la cirugía, producen un aumento en la actividad analgésica mayor que la suma de las actividades de cada componente, tanto en relación con la

10 potencia (desplazamiento a la izquierda de la curva dosis-respuesta del compuesto 63·HCl) como con la eficacia (alcanzando 94%, mientras que la eficacia máxima sin la dosis sub-activa de paracetamol es 43%).

15 **2.5 AINE: Metamizol (figuras 4 y 7)**

Se evaluó por separado la eficacia de metamizol, BD1063 y del compuesto 63·HCl como sigue:

- se administró metamizol a una dosis constante de 0,156 mg/kg;
- 20 - se administró BD1063 solo a diferentes dosis (20, 40 y 80 mg/kg); y
- se administró el compuesto 63·HCl solo a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg).

Posteriormente, se sometió a ensayo la eficacia del uso

25 combinado de metamizol y BD1063 a diferentes dosis de BD1063 (20, 40 y 80 mg/kg), mientras la dosis de metamizol permanecía constante (0,156 mg/kg) (figura 4). Se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de metamizol y compuesto 63·HCl a diferentes dosis del compuesto 63·HCl (5, 10, 20, 40 y 80

30 mg/kg), mientras la dosis de metamizol permanecía constante (0,156 mg/kg) (figura 7).

Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía. Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior.

35 Metamizol solo (0,156 mg/kg) produjo un efecto no significativo (ns). BD1063 produjo un efecto significativo sólo

a 40 y a 80 mg/kg. El compuesto 63·HCl produjo un efecto significativo sólo a 40 y a 80 mg/kg.

En cuanto a las combinaciones, la combinación metamizol + BD1063 produjo un efecto dependiente de la dosis con DE50=38,8 mg/kg; y la combinación metamizol + compuesto 63·HCl produjo un efecto dependiente de la dosis con DE50=7,9 mg/kg. Por tanto, BD1063 y el compuesto 63·HCl potencian la analgesia de metamizol en el tratamiento del dolor posoperatorio. Significativamente, combinaciones de una dosis sub-activa de metamizol (0,156 mg/kg) y del compuesto 63·HCl (5, 10, 20, 40 y 80 mg/kg) administradas 3,5 horas después de la cirugía, producen un aumento en la actividad analgésica mayor que la suma de las actividades de cada componente, tanto en relación con la potencia (desplazamiento a la izquierda de la curva dosis-respuesta del compuesto 63·HCl) como con la eficacia (alcanzando 100%, mientras que la eficacia máxima sin la dosis sub-activa de metamizol es 43%).

2.6 AINE: Ibuprofeno (figura 9)

Se evaluó por separado la eficacia del ibuprofeno y del compuesto 63·HCl como sigue:

- se administró ibuprofeno a una dosis constante de 0,625 mg/kg; y
- se administró el compuesto 63·HCl solo a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg).

Posteriormente, se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de ibuprofeno y del compuesto 63·HCl a diferentes dosis del compuesto 63·HCl (10, 20, 40 y 80 mg/kg), mientras la dosis de ibuprofeno permanecía constante (0,625 mg/kg) (figura 9).

Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía. Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior.

Ibuprofeno solo (0,625 mg/kg) produjo un efecto no significativo (ns). El compuesto 63·HCl produjo un efecto significativo sólo a 40 y a 80 mg/kg.

En cuanto a las combinaciones, la combinación ibuprofeno + compuesto 63·HCl produjo un efecto dependiente de la dosis con $DE_{50}=21,7$ mg/kg. Por tanto, el compuesto 63·HCl potencia la analgesia del ibuprofeno en el tratamiento del dolor posoperatorio. Significativamente, combinaciones de una dosis sub-activa de ibuprofeno (0,625 mg/kg) y del compuesto 63·HCl (10, 20, 40 y 80 mg/kg) administradas 3,5 horas después de la cirugía, producen un aumento en la actividad analgésica mayor que la suma de las actividades de cada componente, tanto en relación con la potencia (desplazamiento a la izquierda de la curva dosis-respuesta del compuesto 63·HCl) como con la eficacia (alcanzando 100%, mientras que la eficacia máxima sin la dosis sub-activa de ibuprofeno es 43%).

2.7 AINE: Naproxeno (figura 10)

Se evaluó por separado la eficacia del naproxeno y del compuesto 63·HCl como sigue:

- se administró naproxeno a una dosis constante de 0,312 mg/kg; y
- se administró el compuesto 63·HCl solo a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg/kg).

Posteriormente, se sometió a ensayo la eficacia del uso combinado de naproxeno y del compuesto 63·HCl a diferentes dosis del compuesto 63·HCl (5, 10, 20 y 40 mg/kg), mientras la dosis de naproxeno permanecía constante (0,312 mg/kg) (figura 10).

Se realizaron las administraciones simultáneamente 3,5 horas tras la cirugía. Se sometieron a prueba los sujetos tratados según el protocolo de alodinia mecánica anterior.

Naproxeno solo (0,312 mg/kg) produjo un efecto no significativo (ns). El compuesto 63·HCl produjo un efecto significativo sólo a 40 y a 80 mg/kg.

En cuanto a las combinaciones, la combinación naproxeno + compuesto 63·HCl produjo un efecto dependiente de la dosis con $DE_{50}=10,8$ mg/kg. Por tanto, el compuesto 63·HCl potencia la analgesia del naproxeno en el tratamiento del dolor posoperatorio. Significativamente, combinaciones de una dosis

sub-activa de naproxeno (0,312 mg/kg) y del compuesto 63·HCl (5, 10, 20 y 40 mg/kg) administradas 3,5 horas después de la cirugía, producen un aumento en la actividad analgésica mayor que la suma de las actividades de cada componente, tanto en
5 relación con la potencia (desplazamiento a la izquierda de la curva dosis-respuesta del compuesto 63·HCl) como con la eficacia (alcanzando 97%, mientras que la eficacia máxima sin la dosis sub-activa de naproxeno es 43%).

10 La siguiente tabla resume todos los resultados:

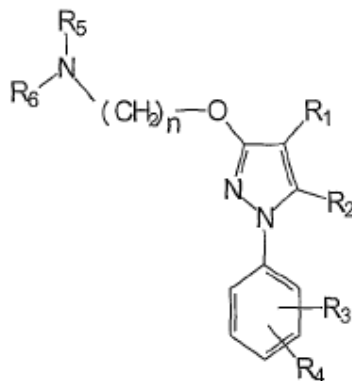
	Porcentaje medio de analgesia en el modelo de dolor posoperatorio (%)												
Dosis	Compuestos solos							Combinación de compuesto 63 + dosis subactiva de AINE					
mg/kg	compuesto 63	naproxeno	ibuprofeno	metamizol	celecoxib	diclofenaco	paracetamol	+	+	+	+	+	+
								naproxeno	ibuprofeno	metamizol	celecoxib	diclofenaco	paracetamol
80	41								100	100	79	77	94
40	43							97	74	87	54	52	82
20	15						13	77	49	67	29	39	77
10	2							46	13	61	16	31	52
5								16		38			37
2,5										20			19
1,25													
0,625			16		13	13							
0,312		13											
0,156				14									

Bibliografía:

- Botting-RM; Clinical Infectious Diseases; 2000; 31:S202-10
- Cobos, E.J. et al.; Curr. Neuropharmacol.; 2008; 6, 344-366.
- Dugowson et al.; Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.; 2006 17 347-
 5 354
- Hellewell, S.B. y Bowen, W.D.; Brain Res.; 1990; 527, 244-253
- Herndon et al.; Pharmacotherapy; 2008; 28(6), 788-805
- Hinz et al.; FASEB Journal; 2007; 7, 2343-2351
- Leitner, M.L.; Eur. J. Pharmacol.; 1994; 259; 65-69
- 10 Maurice, T. et al.; Pharmacol. Ther.; 2009; 124, 195-206
- Prasad, P.D. et al.; J. Neurochem.; 1998; 70 (2); 443-451
- Quiron, R. et al.; Trends Pharmacol. Sci.; 1992; 13: 85-86
- Romero, L., et al.; Br. J. Pharmacol.; 2012; doi:
 10.1111/j.1476-5381
- 15 Ronsisvalle, G. et al.; Pure Appl. Chem.; 2001; 73; 1499-1509
- Telleria-Diaz et al.; Pain; 2010 148, 26-35

REIVINDICACIONES

1. Combinación sinérgica que comprende al menos un ligando sigma y al menos un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE).
2. Combinación sinérgica según la reivindicación 1, en la que el al menos un ligando sigma tiene una 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 aromático o no 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, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ y halógeno;

R_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 sustituido, heterocicliclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno, o junto con el fenilo forman un sistema de anillo condensado opcionalmente sustituido;
- R₅ y R₆ 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 sustituido, heterocicliclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno;
- o forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido;
- n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8;
- t es 0, 1 ó 2;
- R₈ y R₉ 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 sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido y halógeno, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Combinación sinérgica según la reivindicación 2, en la que R₁ se selecciona de H, -COR₈ y alquilo sustituido o no sustituido.

4. Combinación sinérgica según una cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3, en la que R₂ es H o alquilo sustituido o no sustituido.
5. Combinación sinérgica según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en la que R₃ y R₄ junto con el grupo fenilo forman un sistema de anillo de naftilo.
6. Combinación sinérgica según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en la que n se selecciona de 2, 3 y 4.
- 10 7. Combinación sinérgica según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en la que R₅ y R₆ forman juntos un grupo morfolin-4-ilo.
8. Combinación sinérgica según la reivindicación 2, en la que el ligando sigma de fórmula general (I) se selecciona de:
 - 15 [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,
 - 20 [4] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
 - [5] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
 - 25 [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,
 - [8] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-4-metilpiperazina,
 - 30 [9] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazin-carboxilato de etilo,
 - [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona,
 - 35 [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,
- [13] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- 5 [14] 1-[2-(1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidina,
- [15] 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
- [16] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- 10 [17] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [18] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- 15 [19] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [20] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
- [21] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- 20 [22] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,
- [23] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol,
- 25 [24] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,
- [25] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metilpiperazina,
- [26] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1H-imidazol,
- 30 [27] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina,
- [28] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-fenilpiperidina,
- 35 [29] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona,

- [30] 2-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- [31] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- 5 [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,
- [34] 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- 10 [35] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [36] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- 15 [37] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [38] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]N,N-dietiletanamina,
- [39] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- 20 [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,
- 25 [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,
- 30 [46] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
- [47] 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- 35 [48] 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,

- [49] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [50] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,
- 5 [51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-2,6-dimetilmorfolina,
- [52] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,
- [53] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol,
- 10 [55] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina,
- [56] N-bencil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-metilbutan-1-amina,
- 15 [57] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-(2-metoxietil)-N-metilbutan-1-amina,
- [58] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}tiomorfolina,
- [59] 1-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1H-pirazol-4-il]etanona,
- 20 [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,
- 25 [62] 1-{1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(dietilamino)etoxi]-5-metil-1H-pirazol-4-il}etanona,
- [63] 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [64] N,N-dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etanamina,
- 30 [65] 1-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina y
- [66] 5-metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- 35 o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Combinación sinérgica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el AINE se selecciona del grupo que consiste en paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, flurbiprofeno, aceclofenaco, acetaminofeno, alclofenaco, amfenaco, bendazaco, bromfenaco, bumadizona, bufexamaco, diclofenaco, difenpiramida, etodolaco, felbinaco, fentiazaco, indometacina, ketorolaco, lonazolaco, oxametacina, proglumetacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, celecoxib, cimicoxib, deracoxib, etoricoxib, firocoxib, lumiracoxib, mavacoxib, parecoxib, robenacoxib, rofecoxib, valdecoxib, ampirona, azapropazona, clofezona, kebuzona, metamizol, mofebutazona, nifenazona, oxifenbutazona, fenazona, fenilbutazona, sulfinpirazona, suxibuzona y feprazona.
10. Combinación sinérgica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el AINE se selecciona del grupo que consiste en paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, celecoxib y metamizol.
11. Combinación sinérgica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo la combinación: 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma y diclofenaco o celecoxib; o 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma y metamizol; o 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma e ibuprofeno o naproxeno; o 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal de la misma y paracetamol.
12. Combinación sinérgica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo la combinación: clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y diclofenaco o celecoxib; o

- clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y metamizol; o
- clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina e ibuprofeno o naproxeno; o
- 5 clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y paracetamol.
13. Combinación sinérgica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento del dolor.
- 10 14. Combinación sinérgica para uso según la reivindicación 13, en la que el dolor se selecciona de dolor neuropático periférico, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, neuralgia, neuritis y neuropatía.
- 15 15. Combinación sinérgica para uso según la reivindicación 13, en la que el dolor es dolor posoperatorio.
16. Ligando sigma según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la potenciación sinérgica del efecto analgésico de un AINE
- 20 cuando dicho AINE se usa en la profilaxis y/o el tratamiento del dolor.

RESUMEN

La invención se refiere a una combinación sinérgica que comprende un ligando sigma, particularmente un ligando sigma de fórmula general (I), y un compuesto AINE, un medicamento que
5 comprende dicha combinación de principios activos, y el uso de dicha combinación de principios activos para la fabricación de un medicamento, particularmente para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor.

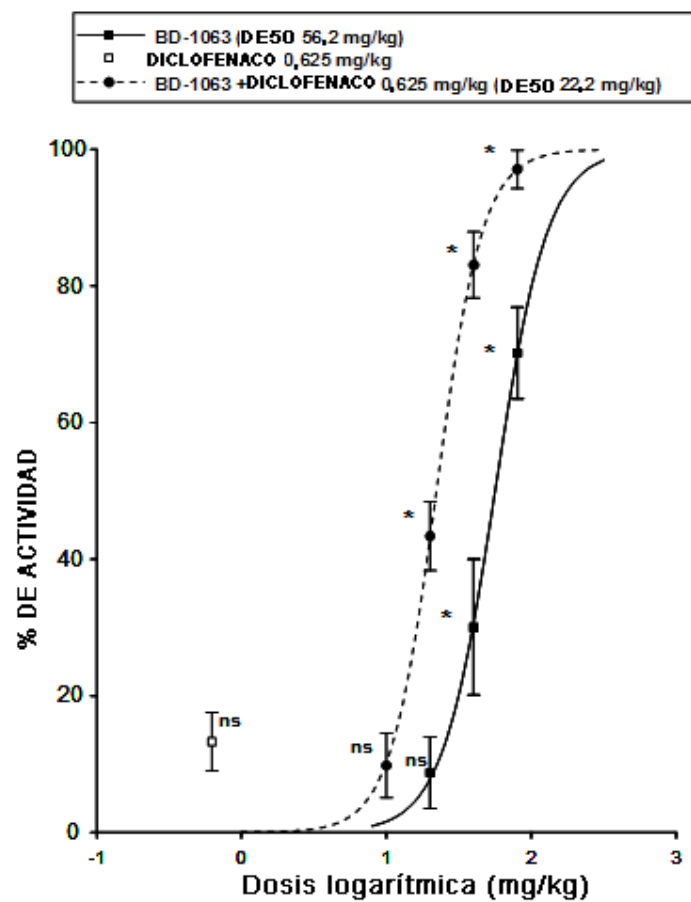


FIG. 1

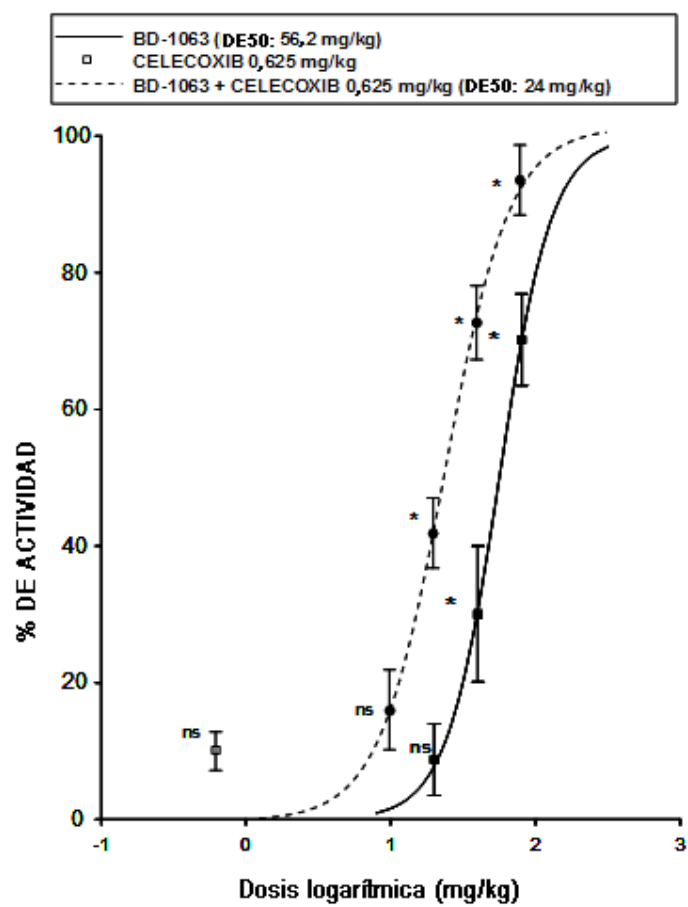


FIG. 2

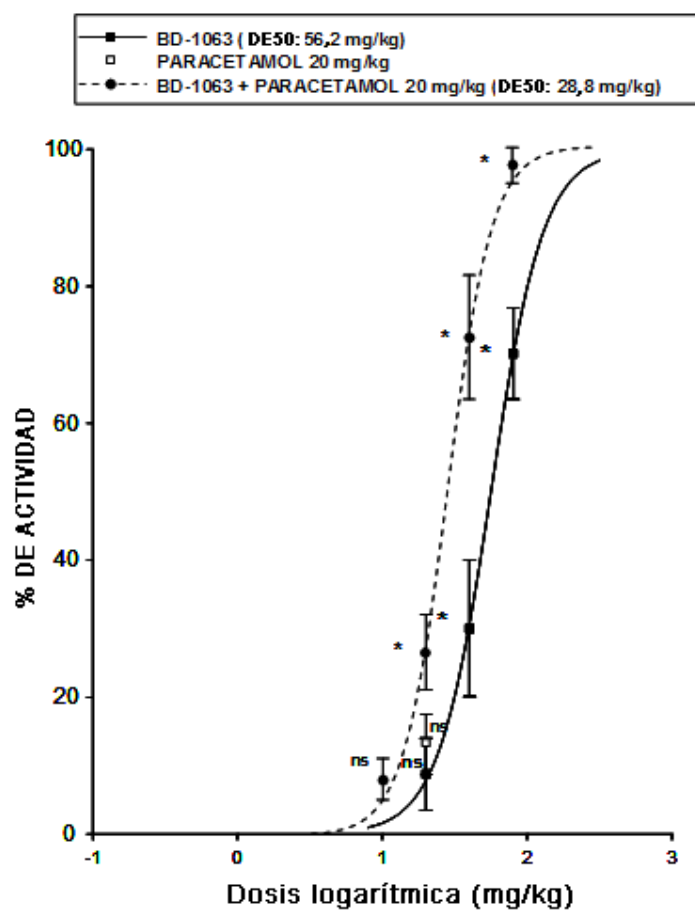


FIG. 3

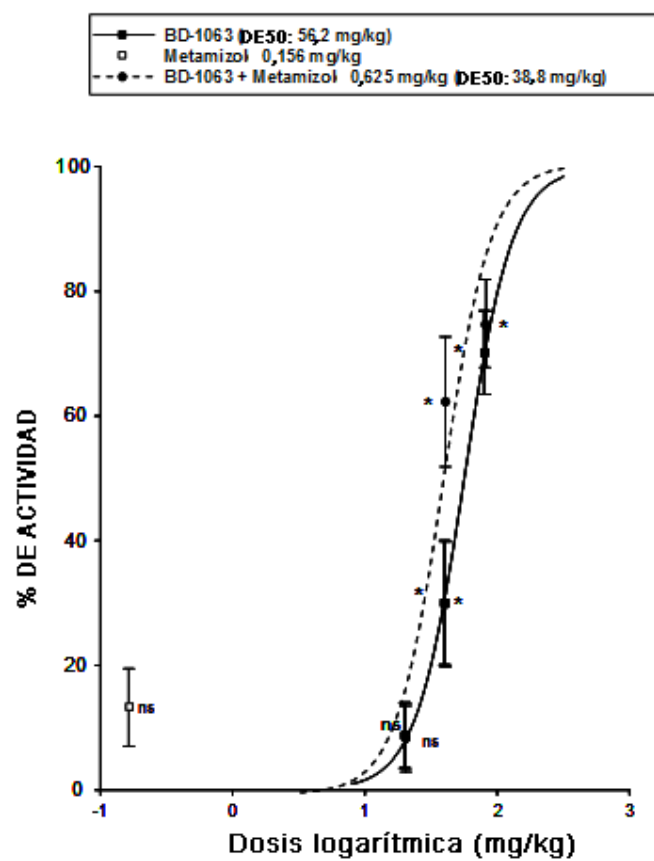


FIG. 4

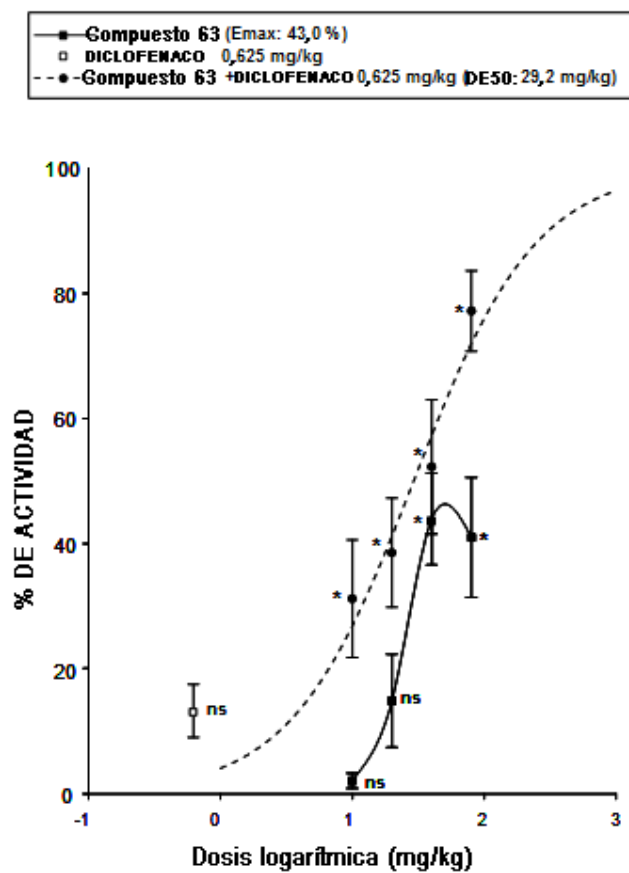


FIG. 5

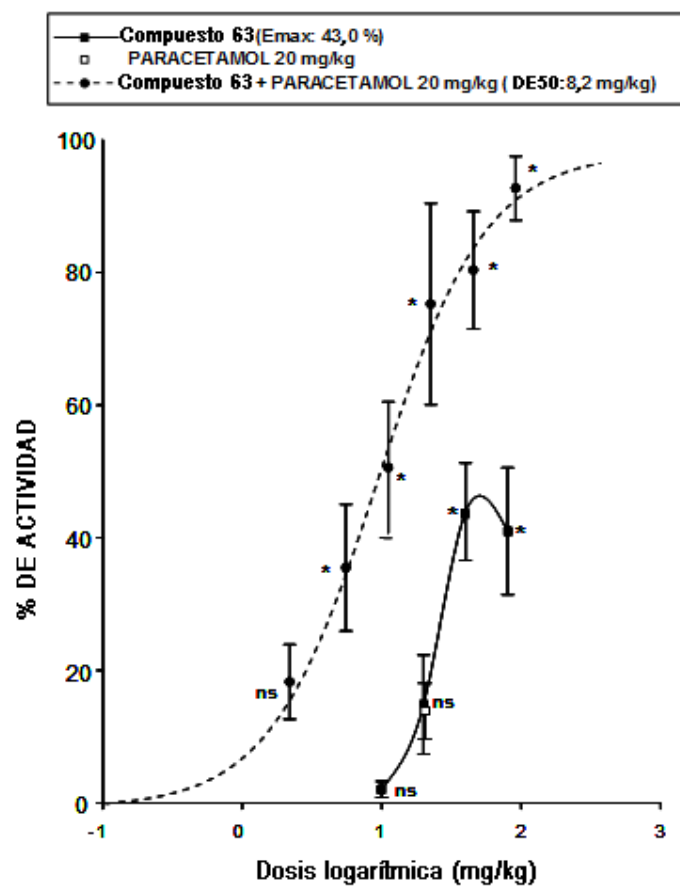


FIG. 6

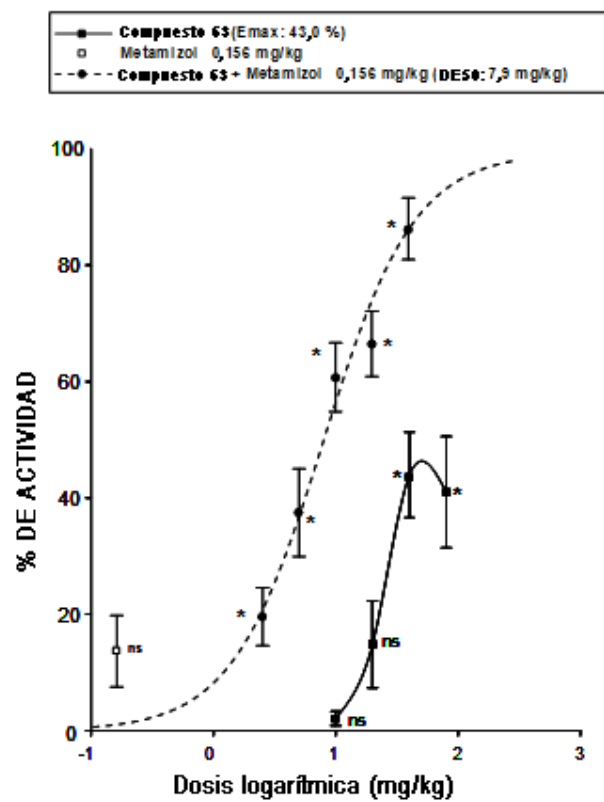


FIG. 7

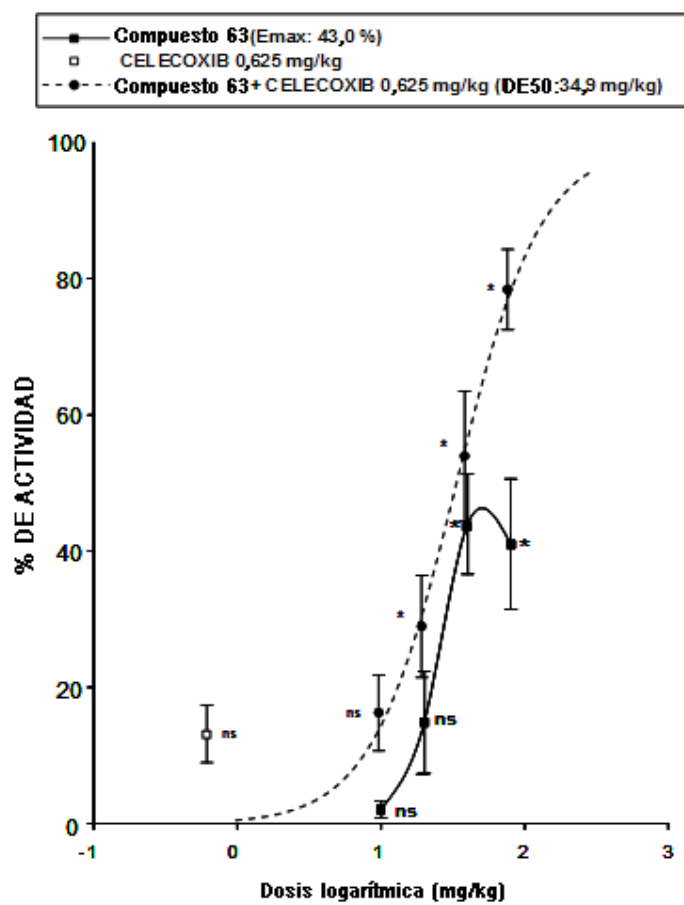
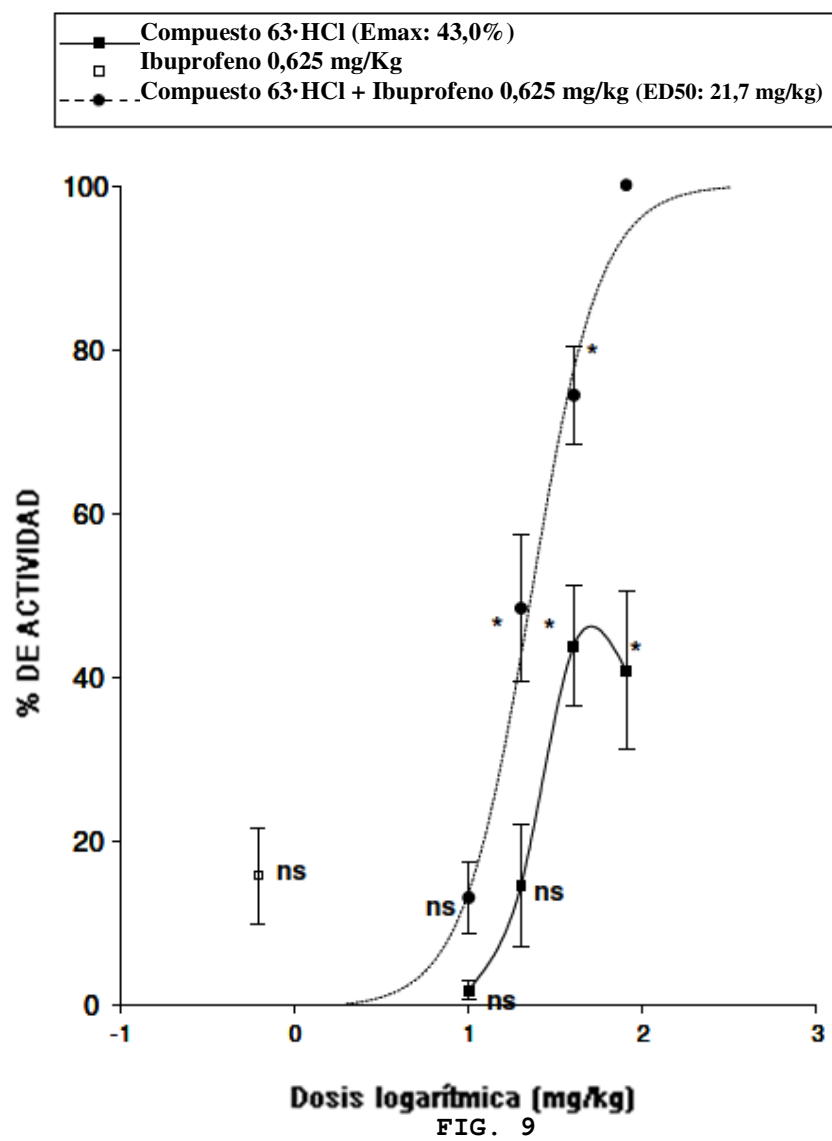


FIG. 8



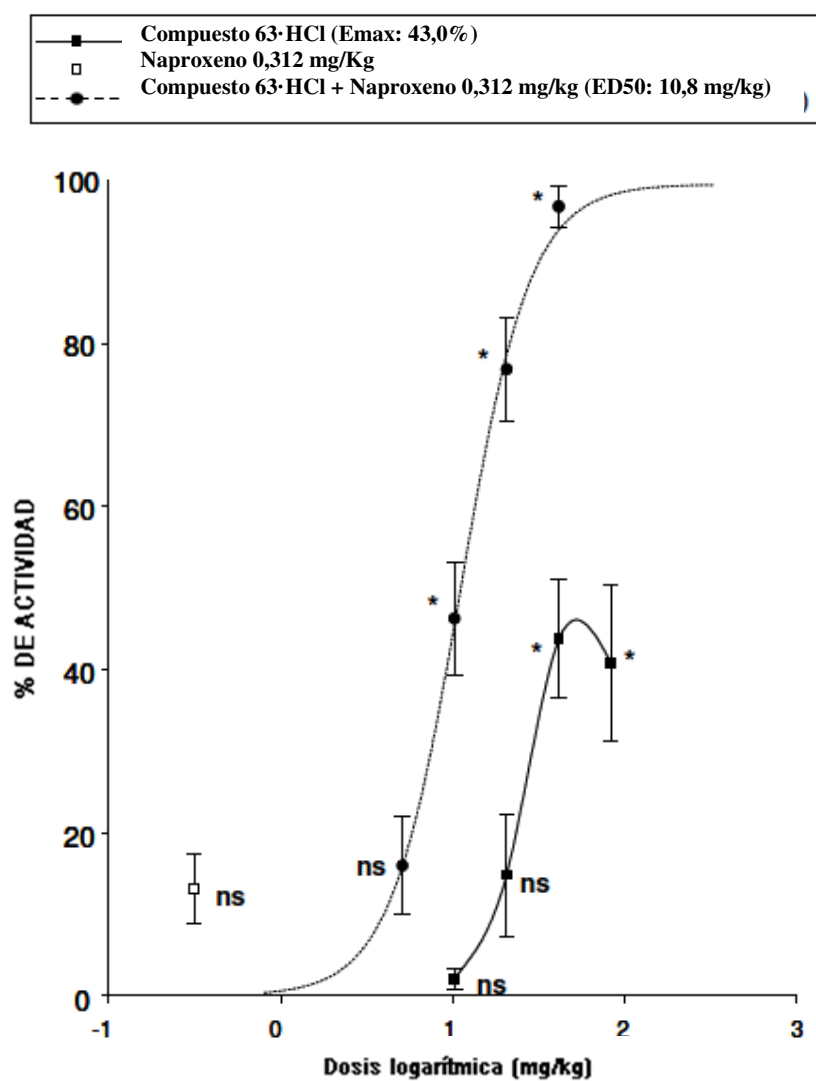


FIG. 10



(51) International Patent Classification:

A61K 31/415 (2006.01) *A61K 31/4523* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) *A61K 31/4725* (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2014/069370

(22) International Filing Date:

11 September 2014 (11.09.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

13382353.4 12 September 2013 (12.09.2013) EP

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

(72) Inventors: **ZAMANILLO-CASTANEDO, Daniel**; Aven-
ida Mare de Déu de Montserrat, 252, 5^o- 1^a, E-08041 Bar-
celona (ES). **PORTILLO-SALIDO, Enrique**; Santa Ana,
27, 4^o 1^a, E-08002 Barcelona (ES). **COBOS-DEL-MOR-
AL, Enrique-José**; Conde Cifuentes, 24, 5^oB, E-18005
Granada (ES).

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

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, RW, SD, SL, ST, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(54) Title: NSAID AND SIGMA RECEPTOR LIGAND COMBINATIONS

(57) Abstract: The invention refers to a synergistic combination comprising a Sigma ligand, particularly a Sigma ligand of general formula (I), and NSAID compound, a medicament comprising said active substance combination, and the use of said active sub-
stance combination for the manufacture of a medicament, particularly for the prophylaxis and/or treatment of pain.



NSAID AND SIGMA RECEPTOR LIGAND COMBINATIONS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to an active substance combination, particularly
5 for the prophylaxis and/or treatment of pain.

BACKGROUND

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

PAIN is defined by the International Association for the Study of Pain (IASP) as “an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage” (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 210). Although it is a complex process influenced by both physiological and psychological factors and is always subjective, its causes or syndromes can be classified. Pain can be classified based on temporal, aetiological or physiological criteria. When pain is classified by time, it can be acute or chronic. Aetiological classifications of pain are malignant or non-malignant. A third classification
15 is physiological, which includes nociceptive pain (results from detection by specialized transducers in tissues attached to A-delta and C-fibres), that can be divided into somatic and visceral types of pain, and neuropathic pain (results from irritation or damage to the nervous system), that can be divided into peripheral and central neuropathic pain. Pain is a normal physiological reaction of the somatosensory system
20 to noxious stimulation which alerts the individual to actual or potential tissue damage. It serves a protective function of informing us of injury or disease, and usually remits when healing is complete or the condition is cured. However, pain may result from a pathological state characterized by one or more of the following: pain in the absence of a noxious stimulus (spontaneous pain), increased duration of response to brief stimulation (ongoing pain or hyperpathia), reduced pain threshold (allodynia), increased
25 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).

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are used to assist in the
35 management of various chronic pain syndromes (Herndon et al., 2008). As a group, these medications are the most widely used medications in the world (Dugowson et al., 2006). Pain relief and decreased inflammation produced by NSAIDs result from suppression of the COX function of prostaglandin H synthase and the consequent formation of prostaglandin E₂ (PGE₂) and prostaglandin I₂ (prostacyclin). Both
40 cyclooxygenase-1 and -2 are expressed in the spinal cord, and the spinal COX product PGE₂ contributes to the generation of central sensitization upon peripheral

inflammation. Further, spinal COX inhibition is also considered an important mechanism of antihyperalgesic pain treatment (Telleria-Diaz et al., 2010).

Clinical indications of NSAIDs include a variety of rheumatologic conditions, such as ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Osteoarthritis involves at least
5 intermittent inflammation and can also respond to NSAIDs. Most importantly, local inflammation routinely occurs in response to acute injury of virtually any structure in the body. Thus, NSAIDs are a logical choice for acute pain management after injury. NSAIDs are widely used in the treatment of acute musculoskeletal injuries, and there is evidence for their ability to provide symptomatic relief of conditions such as acute low
10 back pain. NSAIDs are also commonly used in chronic musculoskeletal pain, although the rationale for their use in that setting is less clear because the degree to which inflammation plays a role in chronic musculoskeletal pain is not known. The literature on the efficacy of NSAIDs in chronic musculoskeletal pain is mixed (Dugowson et al., 2006; Herndon et al., 2008). However, therapeutic utility of NSAIDs is limited by
15 undesirable adverse effects including cardiovascular and gastrointestinal toxicity, for example producing ulcers (Dugowson et al., 2006; Herndon et al., 2008).

Acetaminophen, also known as paracetamol, can also be considered as a nonsteroidal anti-inflammatory drug with potent antipyretic and analgesic actions but with very weak anti-inflammatory activity. Debate exists about its primary site of action,
20 which may be inhibition of prostaglandin (PG) synthesis (COX-1, COX-2 or putative COX-3) or through an active metabolite influencing cannabinoid receptors (Botting-RM, 2000).

Also the mechanism of action of metamizole (dipyrone) is not entirely clear. Unlike the acidic nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), metamizole produces
25 analgesic effects associated with a less potent anti-inflammatory action in different animal models. Therefore it has been proposed that the antinociceptive effect of dipyrone is mediated at least in part by central mechanisms (Hinz et al., 2007).

Two subtypes of Sigma receptors (Sigma-1 and Sigma-2 receptors) have been identified (Cobos et al., 2008). Confused with opioid receptors for many years due to
30 the cross-reactivity of some ligands, the Sigma-1 receptor is a 24-kDa molecular mass protein of 223 amino acids anchored to the endoplasmic reticulum and plasma membranes (Cobos et al., 2008; Maurice and Su, 2009). Sigma-1 receptor is a unique ligand-regulated molecular chaperone which is activated under stress or pathological conditions and interacts with several neurotransmitter receptors and ion channels to
35 modulate their function. The effects reported preclinically with Sigma-1 receptor ligands are consistent with a role for Sigma-1 receptor in central sensitization and pain hypersensitivity and suggest a potential therapeutic use of Sigma-1 receptor antagonists for the management of neuropathic pain as monotherapy (Romero et al., 2012).

40 Pyrazole derivatives of general formula (I) according to the present invention are described in WO 2006/021462 as compounds having pharmacological activity

towards the sigma (σ) receptor useful, inter alia, in the prophylaxis and/or treatment of pain.

Pharmaceutical compositions (WO 2011/064296 A1), salts (WO 2011/064315 A1), polymorphs and solvates (WO 2011/095579 A1), and other solid forms (WO 2012/019984 A1) of said sigma ligands of formula (I) have been also disclosed as well as combinations with other active substances such as with opioids or opiates (WO 2009/130310 A1, WO 2012/016980 A2, WO 2012/072782 A1) or with chemotherapeutic drugs (WO 2011/018487 A1, WO 2011/144721 A1).

As mentioned above, therapeutic utility of NSAIDs is limited by undesirable adverse effects including cardiovascular and gastrointestinal toxicity (Dugowson et al., 2006; Herndon et al., 2008). Thus, strategies aimed to reduce doses needed for NSAIDs analgesia are desirable, in order to improve their therapeutic window and extend their use in clinics.

15 BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION

It is an object of the present invention to provide a medicament suitable for the prophylaxis and/or treatment of pain, which preferably does not show the undesired side effects of the NSAIDs when used for the prophylaxis and/or treatment of pain, or at least less frequent and/or less pronounced.

20 The inventors of the present invention have found and demonstrated that the administration of some specific Sigma receptor ligands in conjunction with NSAIDs surprisingly potentiates synergistically the analgesia.

In particular, the inventors of the present invention have found and demonstrated that the administration of some specific Sigma receptor ligands in conjunction with NSAIDs potentiates synergistically the analgesic effect of the latter, indicating that the combination of a Sigma ligand and a NSAID reduces the doses of the latter needed to obtain effective analgesia.

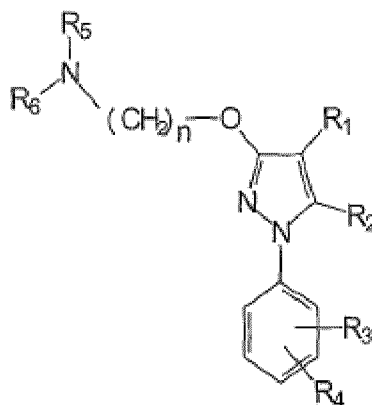
25 Furthermore, the inventors of the present invention have found and demonstrated that the administration of some specific Sigma receptor ligands in conjunction with NSAIDs potentiate synergistically the analgesic effect of Sigma ligands.

In particular, the Sigma ligands according to the present invention are Sigma-1 receptor ligands.

35 More particularly, the Sigma ligands according to the present invention are selective Sigma-1 antagonist receptor ligands. Preferably, the Sigma ligands according to the present invention are selective Sigma-1 antagonist receptor ligands of below defined formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof.

Therefore, one aspect of the present invention relates to a synergistic combination comprising at least one NSAID and at least one Sigma ligand.

In a preferred embodiment, the at least one sigma ligand has a general formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof



(I)

5 wherein,

R₁ 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 heterocyclalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, and halogen;

R₂ 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 heterocyclalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, and halogen;

R₃ and **R₄** 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 heterocyclalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, and halogen, or together with the phenyl they form an optionally substituted fused ring system;

R₅ and **R₆** 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 heterocyclalkyl, -

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;

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

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

t is 0, 1 or 2;

10 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 alkoxy, substituted or unsubstituted aryloxy, and halogen.

A further aspect of the invention refers to a Sigma ligand as defined above for use in synergistically potentiating the analgesic effect of a NSAID when said NSAID is used in the prophylaxis and/or treatment of pain.

15 Another aspect of this invention refers to the use of a Sigma ligand as defined above for manufacturing a medicament for synergistically potentiating the analgesic effect of a NSAID when said NSAID is used in the prophylaxis and/or treatment of pain.

20 Another aspect of this invention refers to the combination comprising at least one Sigma ligand as defined above and at least one NSAID for use in the prophylaxis and/or treatment of pain.

Another aspect of this invention refers to the use of the combination comprising at least one Sigma ligand as defined above and at least one NSAID for manufacturing a medicament for the prophylaxis and/or treatment of pain.

25 Another aspect of the invention is a method of treatment and/or prophylaxis of a patient suffering from pain, or likely to suffer pain, the method comprising administering to the patient in need of such a treatment or prophylaxis a therapeutically effective amount of a combination comprising at least one Sigma ligand as defined above and at least one NSAID.

30 The pharmaceutical combination of the invention may be formulated for its simultaneous, separate or sequential administration.

In a preferred embodiment of the present invention, pain refers specifically to "post-operative pain".

These aspects and preferred embodiments thereof are additionally also defined hereinafter in the detailed description, as well as in the claims.

35

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1: Potentiation of Diclofenac analgesia (0.625 mg/kg) by BD1063 (10, 20, 40 and 80 mg/kg) in the mechanical allodynia of the post-operative pain model in rats. $n=10$, *: $p < 0.05$; ns: $p > 0.05$ Dunnett, BD1063 + Diclofenac vs. Diclofenac.

Figure 2: Potentiation of Celecoxib analgesia (0.625 mg/kg) by BD1063 (10, 20, 40 and 80 mg/kg) in the mechanical allodynia of the post-operative pain model in rats. n=10, *: p < 0.05; ns: p > 0.05 Dunnett, BD1063 + Celecoxib vs. Celecoxib.

Figure 3: Potentiation of Paracetamol analgesia (20 mg/kg) by BD1063 (10, 20, 40 and 80 mg/kg) in the mechanical allodynia of the post-operative pain model in rats. n=10, *: p < 0.05; ns: p > 0.05 Dunnett, BD1063 + Paracetamol vs. Paracetamol.

Figure 4: Potentiation of Metamizole analgesia (0.156 mg/kg) by BD1063 (10, 20, 40 and 80 mg/kg) in the mechanical allodynia of the post-operative pain model in rats. n=10, *: p < 0.05; ns: p > 0.05 Dunnett, BD1063 + Metamizole vs. Metamizole

Figure 5: Potentiation of Diclofenac analgesia (0.625 mg/kg) by compound 63 (10, 20, 40 and 80 mg/kg) in the mechanical allodynia of the post-operative pain model in rats. n=10, *: p < 0.05; ns: p > 0.05 Dunnett, compound 63 + Diclofenac vs. Diclofenac.

Figure 6: Potentiation of Paracetamol analgesia (20 mg/kg) by compound 63 (5, 10, 20, 40 and 80 mg/kg) in the mechanical allodynia of the post-operative pain model in rats. n=10, *: p < 0.05; ns: p > 0.05 Dunnett, compound 63 + Paracetamol vs. Paracetamol.

Figure 7: Potentiation of Metamizole analgesia (0.156 mg/kg) by compound 63 (5, 10, 20, 40 and 80 mg/kg) in the mechanical allodynia of the post-operative pain model in rats. n=10, *: p < 0.05; ns: p > 0.05 Dunnett, compound 63 + Metamizole vs. Metamizole.

Figure 8: Potentiation of Celecoxib analgesia (0.625 mg/kg) by compound 63 (10, 20, 40 and 80 mg/kg) in the mechanical allodynia of the post-operative pain model in rats. n=10, *: p < 0.05; ns: p > 0.05 Dunnett, compound 63 + Celecoxib vs. Celecoxib.

Figure 9: Potentiation of Ibuprofen analgesia (0.625 mg/kg) by compound 63 (10, 20, 40 and 80 mg/kg) in the mechanical allodynia of the post-operative pain model in rats. n=10, *: p < 0.05; ns: p > 0.05 Dunnett, compound 63 + Ibuprofen vs. Ibuprofen.

Figure 10: Potentiation of Naproxen analgesia (0.312 mg/kg) by compound 63 (5, 10, 20 and 40 mg/kg) in the mechanical allodynia of the post-operative pain model in rats. n=10, *: p < 0.05; ns: p > 0.05 Dunnett, compound 63 + Naproxen vs. Naproxen.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The efficacy of active components can sometimes be improved by addition of other (active) ingredients. More rarely, the observed efficacy of a combination of ingredients can be significantly higher than what would be expected from the amounts of the individual ingredients used, thus indicating potentiation of the activity of the components of the combination.

The present inventors have found that Sigma receptor ligands are able to synergistically potentiate the analgesic effect of NSAIDs.

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 containing no unsaturation, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond. Typical alkyl groups have from 1 to about 12, 1 to about 8, or 1 to about 6 carbon atoms, 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, heterocyclyl, amino, nitro, mercapto, alkylthio, etc. If substituted by aryl, it corresponds to an "arylalkyl" radical, such as benzyl or phenethyl. If substituted by heterocyclyl, it corresponds to a "heterocyclylalkyl" radical.

"Alkenyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical containing at least two carbon atoms and at least one unsaturation, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond. Typical alkenyl radicals have from 2 to about 12, 2 to about 8 or 2 to about 6 carbon atoms. In a particular embodiment, the alkenyl group is vinyl, 1-methyl-ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, or butenyl.

"Alkynyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical containing at least two carbon atoms and at least one carbon-carbon triple bond, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond. Typical alkynyl radicals have from 2 to about 12, 2 to about 8 or 2 to about 6 carbon atoms. In a particular embodiment, the alkynyl group is ethynyl, propynyl (e.g. 1-propynyl, 2-propynyl), or butynyl (e.g. 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl).

"Cycloalkyl" refers to an alicyclic hydrocarbon. Typical cycloalkyl radicals contain from 1 to 3 separated and/or fused rings and from 3 to about 18 carbon atoms, preferably from 3 to 10 carbon atoms, such as cyclopropyl, cyclohexyl or adamantyl. In a particular embodiment, the cycloalkyl radical contains from 3 to about 6 carbon atoms.

"Aryl" refers to single and multiple ring radicals, including multiple ring radicals that contain separate and/or fused aryl groups. Typical aryl groups contain from 1 to 3 separated or fused rings and from 6 to about 18 carbon ring atoms, such as phenyl, naphthyl (e.g. 2-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, typically 3- to 18-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 15-membered ring with one or more heteroatoms, 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 oxidized; 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 having one or more (e.g., 1, 2, 3 or 4) oxygen linkages and typically from 1 to about 12, 1 to about 8 or 1 to about 6 carbon atoms, e. g., methoxy, ethoxy, propoxy, etc.

"Aryloxy" refers to a radical of formula $-O\text{-aryl}$, where aryl is as previously defined. Some examples of aryloxy compounds are $-O\text{-phenyl}$ (i.e. phenoxy), $-O\text{-p-tolyl}$, $-O\text{-m-tolyl}$, $-O\text{-o-tolyl}$ or $-O\text{-naphthyl}$.

"Amino" refers to a radical of the formula $-NH_2$, $-NHR_a$ or $-NR_aR_b$, optionally quaternized. In an embodiment of the invention each of R_a and R_b is independently selected from hydrogen and an alkyl radical as defined above. Therefore, examples of amino groups are, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, propylamino, etc...

"Halogen", "halo" or "hal" refers to bromo, chloro, iodo or fluoro.

"Fused ring system" refers to a polycyclic ring system that contains fused rings. Typically, the fused ring system contains 2 or 3 rings and/or up to 18 ring atoms. As defined above, cycloalkyl radicals, aryl radicals and heterocyclyl radicals may form fused ring systems. Thus, fused ring system may be aromatic, partially aromatic or not aromatic and may contain heteroatoms. A spiro ring system is not a fused-polycyclic by this definition, but fused polycyclic ring systems of the invention may themselves have spiro rings attached thereto via a single ring atom of the system. Examples of fused ring systems are, but are not limited to, adamantyl, naphthyl (e.g. 2-naphthyl), indenyl, fenanthryl, anthracyl, pyrenyl, benzimidazole, benzothiazole, etc..

Unless otherwise stated specifically in the specification, all the groups may be optionally substituted, if applicable. 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 (e.g., 1, 2, 3 or 4) available positions by one or more suitable groups, e. g., halogen such as fluoro, chloro, bromo and iodo ; cyano; hydroxyl; nitro; azido; acyl, such as alkanoyl, e.g. a C_{1-6} alkanoyl group, 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 (e.g., 1, 2, 3 or 4) unsaturated linkages and from 2 to about 12 carbon or from 2 to about 6 carbon atoms; alkoxy groups having one or more (e.g., 1, 2, 3 or 4) 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 (e.g., 1, 2, 3 or 4) thioether linkages and from 1 to about 12 carbon atoms or from 1 to about 6 carbon atoms; alkylsulfanyl

groups including those moieties having one or more (e.g., 1, 2, 3 or 4) 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 (e.g., 1, 2, 3 or 4) 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 (e.g., 1, 2, 3 or 4) 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.

10 The term "salt" must be understood as any form of a 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 molecule with other molecules and ions, particularly, complexes formed via ionic interactions. The definition
15 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
20 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
25 anion and at least one physiologically tolerated cation, preferably inorganic, particularly when used on humans and/or mammals. Salts with alkali and alkali earth metals are preferred particularly, as well as those formed with ammonium cations (NH_4^+). Preferred salts are those formed with (mono) or (di)sodium, (mono) or (di)potassium, magnesium or calcium. These physiologically acceptable salts may also be formed with
30 anions or acids and, in the context of this invention, are understood as being salts formed by at least one compound used in accordance with the invention – normally protonated, for example in nitrogen – such as a cation and at least one physiologically tolerated anion, particularly when used on humans and/or mammals. This definition specifically includes in the context of this invention a salt formed by a physiologically
35 tolerated acid, i.e. salts of a specific active compound with physiologically tolerated organic or inorganic acids – particularly when used on humans and/or mammals. Examples of this type of salts are those formed with: hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, methanesulfonic acid, formic acid, acetic acid, oxalic acid, succinic acid, malic acid, tartaric acid, mandelic acid, fumaric acid, lactic acid or citric acid.

40 The term "solvate" in accordance with this invention should be understood as meaning any form of a compound in accordance with the invention in which said compound is bonded by a non-covalent bond to another molecule (normally a polar

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

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

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

Furthermore, any compound referred to herein may exist as tautomers. Specifically, the term tautomer refers to one of two or more structural isomers of a compound that exist in equilibrium and are readily converted from one isomeric form to another. Common tautomeric pairs are enamine-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 compounds of the invention 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 prodrug.

As used herein, the terms "treat", "treating" and "treatment" include the eradication, removal, reversion, alleviation, modification, or control of pain after its onset.

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

Therefore, by "treating" or "treatment" and/or "preventing" or "prevention", as a whole, is meant at least a suppression or an amelioration of the symptoms associated with the condition afflicting the subject, where suppression and amelioration are used in a broad sense to refer to at least a reduction in the magnitude of a parameter, e.g., symptom associated with the condition being treated, such as pain. As such, the method of the present invention also includes situations where the condition is completely inhibited, e.g., prevented from happening, or stopped, e.g., terminated, such that the subject no longer experiences the condition. As such, the present method includes both preventing and managing pain, particularly, peripheral neuropathic pain, allodynia, causalgia, hyperalgesia, hyperesthesia, hyperpathia, neuralgia, neuritis or neuropathy. In a preferred embodiment of the present invention, pain refers specifically to "post-operative pain".

As used herein, the term "potentiating the analgesic effect of a NSAID" refers to the increase in the effectiveness of the analgesic effect of said NSAID produced by sigma ligands. In an embodiment of the invention, said potentiating effect induces an increase in the analgesic effect of the NSAID by a factor of 1.2, 1.5, 2, 3, 4 or more when compared with the NSAID when administered in isolation. The measurement can be done following any known method in the art.

As used herein, the term "potentiating the analgesic effect of a Sigma ligand" refers to the increase in the effectiveness of the analgesic effect of said Sigma ligand produced by NSAID. In an embodiment of the invention said potentiating effect induces an increase in the analgesic effect of the Sigma ligand by a factor of 1.2, 1.5, 2, 3, 4 or more when compared with the Sigma ligand when administered in isolation. The measurement can be done following any known method in the art.

As above mentioned, the Sigma ligands, such as those of general formula (I), surprisingly potentiate the analgesic effect of NSAIDs, thus reducing the doses needed to obtain effective analgesia of the latter.

"Synergy" may be defined as the interaction of multiple elements in a system to produce an effect different from or greater than the sum of their individual effects. Thus, the combinations of the present invention are synergistic.

5 "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" (Ronsisvalle, G. et al., 2001). Pharmacological data based on ligand binding studies, anatomical distribution and biochemical features distinguish at least two subtypes of σ receptors (Quiron R. et al., 1992; Leitner M.L., 1994; 10 Hellewell, S.B. and Bowen, W.D., 1990; Ronsisvalle, G. et al., 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., 1998). They show a very high affinity to various analgesics (e.g. pentazocine).

As used herein, the terms "Sigma ligand" or "Sigma receptor ligand" refer to any 15 "compound binding to the Sigma receptor". Compounds binding to the sigma receptor are well known in the art. "Compound/s binding to the Sigma receptor" or "sigma ligand" as used in this application is/are preferably defined as a compound having an IC_{50} value of ≤ 5000 nM, more preferably ≤ 1000 nM, more preferably ≤ 500 nM on the sigma receptor. More preferably, the IC_{50} value is ≤ 250 nM. More preferably, the IC_{50} 20 value is ≤ 100 nM. Most preferably, the IC_{50} value is ≤ 50 nM. The half maximal inhibitory concentration (IC_{50}) is a measure of the effectiveness of a compound in inhibiting biological or biochemical function. The IC_{50} is the concentration of competing ligand which displaces 50% of the specific binding of the radioligand. Additionally, the wording "Compound/s binding to the sigma receptor", as used in the present 25 application is preferably defined as having at least $\geq 50\%$ 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.

Further, said compounds binding to the sigma receptor as defined herein, may 30 be antagonists, inverse agonists, agonists, partial antagonists and/or partial agonists. The sigma ligand according to the present invention is preferably a sigma receptor antagonist in the form of a (neutral) antagonist, an inverse agonist or a partial antagonist.

In a preferred embodiment of the invention the Sigma receptor ligand is a 35 selective Sigma-1 antagonist, preferably in the form of a (neutral) antagonist, an inverse agonist or a partial antagonist, more preferably a selective Sigma-1 (neutral) 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 40 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 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.

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 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, an inverse agonist is a ligand that can alter the conformation of the receptor in the absence of an agonist.

Table 1 lists some sigma ligands known in the art (i.e. having an $IC_{50} \leq 5000$ 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.

Table 1

Acetophenazine Maleate	Fluphenazine Decanoate DiHCl
Alverine	Fluphenazine Enanthate DiHCl
Aminobenzotropine	Fluphenazine HCl
Amorolfine HCl	Fluphenazine N-Mustard DiHCl
AN2/AVex-73; AE-37; ANAVEX 2-73; N-(2,2-Diphenyltetrahydrofuran-3-ylmethyl)-N,N-dimethylamine	Fluspidine
Anileridine	Fentanyl
BD-1063	GBR-12935 DiHCl
BD-1008	HEAT HCl
BD-1047	I-693,403
Benproperine Phosphate	Ifenprodil Tartrate
Benzotropine Mesylate	Igmesine
Bromhexine HCl	LR132
Bromperidol	Lobeline HCl

Carbetapentane Citrate	Lomerizine diHCl
Cinnarizine	Loperamide
Cis(Z)-Flupentixol DiHCl	Mebeverine
Clobenztropine	Naftifine
Clorgyline HCl	NE-100
Cutamesine hydrochloride	Opi Pramol
Cyclobenzaprine HCl	Oxybutynin
Dicyclomine HCl	Pirlindole
Dimemorphan	Perphenazine
Dextromethorphan	Sertraline
Ditolyguanidine	Sufentanyl
Duloxetine	Terbinafine HCl
Dibenzheptoprine	Trifluoperazine HCl
Donepezil	Trifluoperidol HCl
Eliprodil	Trimeprazine Hemi-L-Tartrate
Fluvoxamine	Vanoxerine
Flunarizine diHCl	Xylazine

Preferably, the table above includes also haloperidol, haloperidol metabolite I (4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidine) and haloperidol metabolite II (4-(4-chlorophenyl)- α -(4-fluorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinebutanol) also called reduced
5 haloperidol. Studies performed in rodent brain membranes and human neuroblastoma cells showed that metabolites I and II of haloperidol bind to σ_1 receptors with less affinity than haloperidol, but show much lower (metabolite II) or no affinity (metabolite I) for D2 receptors. Reduced haloperidol or metabolite II, an active metabolite of
10 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.

In a preferred embodiment, the Sigma receptor 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 general formula (I) is
15 selected from H, $-\text{COR}_8$, 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 substituted or unsubstituted alkyl, more preferably methyl.

In a particular embodiment of the invention, R_3 and R_4 in the compounds of
20 formula (I) are situated in the meta and para positions of the phenyl group, and

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

In an especially preferred embodiment of the invention, in the compounds of formula (I) both R₃ and R₄ together with the phenyl group form an optionally substituted fused ring system. More preferably, said fused ring system is selected from a substituted or unsubstituted fused aryl group and a substituted or unsubstituted aromatic or partially aromatic fused heterocyclyl group. Said fused ring system preferably contains two rings and/or from 9 to about 18 ring atoms, more preferably 9 or 10 ring atoms. Even more preferably, the fused ring system is naphthyl, especially a 2-naphthyl ring system, substituted or unsubstituted.

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

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

In additional preferred embodiments, the preferences described above for the different substituents are combined. The present invention is also directed to such combinations of preferred substitutions in the formula (I) above.

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

- [1] 4-{2-(1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy)ethyl} morpholine,
- [2] 2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-diethylethanamine,
- [3] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
- [4] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
- [5] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine,
- [6] 1-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-1H-imidazole,
- [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy)ethyl]piperidin-4-yl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridine,
- [8] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-4-methylpiperazine,
- [9] Ethyl 4-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} piperazine carboxylate,
- [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy)ethyl)piperazin-1-yl)ethanone,
- [11] 4-{2-[1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,
- [12] 1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
- [13] 1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,

- [14] 1-[2-(1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy)ethyl]piperidine,
[15] 1-[2-[1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl]-1H-imidazole,
[16] 4-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} morpholine,
[17] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
5 [18] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
[19] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine,
[20] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-1H-imidazole,
[21] 2-[2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl]-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline,
10 [22] 4-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl} morpholine,
[23] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-3-[4-(pyrrolidin-1-yl)butoxy]-1H-pyrazole,
[24] 1-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}piperidine,
[25] 1-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-4-
methylpiperazine,
15 [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,
20 [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,
25 [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,
30 [36] 2-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline,
[37] 4-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,
[38] 2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy] N,N-diethylethanamine,
[39] 1-(3,4-dichlorophenyl)-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
35 [40] 1-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine,
[41] 1-(3,4-dichlorophenyl)-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,

- [42] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperazine,
 [43] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}pyrrolidin-3-amine,
 [44] 4-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} morpholine,
 5 [46] 2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-diethylethanamine,
 [47] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
 [48] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
 [49] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} piperidine,
 10 [50] 4-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}morpholine,
 [51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-2,6-dimethylmorpholine,
 [52] 1-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}piperidine,
 [53] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-3-[4-(pyrrolidin-1-yl)butoxy]-1H-pyrazole,
 15 [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,
 20 [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,
 25 [62] 1-{1-(3,4-dichlorophenyl)-3-[2-(diethylamino)ethoxy]-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl}ethanone,
 [63] 4-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,
 [64] N,N-Diethyl-2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy] ethanamine,
 30 [65] 1-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine, and
 [66] 5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
 or their pharmaceutically acceptable salts, solvates or prodrugs.

In a preferred variant of the invention, the Sigma ligand of general formula (I) is 4-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} morpholine or a salt thereof.
 35

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

These particular compounds are designated in the examples of the present invention as compound 63 and compound 63·HCl.

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

5 In other embodiments, the combination of the invention comprises BD1063 as the Sigma ligand.

NSAIDs are anti-inflammatory agents which are believed to act by disrupting the arachidonic acid cascade. Some of them are antipyretics (drugs that reduce fever) in addition to having analgesic and anti-inflammatory actions. As commented above the
10 NSAIDs block the cyclooxygenase enzyme that catalyzes the conversion of arachidonic acid to the prostaglandins PGG₂ and PGH₂. Since these two cyclic endoperoxides are the precursors of all other prostaglandins, the implications of cyclooxygenase inhibition are significant. Prostaglandin E₁ is known to be a potent pyrogen (fever-causing agent), and PGE₂ causes pain, edema, erythema (reddening of
15 the skin), and fever. The prostaglandin endoperoxides (PGG₂ and PGH₂) can also produce pain, and inhibition of their synthesis can thus account for the action of the nonsteroidal anti-inflammatory agents (Medicinal Chemistry-A Molecular and Biochemical Approach; third edition; Thomas Nogray; Donald F. Weaver; Oxford University Press 2005).

20 The NSAIDs may be classified as follows (this list provides non-limiting examples for each category):

1. NSAIDs: Non-selective cyclo-oxygenase inhibitors

- a. Arylanthranilic acids (mefenamic acid, meclofenamate)
- b. Arylbutyric acids (nabumetone)
- 25 c. Arylpropionic acids (ibuprofen, dexibuprofen, ketoprofen, fenoprofen, naproxen, ketorolac, dexketoprofen, flurbiprofen, oxaprozin, loxoprofen)
- d. Indene derivatives (sulindac)
- e. Indole derivatives (indomethacin)
- f. Naphthylacetic acid derivatives (nabumetone)
- 30 g. Oxicams (piroxicam, meloxicam, tenoxicam)
- h. Phenylacetic acid derivatives (diclofenac)
- i. Phenylalkanoic acid derivatives (flurbiprofen)
- j. Pyrazolone derivatives (phenylbutazone, azapropazone, metamizole)
- k. Pyrrolealkanoic acid derivatives (tolmetin)
- 35 l. Salicylate derivatives (aspirin, diflunisal, salsalate)

2. NSAIDs: Selective COX-2 inhibitors

a. Coxibs (celecoxib, rofecoxib)

3.NSAIDs: Paracetamol or Acetaminophen

Another possible classification is as follows (this list provides non-limiting examples for each category):

- 5 • Pyrazolidines: ampyrone, azapropazone, clofezone, kebuzone, metamizole, mofebutazone, nifenazone, oxyphenbutazone, phenazone, phenylbutazone, sulfipyrazone, suxibuzone, feprazone.
- 10 • Salicylates: aspirin (acetylsalicylic acid), aloxiprin, benorylate, carbasalate calcium, diflunisal, dipyrocetyl, ethenzamide, guacetisal, magnesium salicylate, methyl salicylate, salsalate, salicin, salicylamide, sodium salicylate.
- 15 • Acetic acid derivatives and related substances: aceclofenac, acetmetacin, alclofenac, amfenac, bendazac, bromfenac, bumadizone, bufexamac, diclofenac, difenpiramide, etodolac, felbinac, fentiazac, indomethacin, farnesil, ketorolac, lonazolac, oxametacin, proglumetacin, sulindac, tolmetin, zomepirac.
- 20 • Oxicams: ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam.
- 25 • Propionic acid derivatives (profens): alminoprofen, benoxaprofen, carprofen, dexibuprofen, dexketoprofen, fenbufen, fenoprofen, flunoxaprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ibuproxam, indoprofen, ketoprofen, loxoprofen, miroprofen, naproxen, oxaprozin, pirprofen, suprofen, tarenflurbil, tepoxalin, tiaprofenic acid, vedaprofen, cox-inhibiting nitric oxide donator: naproxcinod
- 30 • N-Arylanthranilic acids(fenamates): azapropazone, etofenamate, flufenamic acid, flunixin, meclofenamic acid, meclofenamate, mefenamic acid, morniflumate, niflumic acid, tolfenamic acid.
- 35 • Coxibs: celecoxib, cimicoxib, deracoxib, etoricoxib, firocoxib, lumiracoxib, mavacoxib, parecoxib, robenacoxib, rofecoxib, valdecoxib.
- Paracetamol or acetaminophen
- Other: aminopropionitrile, benzydamine, chondroitin sulfate, diacerein, fluproquazone, glucosamine, glycosaminoglycan, magnesium salicylate, nabumetone, nimesulide, oxaceprol, proquazone, superoxide dismutase/orgotein, tenidap.

All the NSAIDs mentioned in the above classifications are contemplated in the present invention.

- 35 Therefore, as used herein, the term "NSAID" refers to drugs with analgesic and anti-inflammatory effects which additionally can show antipyretic (fever-reducing) activity.

The term "NSAID" includes, but is not limited to, those agents which inhibit cyclooxygenase, the enzyme responsible for the biosynthesis of the prostaglandins and certain autocoid inhibitors, including inhibitors of the various isoenzymes of cyclooxygenase (including, but not limited to, cyclooxygenase-1, -2 and/or putative
5 COX-3).

In particular the term "NSAID" includes, but is not limited to, aceclofenac, acemetacin, acetaminophen, acetaminosalol, acetyl-salicylic acid, acetyl-salicylic-2 - amino-4-picoline-acid, 5-aminoacetylsalicylic acid, alclofenac, aloxiprin, alminoprofen, aminoprofen, amfenac, ampyrone, ampiroxicam, anileridine, azapropazone, bendazac,
10 benorylate, benoxaprofen, bermoprofen, abisabolol, bromfenac, 5-bromosalicylic acid acetate, bromosaligenin, bucloxic acid, bufexamac, butibufen, bumadizone, carbasalate, carprofen, celecoxib, chromoglycate, cimicoxib, cinmetacin, clindanac, clofezone, clopirac, deracoxib, dexibuprofen, dexketoprofen, particularly sodium dexketoprofen, diclofenac, difenpiramide, diflunisal, ditazol, dipyroctyl, droxicam,
15 enfenamic acid, ethenzamide, etodolac, etofenamate, etoricoxib, farnesil, felbinac, fenbufen, fenclozic acid, fendosal, fenoprofen, fentiazac, fepradinol, feprazone, firocoxib, flufenac, flufenamic acid, flunixin, flunoxaprofen, flurbiprofen, glutametacin, glycol salicylate, guacetisal, ibufenac, ibuprofen, ibuproxam, indomethacin, indoprofen, isofezolac, isoxepac, isoxicam, ketoprofen, ketorolac, kebuzone, lonazolac, lornoxicam,
20 loxoprofen, lumiracoxib, mavacoxib, magnesium salicylate, meclofenamate, meclofenamic acid, mefenamic acid, meloxicam, mesalamine, metamizole, methyl salicylate, metiazinic acid, miroprofen, mofezolac, mofebutazone, montelukast, morniflumate, mycophenolic acid, nabumetone, naproxcinod, naproxen, nifenazone, niflumic acid, nimesulide, olsalazine, oxaceprol, oxametacin, oxaprozin,
25 oxyphenbutazone, paracetamol, parecoxib, parsalimide, perisoxal, phenazone, phenyl-acethyl-salicylate, phenylbutazone, phenylsalicylate, pyrazolac, piroxicam, pirprofen, pranoprofen, proglumetacin, proquazone, protizinic acid, reserveratol, robenacoxib, rofecoxib, salacetamide, salicylamide, salicylamide-O-acetyl acid, salicylsulphuric acid, salicin, salicylamide, salsalate, sodium salicylate, sulfinpyrazone, sulindac, suprofen,
30 suxibutazone, tamoxifen, tenidap, tenoxicam, theophylline, tiaprofenic acid, tiaramide, ticlopridine, tinoridine, tolfenamic acid, tolmetin, tropesin, valdecocoxib, vedaprofen, xenbucin, ximoprofen, zaltoprofen, zomepirac, tomoxiprol, zafirlukast, cyclosporine, derivatives, salts and mixtures thereof.

In one embodiment, the NSAID is selected from the group of NSAIDs consisting
35 of pyrazolidines, salicylates, acetic acid derivatives, oxicams, propionic acid derivative, N-arylanthranilic acids, paracetamol and coxibs. In a preferred embodiment the NSAID is selected from the group of NSAIDs consisting of pyrazolidines, acetic acid derivatives, paracetamol and coxibs.

Preferred NSAIDs are selected from the groups consisting of paracetamol,
40 ibuprofen, naproxen, ketoprofen, dexketoprofen, mefenamic acid, piroxicam, meloxicam, flurbiprofen, aceclofenac, acemetacin, alclofenac, amfenac, bendazac, bromfenac, bumadizone, bufexamac, diclofenac, difenpiramide, etodolac, felbinac,

fentiazac, indomethacin, ketorolac, lonazolac, oxametacin, proglumetacin, sulindac, tolmetin, zomepirac, celecoxib, cimicoxib, deracoxib, etoricoxib, firocoxib, lumiracoxib, mavacoxib, parecoxib, robenacoxib, rofecoxib, valdecoxib, ampyrone, azapropazone, clofezone, kebuzone, metamizole, mofebutazone, nifenazone, oxyphenbutazone, phenazone, phenylbutazone, sulfapyrazone, suxibuzone and feprazone.

More preferred NSAIDs are selected from the group consisting of paracetamol, ibuprofen, naproxen, diclofenac, celecoxib and metamizole. In a particular embodiment the NSAID is paracetamol. In another particular embodiment the NSAID is selected from the group consisting of ibuprofen, naproxen, diclofenac, celecoxib and metamizole.

A particular embodiment refers to the combination of the invention comprising 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof and a NSAID selected from the group consisting of paracetamol, ibuprofen, naproxen, diclofenac, celecoxib and metamizole.

A particular embodiment refers to the combination of the invention comprising 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine or a salt thereof and diclofenac.

A particular embodiment refers to the combination of the invention comprising 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine hydrochloride and diclofenac.

A particular embodiment refers to the combination of the invention comprising 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine or a salt thereof and celecoxib.

A particular embodiment refers to the combination of the invention comprising 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine hydrochloride and celecoxib.

A particular embodiment refers to the combination of the invention comprising 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine or a salt thereof and metamizole.

A particular embodiment refers to the combination of the invention comprising 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine hydrochloride and metamizole.

A particular embodiment refers to the combination of the invention comprising 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine or a salt thereof and ibuprofen.

A particular embodiment refers to the combination of the invention comprising 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine hydrochloride and ibuprofen.

A particular embodiment refers to the combination of the invention comprising 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine or a salt thereof and naproxen.

5 A particular embodiment refers to the combination of the invention comprising 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine hydrochloride and naproxen.

A particular embodiment refers to the combination of the invention comprising 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine or a salt thereof and paracetamol.

10 A particular embodiment refers to the combination of the invention comprising 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine hydrochloride and paracetamol.

In other embodiments, the combination of the invention comprises BD1063 and a NSAID selected from the group consisting of paracetamol, diclofenac, celecoxib and
15 metamizole.

The present invention refers also to the use of medicaments or pharmaceutical compositions comprising at least one Sigma ligand of general formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, and at least one NSAID combined jointly or separately, together with at least a
20 pharmaceutically acceptable excipient.

The term "excipient" refers to components of a drug compound other than the active ingredient (definition obtained from the European Medicines Agency- EMA). They preferably include a "carrier, adjuvant and/or vehicle". Carriers are forms to which substances are incorporated to improve the delivery and the effectiveness of drugs.
25 Drug carriers are used in drug-delivery systems such as the controlled-release technology to prolong in vivo drug actions, decrease drug metabolism, and reduce drug toxicity. Carriers are also used in designs to increase the effectiveness of drug delivery to the target sites of pharmacological actions (U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health). Adjuvant is a substance added to a drug product
30 formulation that affects the action of the active ingredient in a predictable way. Vehicle is an excipient or a substance, preferably without therapeutic action, used as a medium to give bulk for the administration of medicines (Stedman's Medical Spellchecker, © 2006 Lippincott Williams & Wilkins). Such pharmaceutical carriers, adjuvants or vehicles can be sterile liquids, such as water and oils, including those of petroleum,
35 animal, vegetable or synthetic origin, such as peanut oil, soybean oil, mineral oil, sesame oil and the like, excipients, disgregants, wetting agents or diluents. Suitable pharmaceutical carriers are described in "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin. The selection of these excipients and the amounts to be used will depend on the form of application of the pharmaceutical composition.

40 The pharmaceutical composition used according to the present invention can be adapted to any form of administration, be it orally or parenterally, for example

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

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

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

The combination of the invention may be formulated for its simultaneous, separate or sequential administration, with at least a pharmaceutically acceptable excipient. This has the implication that the combination of the Sigma ligand, such as a Sigma ligand of general formula (I), and the NSAID may be administered:

- a) As a combination that is being part of the same medicament formulation, both being then administered always simultaneously.
- b) As a combination of two units, each with one of them giving rise to the possibility of simultaneous, sequential or separate administration. In a particular embodiment, the Sigma ligand of general formula (I) is independently administered from the NSAID (i.e. in two units) but at the same time. In another particular embodiment, the sigma ligand of general formula (I) is administered first, and then the NSAID is separately or sequentially administered. In yet another particular embodiment, the NSAID is administered first, and then the Sigma ligand of general formula (I) is administered, separately or sequentially, as defined.

In a particular embodiment of the present invention, the pain is selected from peripheral neuropathic pain, allodynia, causalgia, hyperalgesia, hyperesthesia, hyperpathia, neuralgia, neuritis or neuropathy. More preferably, the pain is hyperalgesia or mechanical allodynia.

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

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

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

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

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

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

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

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

Allodynia	Lowered threshold	Stimulus and response mode differ
Hyperalgesia	Increased response	Stimulus and response rate are the same
Hyperpathia	Raised threshold Increased response	Stimulus and response rate may be the same or different

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

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

According to the IASP “neuropathy/neuritis” is defined as “a disturbance of function or pathological change in a nerve: in one nerve mononeuropathy, in several nerves mononeuropathy multiplex, if diffuse and bilateral, polyneuropathy” (IASP, Classification of chronic pain, 2nd Edition, IASP Press (2002), 212).

30 In a preferred embodiment of the present invention, pain refers specifically to “post-operative pain”. “Post-operative pain” refers to pain arising or resulting from an external trauma or injury such as a cut, puncture, incision, tear, or wound into tissue of

an individual (including those that arise from all surgical procedures, whether invasive or non-invasive).

Another aspect of the invention is a method of treatment and/or prophylaxis of a patient suffering from pain, or likely to suffer pain, the method comprising administering to the patient in need of such a treatment or prophylaxis a therapeutically effective amount of a combination comprising at least one Sigma ligand as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, and at least one NSAID. By an "effective" amount or a "therapeutically effective amount" of a drug or pharmacologically active agent is meant a nontoxic but sufficient amount of the drug or agent to provide the desired effect. In the combination therapy of the present invention, an "effective amount" of one component of the combination (i.e. Sigma ligand or NSAID) is the amount of that compound that is effective to provide the desired effect when used in combination with the other component of the combination (i.e. NSAID or Sigma ligand). The amount that is "effective" will vary from subject to subject, depending on the age and general condition of the individual, the particular active agent or agents, and the like. Thus, it is not always possible to specify an exact "effective amount". However, an appropriate "effective" amount in any individual case may be determined by one of ordinary skill in the art using routine experimentation.

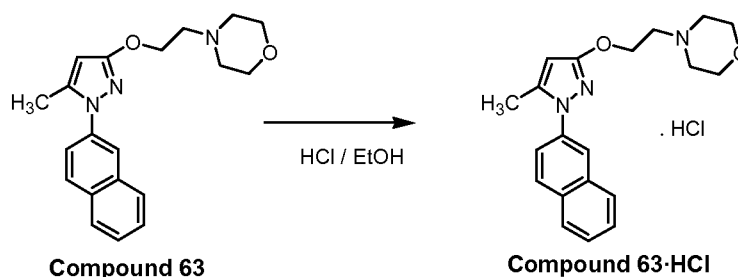
According to the present invention the dosage of the NSAID can be reduced when combined with a Sigma ligand, and therefore attaining the same analgesic effect with a reduced dosage, and thus attenuating the adverse effects.

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

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

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), 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: Assessment of analgesia in the treatment post-operative pain

2.1 General protocol.

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

Then, a skin incision in the hindpaw of about 10 mm was made by means of a scalpel, starting about 5 mm from the heel and extending toward the toes. Fascia was located and by means of curve scissors muscle was elevated and a longitudinal incision of about 5 mm was made, thus the muscle origin and insertion remained intact. The skin of the paw was stitched with a suturing stitch with breaded silk (3.0) and the wound was cleaned out with povidone.

The assessment was performed 30 minutes after the administration of product and always 4 hours after the plantar incision. The analysis was carried out evaluating the **mechanical allodynia**. It was tested using von Frey filaments: Animals were placed in methacrylate cylinders on an elevated surface, with metallic mesh floor perforated in order to apply the filaments. After an acclimation period of about 30 minutes within the cylinders, both hindpaws were stimulated (the injured and the non-injured paw, serving the latter as control), starting with the lowest force filament (0.4 g) and reaching a 15 g filament. The animal's response to pain was manifested by the withdrawal of the paw as a consequence of the painful stimulus caused by a filament.

2.1 Sigma antagonists: BD1063 and compound 63-HCl

The efficacy of selective Sigma-1 receptor antagonists BD1063 (1-[2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl]-4-methylpiperazine) supplied by Tocris Cookson Ltd. (Bristol, UK) and compound 63-HCl in rats was evaluated separately as follows:

1) BD1063 was administered at different doses (20, 40 and 80 mg/kg) and

2) compound 63·HCl was administered at different doses (10, 20, 40 and 80 mg/kg).

Both administrations were performed 3.5 hours after surgery.

The treated subjects were tested according to the mechanical allodynia protocol above. BD1063 produced a dose-dependent effect with ED₅₀=56.2mg/kg (Figure 1, 2, 3 and 4) and compound 63·HCl produced a dose dependent effect with a maximum effect of 43% (Figure 5, 6, 7, 8, 9 and 10).

2.2 NSAID: Diclofenac (Figure 1 and 5)

The efficacy of Diclofenac, BD1063 and compound 63·HCl was evaluated separately as follows:

- Diclofenac was administered at a constant dose of 0.625 mg/kg;
- BD1063 alone was administered at different doses (20, 40 and 80 mg/kg); and
- compound 63·HCl alone was administered at different doses (10, 20, 40 and 80 mg/kg).

Subsequently, the efficacy of the combined use of Diclofenac and BD1063 was assayed at different doses of BD1063 (10, 20, 40 and 80 mg/kg), while the Diclofenac dose remained constant (0.625 mg/kg) (Figure 1). The efficacy of the combined use of Diclofenac and compound 63·HCl was assayed at different doses of compound 63·HCl (10, 20, 40 and 80 mg/kg), while the Diclofenac dose remained constant (0.625 mg/kg) (Figure 5).

The administrations were performed simultaneously 3.5 hours after surgery. The treated subjects were tested according to the mechanical allodynia protocol above.

Diclofenac (0.312 mg/kg) alone produced no significant effect (ns). BD1063 produced significant effect only at 40 and 80 mg/kg. Compound 63·HCl produced significant effect only at 40 and 80 mg/kg.

As to the combinations, the combination Diclofenac + BD1063 produced a dose-dependent effect with ED₅₀=22.2mg/kg; and the combination Diclofenac + compound 63·HCl produced a dose-dependent effect with ED₅₀=29.2mg/kg. Therefore, BD1063 and compound 63·HCl enhance Diclofenac analgesia in the treatment of post-operative pain. Significantly, combinations of a sub-active dose of Diclofenac (0.625 mg/kg) and compound 63·HCl (10, 20, 40 and 80 mg/kg) administered 3.5 hours after surgery, result in an increase in the analgesic activity which is greater than the sum of the activities of each component, both related to potency (shift to the left of the dose-response curve for compound 63·HCl) and efficacy (reaching 77%, whereas maximum efficacy without the sub-active dose of Diclofenac is 43%).

2.3 NSAID: Celecoxib (Figure 2 and 8)

The efficacy of Celecoxib, BD1063 and compound 63·HCl was evaluated separately as follows:

- Celecoxib was administered at a constant dose of 0.625 mg/kg;
- BD1063 alone was administered at different doses (20, 40 and 80 mg/kg); and

- compound 63·HCl alone was administered at different doses (10, 20, 40 and 80 mg/kg).

Subsequently, the efficacy of the combined use of Celecoxib and BD1063 was assayed at different doses of BD1063 (10, 20, 40 and 80 mg/kg), while the Celecoxib dose remained constant (0.625 mg/kg) (Figure 2). The efficacy of the combined use of Celecoxib and compound 63·HCl was assayed at different doses of compound 63·HCl (10, 20, 40 and 80 mg/kg), while the Celecoxib dose remained constant (0.625 mg/kg) (Figure 8).

The administrations were performed simultaneously 3.5 hours after surgery. The treated subjects were tested according to the mechanical allodynia protocol above.

Celecoxib (0.625 mg/kg) alone produced no significant effect (ns). BD1063 produced significant effect only at 40 and 80 mg/kg. Compound 63·HCl produced significant effect only at 40 and 80 mg/kg.

As to the combinations, the combination Celecoxib + BD1063 produced a dose-dependent effect with ED₅₀=24mg/kg; and the combination Celecoxib + compound 63·HCl produced a dose-dependent effect with ED₅₀=34.9mg/kg. Therefore, BD1063 and compound 63·HCl enhance Celecoxib analgesia in the treatment of post-operative pain. Significantly, combinations of a sub-active dose of Celecoxib (0.625 mg/kg) and compound 63·HCl (10, 20, 40 and 80 mg/kg) administered 3.5 hours after surgery, result in an increase in the analgesic activity which is greater than the sum of the activities of each component, both related to potency (shift to the left of the dose-response curve for compound 63·HCl) and efficacy (reaching 79%, whereas maximum efficacy without the sub-active dose of Celecoxib is 43%).

2.4 NSAID: Paracetamol (Figure 3 and 6)

The efficacy of Paracetamol, BD1063 and compound 63·HCl was evaluated separately as follows:

- Paracetamol was administered at a constant dose of 20 mg/kg;
- BD1063 alone was administered at different doses (20, 40 and 80 mg/kg); and
- compound 63·HCl alone was administered at different doses (10, 20, 40 and 80 mg/kg).

Subsequently, the efficacy of the combined use of Paracetamol and BD1063 was assayed at different doses of BD1063 (10, 20, 40 and 80 mg/kg), while the Paracetamol dose remained constant (20 mg/kg) (Figure 3). The efficacy of the combined use of Paracetamol and compound 63·HCl was assayed at different doses of compound 63·HCl (5, 10, 20, 40 and 80 mg/kg), while the Paracetamol dose remained constant (20 mg/kg) (Figure 6).

The administrations were performed simultaneously 3.5 hours after surgery. The treated subjects were tested according to the mechanical allodynia protocol above.

Paracetamol (20 mg/kg) alone produced no significant effect (ns). BD1063 produced significant effect only at 40 and 80 mg/kg. Compound 63·HCl produced significant effect only at 40 and 80 mg/kg.

As to the combinations, the combination Paracetamol + BD1063 produced a dose-dependent effect with ED₅₀=28.8mg/kg; and the combination Paracetamol + compound 63·HCl produced a dose-dependent effect with ED₅₀=8.2mg/kg. Therefore, BD1063 and compound 63·HCl enhance Paracetamol analgesia in the treatment of post-operative pain. Significantly, combinations of a sub-active dose of Paracetamol (20 mg/kg) and compound 63·HCl (5, 10, 20, 40 and 80 mg/kg) administered 3.5 hours after surgery, result in an increase in the analgesic activity which is greater than the sum of the activities of each component, both related to potency (shift to the left of the dose-response curve for compound 63·HCl) and efficacy (reaching 94%, whereas maximum efficacy without the sub-active dose of Paracetamol is 43%).

2.5 NSAID: Metamizole (Figure 4 and 7)

The efficacy of Metamizole, BD1063 and compound 63·HCl was evaluated separately as follows:

- Metamizole was administered at a constant dose of 0.156 mg/kg;
- BD1063 alone was administered at different doses (20, 40 and 80 mg/kg); and
- compound 63·HCl alone was administered at different doses (10, 20, 40 and 80 mg/kg).

Subsequently, the efficacy of the combined use of Metamizole and BD1063 was assayed at different doses of BD1063 (10, 20, 40 and 80 mg/kg), while the Metamizole dose remained constant (0.156 mg/kg) (Figure 4). The efficacy of the combined use of Metamizole and compound 63·HCl was assayed at different doses of compound 63·HCl (5, 10, 20, 40 and 80 mg/kg), while the Metamizole dose remained constant (0.156 mg/kg) (Figure 7).

The administrations were performed simultaneously 3.5 hours after surgery. The treated subjects were tested according to the mechanical allodynia protocol above.

Metamizole (0.156 mg/kg) alone produced no significant effect (ns). BD1063 produced significant effect only at 40 and 80 mg/kg. Compound 63·HCl produced significant effect only at 40 and 80 mg/kg.

As to the combinations, the combination Metamizole + BD1063 produced a dose-dependent effect with ED₅₀=38.8mg/kg; and the combination Metamizole + compound 63·HCl produced a dose-dependent effect with ED₅₀=7.9mg/kg. Therefore, BD1063 and compound 63·HCl enhance Metamizole analgesia in the treatment of post-operative pain. Significantly, combinations of a sub-active dose of Metamizole (0.156 mg/kg) and compound 63·HCl (5, 10, 20, 40 and 80 mg/kg) administered 3.5 hours after surgery, result in an increase in the analgesic activity which is greater than the sum of the activities of each component, both related to potency (shift to the left of the dose-response curve for compound 63·HCl) and efficacy (reaching 100%, whereas maximum efficacy without the sub-active dose of Metamizole is 43%).

2.6 NSAID: Ibuprofen (Figure 9)

The efficacy of Ibuprofen and compound 63·HCl was evaluated separately as follows:

- Ibuprofen was administered at a constant dose of 0.625 mg/kg; and
- compound 63·HCl alone was administered at different doses (10, 20, 40 and 80 mg/kg).

Subsequently, the efficacy of the combined use of ibuprofen and compound 63·HCl was assayed at different doses of compound 63·HCl (10, 20, 40 and 80 mg/kg), while the Ibuprofen dose remained constant (0.625 mg/kg) (Figure 9).

The administrations were performed simultaneously 3.5 hours after surgery. The treated subjects were tested according to the mechanical allodynia protocol above.

Ibuprofen (0.625 mg/kg) alone produced no significant effect (ns). Compound 63·HCl produced significant effect only at 40 and 80 mg/kg.

As to the combinations, the combination Ibuprofen + compound 63·HCl produced a dose-dependent effect with ED₅₀=21.7mg/kg. Therefore, compound 63·HCl enhances Ibuprofen analgesia in the treatment of post-operative pain. Significantly, combinations of a sub-active dose of Ibuprofen (0.625 mg/kg) and compound 63·HCl (10, 20, 40 and 80 mg/kg) administered 3.5 hours after surgery, result in an increase in the analgesic activity which is greater than the sum of the activities of each component, both related to potency (shift to the left of the dose-response curve for compound 63·HCl) and efficacy (reaching 100%, whereas maximum efficacy without the sub-active dose of Ibuprofen is 43%).

2.7 NSAID: Naproxen (Figure 10)

The efficacy of Naproxen and compound 63·HCl was evaluated separately as follows:

- Naproxen was administered at a constant dose of 0.312 mg/kg; and
- compound 63·HCl alone was administered at different doses (10, 20, 40 and 80 mg/kg).

Subsequently, the efficacy of the combined use of Naproxen and compound 63·HCl was assayed at different doses of compound 63·HCl (5, 10, 20 and 40 mg/kg), while the Naproxen dose remained constant (0.312 mg/kg) (Figure 10).

The administrations were performed simultaneously 3.5 hours after surgery. The treated subjects were tested according to the mechanical allodynia protocol above.

Naproxen (0.312 mg/kg) alone produced no significant effect (ns). Compound 63·HCl produced significant effect only at 40 and 80 mg/kg.

As to the combinations, the combination Naproxen + compound 63·HCl produced a dose-dependent effect with ED₅₀=10.8mg/kg. Therefore, compound 63·HCl enhances Naproxen analgesia in the treatment of post-operative pain. Significantly, combinations of a sub-active dose of Naproxen (0.312 mg/kg) and compound 63·HCl (5, 10, 20 and 40 mg/kg) administered 3.5 hours after surgery, result in an increase in the analgesic activity which is greater than the sum of the activities of each component, both related

to potency (shift to the left of the dose-response curve for compound 63·HCl) and efficacy (reaching 97%, whereas maximum efficacy without the sub-active dose of Naproxen is 43%)

5 The following table summarizes all the results:

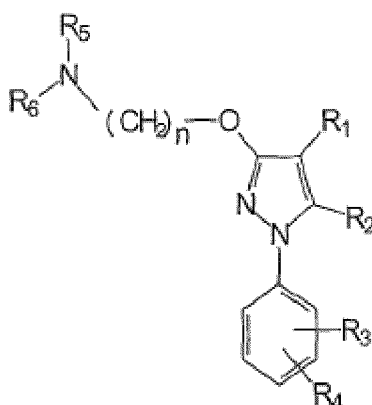
[illegible]

References:

- Botting-RM ; *Clinical Infectious Diseases*; **2000** ; 31:S202–10
- Cobos, E.J. *et al.*; *Curr. Neuropharmacol.*; **2008**; 6, 344-366.
- Dugowson *et al.* ; *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* ; **2006** 17 347–354
- 5 Hellewell, S.B. and Bowen, W.D.; *Brain Res.* ; **1990** ; 527, 244-253
- Herndon *et al.* ; *Pharmacotherapy* ; **2008**; 28(6), 788–805
- Hinz *et al.*; *FASEB Journal*; **2007** ; 7, 2343-2351
- Leitner, M.L. ; *Eur. J. Pharmacol.* ; **1994** ; 259 ; 65-69
- Maurice, T. *et al.* ; *Pharmacol. Ther.*; **2009**; 124, 195-206
- 10 Prasad, P.D. *et al.* ; *J. Neurochem.* ; **1998** ; 70 (2) ; 443-451
- Quiron, R. *et al.* ; *Trends Pharmacol. Sci.* ; **1992** ; 13 : 85-86
- Romero, L., *et al.* ; *Br.J.Pharmacol.* ; **2012**; doi: 10.1111/j.1476-5381
- Ronsisvalle, G. *et al.* ; *Pure Appl. Chem.* ; **2001** ; 73 ; 1499-1509
- Telleria-Diaz *et al.* ; *Pain*; **2010** 148, 26–35

CLAIMS

1. A synergistic combination comprising at least one Sigma ligand and at least one Non-steroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID).
2. The synergistic combination according to claim 1, wherein the at least one sigma ligand has a general formula (I)



(I)

wherein,

R₁ 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 heterocyclalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, and halogen;

R₂ 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 heterocyclalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, and halogen;

R₃ and **R₄** 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 heterocyclalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -

NR_8R_9 , $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, and halogen, or together with the phenyl 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 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;

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 0, 1 or 2;

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 alkoxy, substituted or unsubstituted aryloxy, and halogen,

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

3. The synergistic combination according to claim 2, wherein R_1 is selected from H, $-\text{COR}_8$, and substituted or unsubstituted alkyl.

4. The synergistic combination according to any one of claims 2 or 3, wherein R_2 is H or substituted or unsubstituted alkyl.

5. The synergistic combination according to any one of claims 2 to 4, wherein R_3 and R_4 together with the phenyl group form a naphthyl ring system.

6. The synergistic combination according to any one of claims 2 to 5, wherein n is selected from 2, 3, and 4.

7. The synergistic combination according to any one claims 2 to 6, wherein R_5 and R_6 together form a morpholine-4-yl group.

8. The synergistic combination according to claim 2, wherein the sigma ligand of general formula (I) is selected from:

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

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

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

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

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

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

- [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy)ethyl]piperidin-4-yl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridine,
- [8] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-4-methylpiperazine,
- [9] Ethyl 4-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} piperazine carboxylate,
- [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy)ethyl)piperazin-1-yl)ethanone,
- [11] 4-{2-[1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,
- [12] 1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
- [13] 1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
- [14] 1-[2-(1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy)ethyl]piperidine,
- [15] 1-{2-[1-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-1H-imidazole,
- [16] 4-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} morpholine,
- [17] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
- [18] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
- [19] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine,
- [20] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-1H-imidazole,
- [21] 2-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline,
- [22] 4-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl} morpholine,
- [23] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-3-[4-(pyrrolidin-1-yl)butoxy]-1H-pyrazole,
- [24] 1-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}piperidine,
- [25] 1-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-4-methylpiperazine,
- [26] 1-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-1H-imidazole,
- [27] 4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-diethylbutan-1-amine,
- [28] 1-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-4-phenylpiperidine,
- [29] 1-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-6,7-dihydro-1H-indol-4(5H)-one,
- [30] 2-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline,
- [31] 4-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} morpholine,
- [32] 2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-diethylethanamine,

- [33] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-isopropyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
[34] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-isopropyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
[35] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} piperidine,
[36] 2-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline,
[37] 4-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,
[38] 2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy] N,N-diethylethanamine,
[39] 1-(3,4-dichlorophenyl)-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
[40] 1-{2-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine,
[41] 1-(3,4-dichlorophenyl)-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
[42] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperazine,
[43] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}pyrrolidin-3-amine,
[44] 4-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} morpholine,
[46] 2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-diethylethanamine,
[47] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
[48] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]-1H-pyrazole,
[49] 1-{2-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-4,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl} piperidine,
[50] 4-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}morpholine,
[51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}-2,6-dimethylmorpholine,
[52] 1-{4-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}piperidine,
[53] 1-(3,4-Dichlorophenyl)-3-[4-(pyrrolidin-1-yl)butoxy]-1H-pyrazole,
[55] 4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-N,N-diethylbutan-1-amine,
[56] N-benzyl-4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-N-methylbutan-1-amine,
[57] 4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]-N-(2-methoxyethyl)-N-methylbutan-1-amine,
[58] 4-{4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy]butyl}thiomorpholine,
[59] 1-[1-(3,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-3-(2-morpholinoethoxy)-1H-pyrazol-4-yl]ethanone,
[60] 1-{1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazol-4-yl}ethanone,
[61] 1-{1-(3,4-dichlorophenyl)-5-methyl-3-[2-(piperidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazol-4-yl}ethanone,

- [62] 1-{1-(3,4-dichlorophenyl)-3-[2-(diethylamino)ethoxy]-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl}ethanone,
 [63] 4-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine,
 [64] N,N-Diethyl-2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy] ethanamine,
 [65] 1-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}piperidine, and
 [66] 5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-1H-pyrazole,
 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof.

9. The synergistic combination according to any one of the preceding claims, wherein the NSAID is selected from the group consisting of paracetamol, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, dexketoprofen, mefenamic acid, piroxicam, meloxicam, flurbiprofen, aceclofenac, acetaminophen, alclofenac, amfenac, bendazac, bromfenac, bumadizone, bufexamac, diclofenac, difenpiramide, etodolac, felbinac, fentiazac, indomethacin, ketorolac, lonazolac, oxametacin, proglumetacin, sulindac, tolmetin, zomepirac, celecoxib, cimicoxib, deracoxib, etoricoxib, firocoxib, lumiracoxib, mavacoxib, parecoxib, robenacoxib, rofecoxib, valdecoxib, ampyrone, azapropazone, clofezone, kebuzone, metamizole, mofebutazone, nifenazone, oxyphenbutazone, phenazone, phenylbutazone, sulfapyrazone, suxibuzone and feprazone;

10. The synergistic combination according to any one of the preceding claims, wherein the NSAID is selected from the group consisting of paracetamol, ibuprofen, naproxen, diclofenac, celecoxib and metamizole.

11. The synergistic combination according to any one of the preceding claims, wherein the combination comprises:

- 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine or a salt thereof and diclofenac or celecoxib; or
 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine or a salt thereof and metamizole; or
 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine or a salt thereof and ibuprofen or naproxen; or
 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine or a salt thereof and paracetamol.

12. The synergistic combination according to any one of the preceding claims, wherein the combination comprises:

- 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine hydrochloride and diclofenac or celecoxib; or
 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine hydrochloride and metamizole; or
 4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine hydrochloride and ibuprofen or naproxen; or

4-{2-[5-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine hydrochloride and paracetamol.

13. The synergistic combination according to any one of the preceding claims for use in the prophylaxis and/or treatment of pain.

14. The synergistic combination for use according to claim 13 wherein the pain is selected from peripheral neuropathic pain, allodynia, causalgia, hyperalgesia, hyperesthesia, hyperpathia, neuralgia, neuritis and neuropathy.

15. The synergistic combination for use according to claim 13 wherein the pain is post-operative pain.

16. Sigma ligand as defined in any one of claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, for use in synergistically potentiating the analgesic effect of an NSAID when said NSAID is used in the prophylaxis and/or treatment of pain.

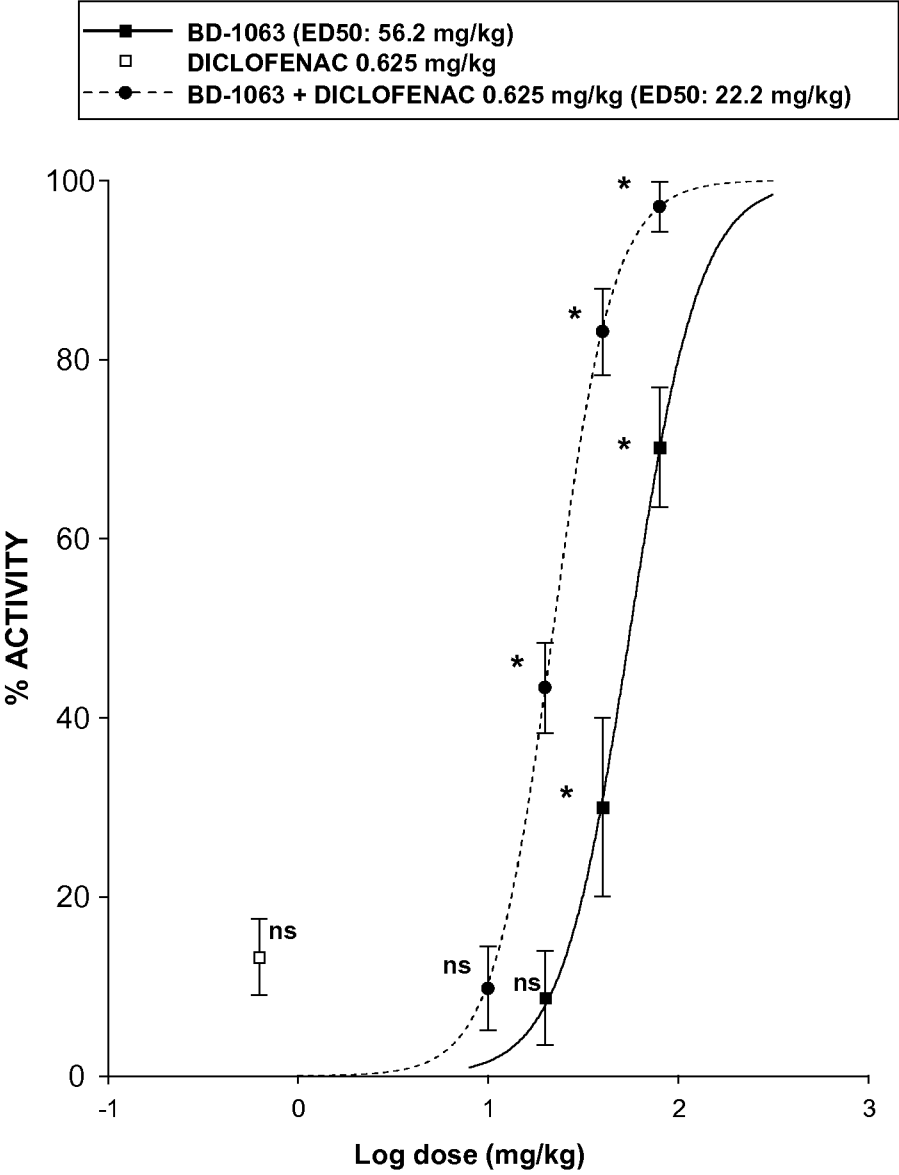


FIG. 1

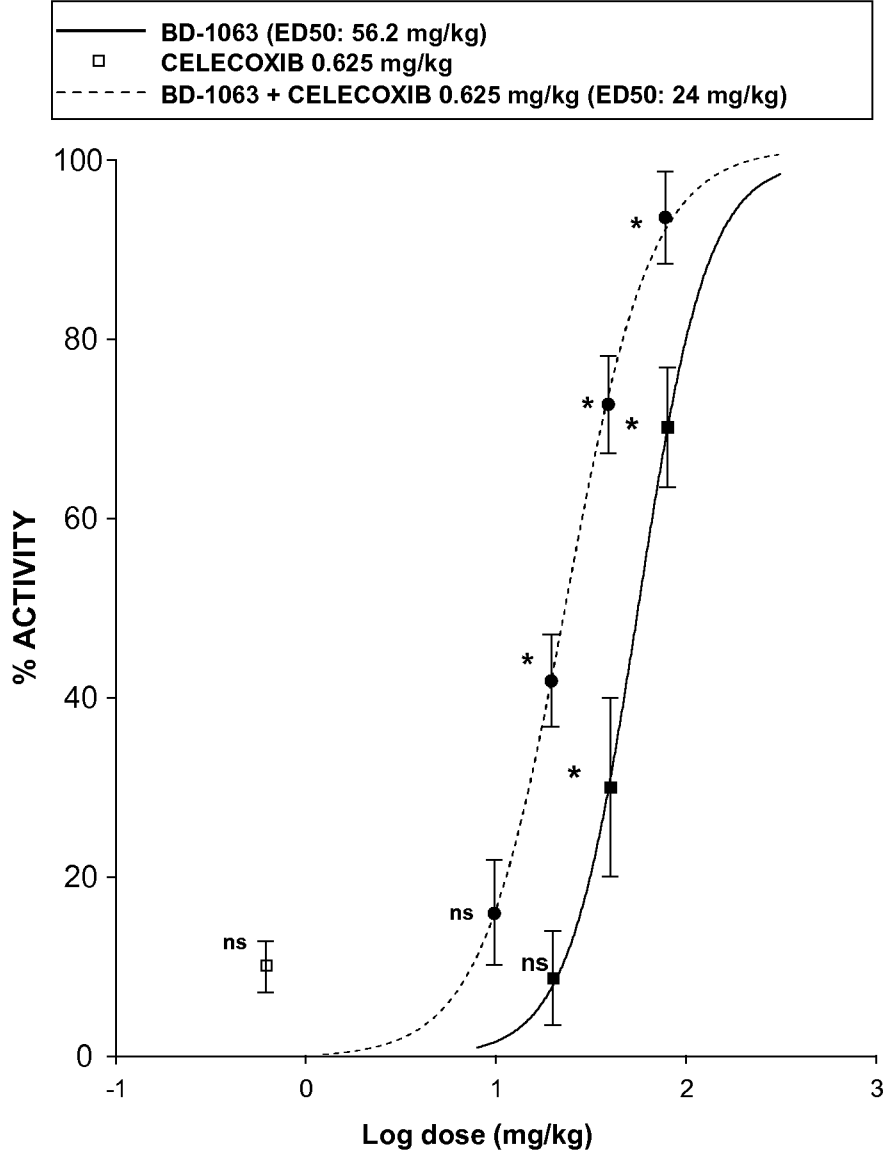


FIG. 2

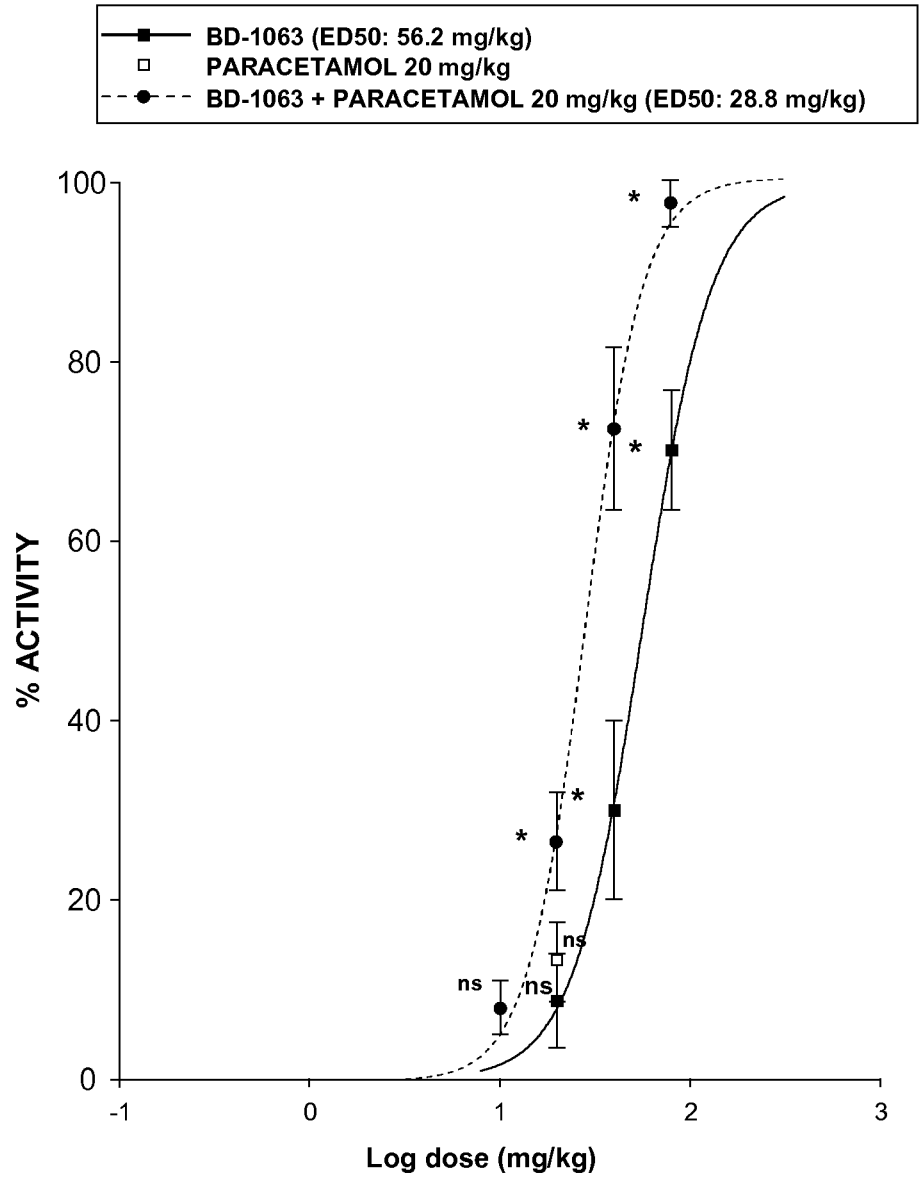


FIG. 3

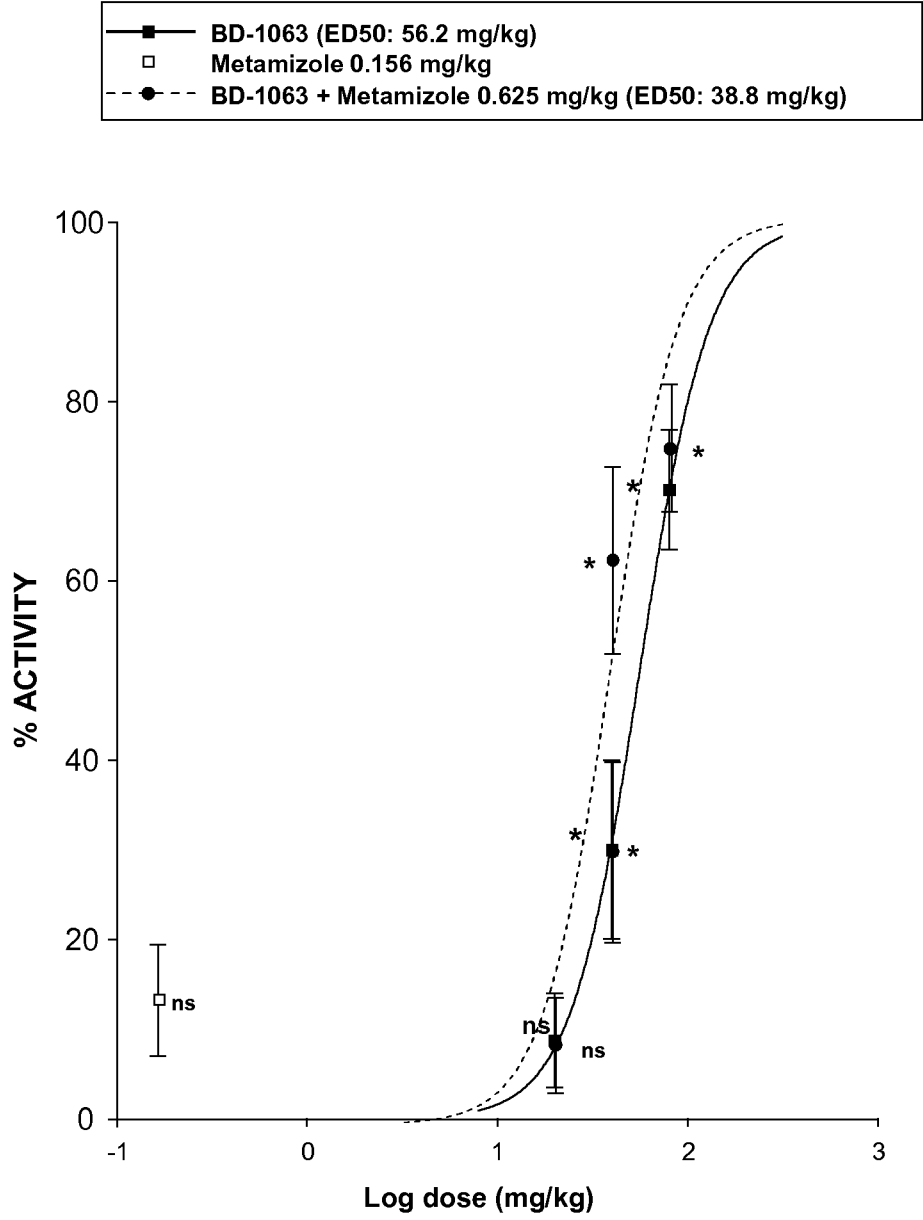


FIG. 4

5/10

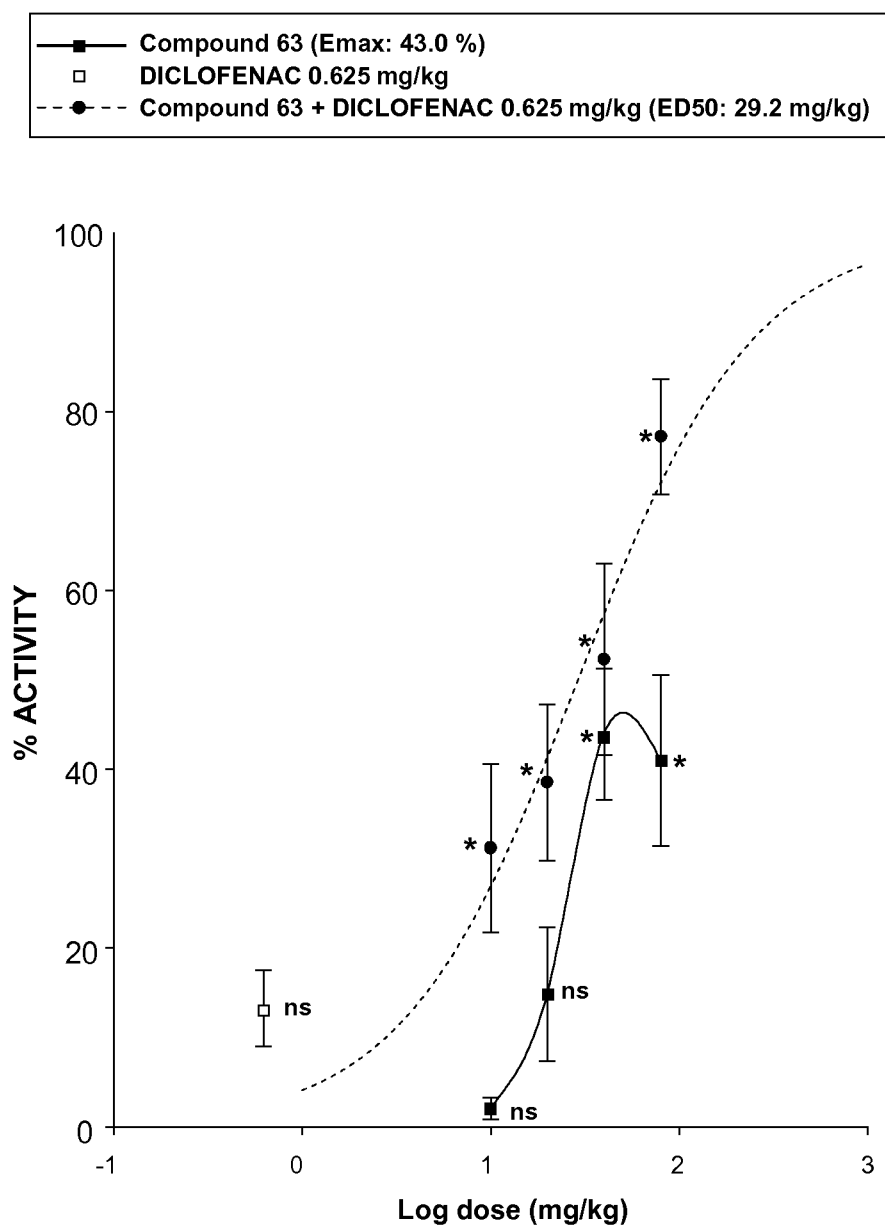


FIG. 5

6/10

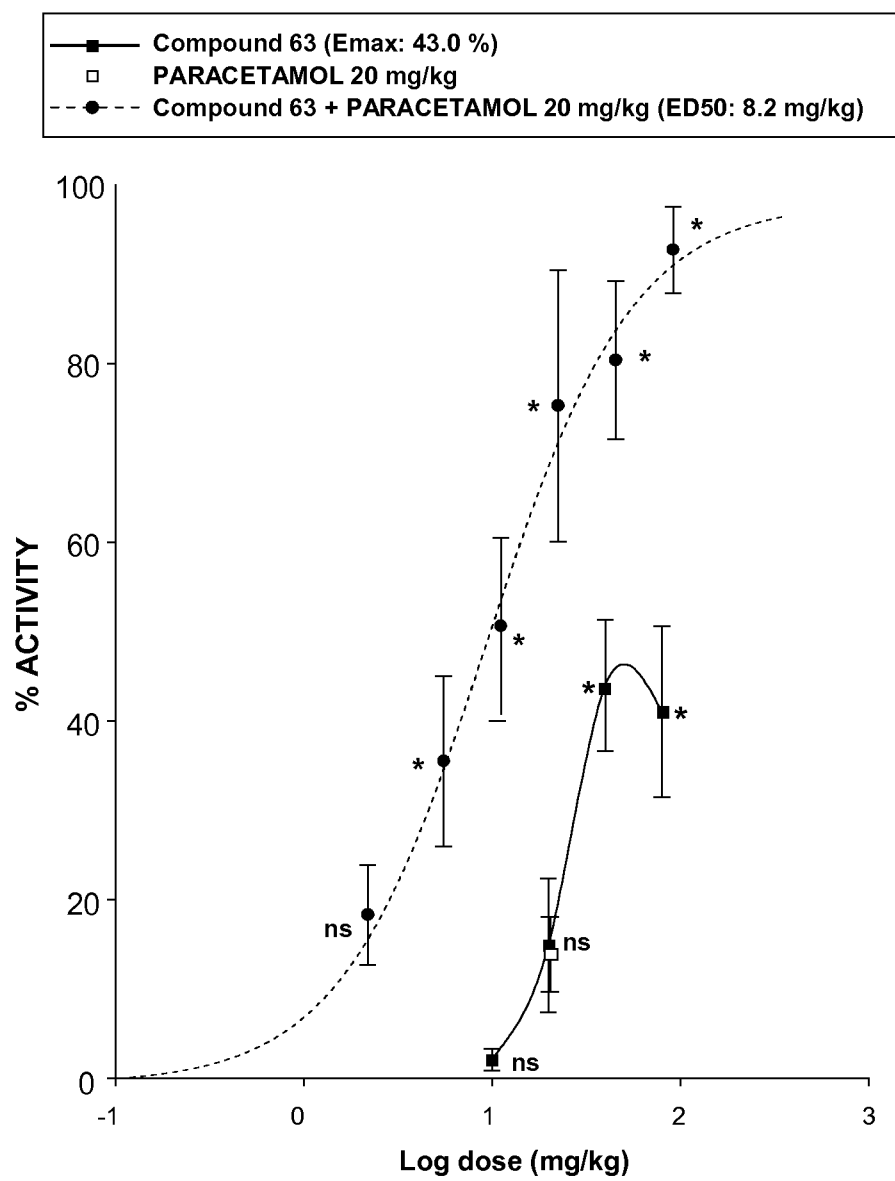


FIG. 6

7/10

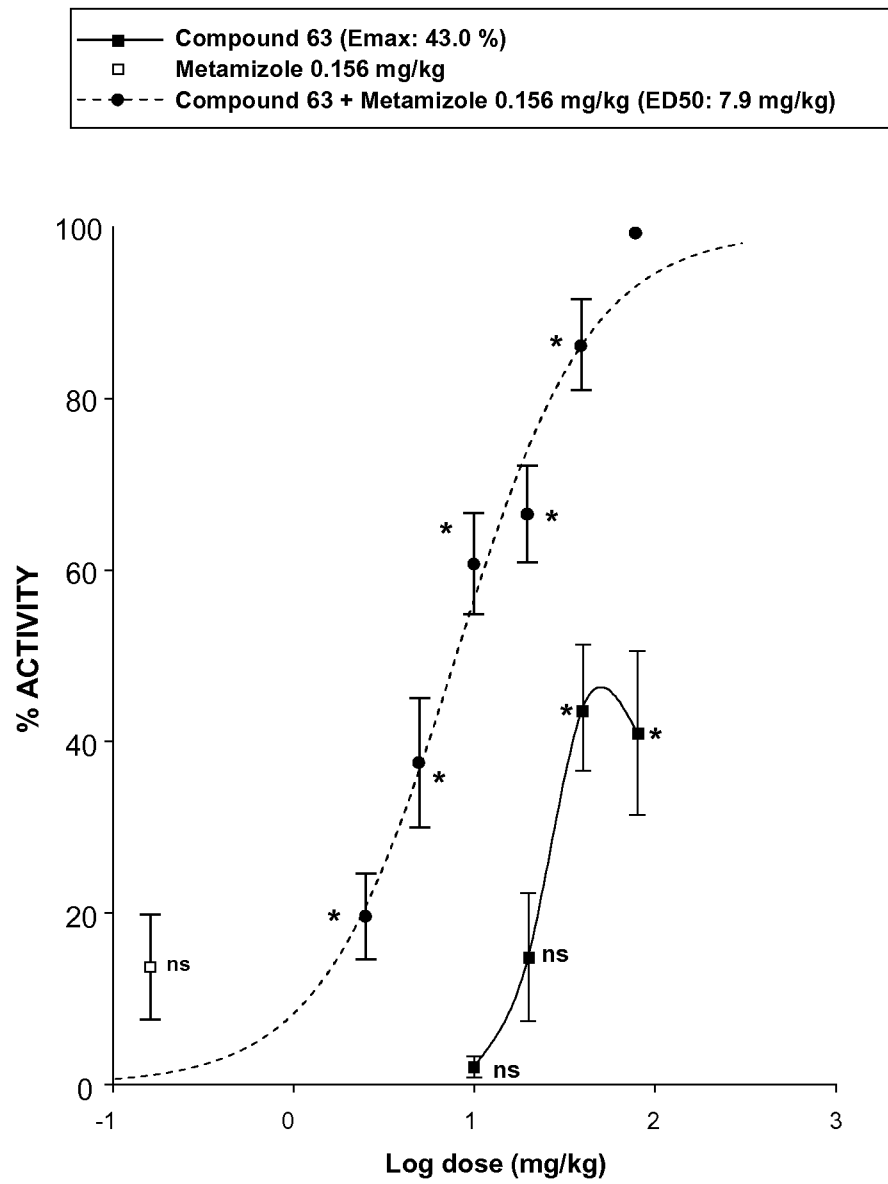


FIG. 7

8/10

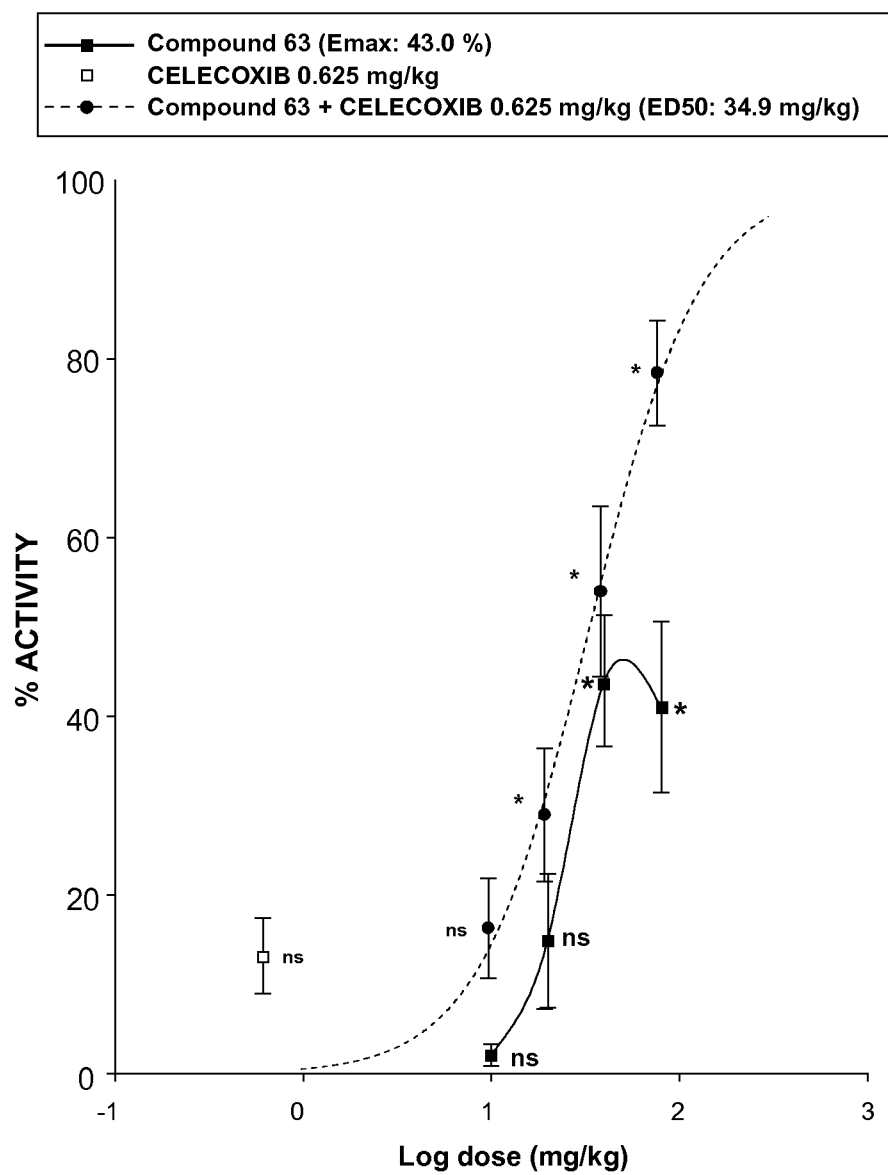


FIG. 8

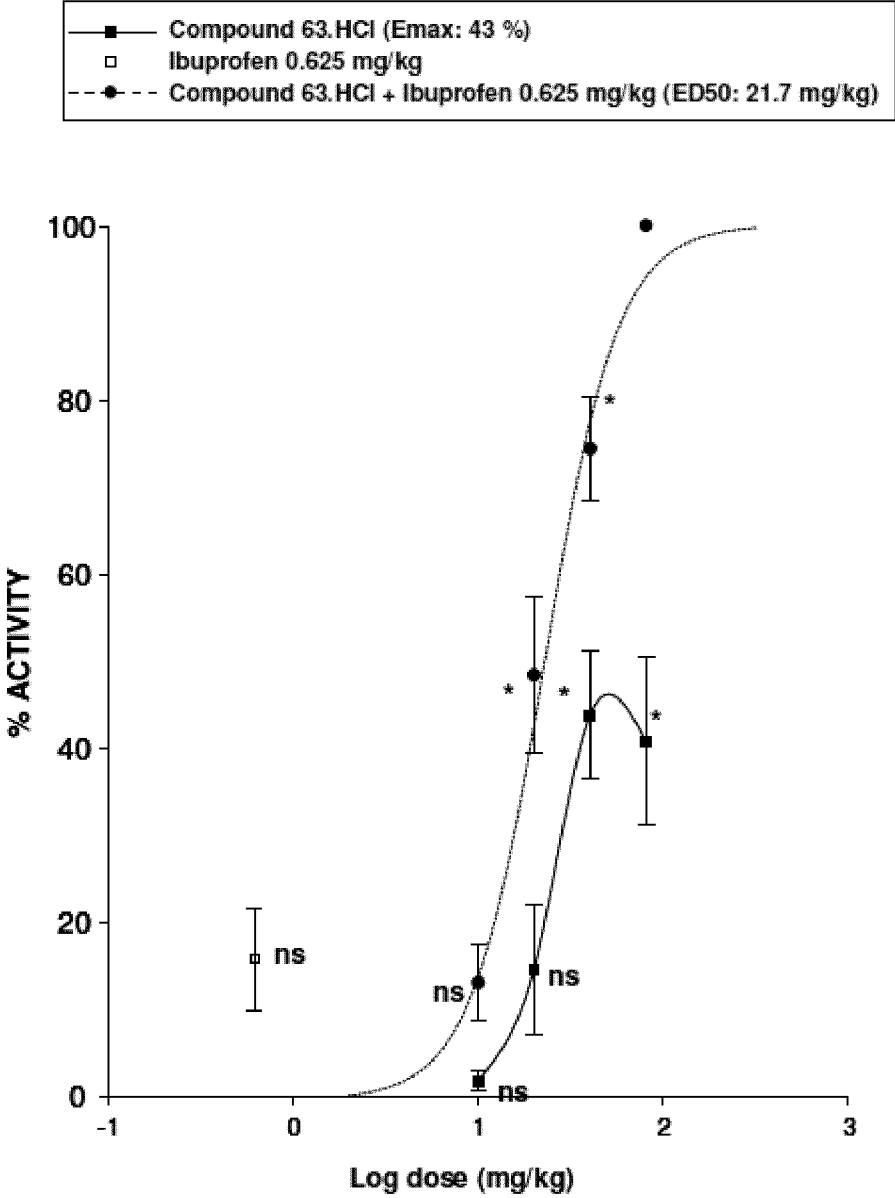


FIG. 9

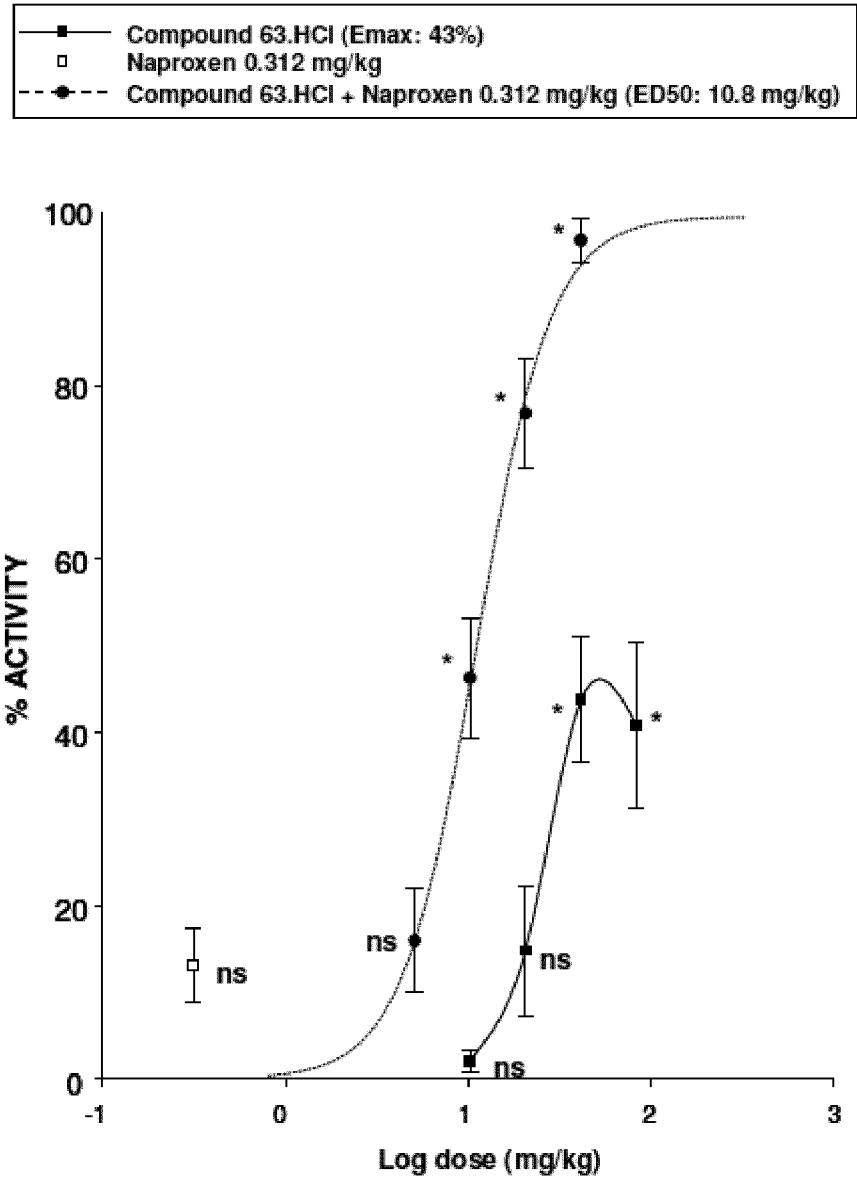


FIG. 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/069370

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/415 A61K31/167 A61K31/196 A61K31/4152 A61K45/06
A61K31/4523 A61K31/4725 A61K31/496 A61K31/5377 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 A61P

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/156497 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; VELA HERNANDEZ JOSE MIGUEL [ES]; MARTIN FONTELLE) 22 November 2012 (2012-11-22) page 22, line 31 - page 23, line 13 -----	1-13,16
Y	WO 2006/021462 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]; LAGGNER CHRISTIAN [AT]; CUBERES-ALTISENT MARIA R) 2 March 2006 (2006-03-02) cited in the application claims 1, 16 -----	1-16
Y	EP 2 116 539 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]) 11 November 2009 (2009-11-11) cited in the application claims 1, 9 ----- -/-	1-16



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 application or patent 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

15 October 2014

Date of mailing of the international search report

31/10/2014

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

Lemarchand, Aude

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/069370

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 2 292 236 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]) 9 March 2011 (2011-03-09) claims 1, 10-13 -----	1-13,16
Y	EP 2 460 519 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]) 6 June 2012 (2012-06-06) claims 1, 4, 9, 12 -----	1-13,16
Y	EP 2 353 598 A1 (ESTEVE LABOR DR [ES]) 10 August 2011 (2011-08-10) claims page 30; example 1; compounds 63, 63HCl -----	1-16
Y	JOSÉ LUIS DÍAZ ET AL: "Synthesis and Biological Evaluation of the 1-Arylpyrazole Class of [sigma] 1 Receptor Antagonists: Identification of 4-{2-[5-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-1 H -pyrazol-3-yloxy]ethyl}morpholine (S1RA, E-52862)", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 55, no. 19, 11 October 2012 (2012-10-11), pages 8211-8224, XP055094581, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm3007323 abstract page 8219, left-hand column, paragraph 3-4 -----	1-14,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/069370

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012156497	A1	22-11-2012	AR 086636 A1 15-01-2014
		AU 2012258219 A1 28-11-2013	
		CA 2836353 A1 22-11-2012	
		CN 103547264 A 29-01-2014	
		CO 6831985 A2 10-01-2014	
		EP 2524694 A1 21-11-2012	
		EP 2709620 A1 26-03-2014	
		JP 2014518869 A 07-08-2014	
		KR 20140033442 A 18-03-2014	
		SG 194924 A1 30-12-2013	
		US 2014107111 A1 17-04-2014	
		WO 2012156497 A1 22-11-2012	
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 5139061 B2 06-02-2013	
		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 2116539	A1	11-11-2009	AU 2009239968 A1 29-10-2009
		CA 2722345 A1 29-10-2009	
		CN 102066334 A 18-05-2011	
		CO 6410301 A2 30-03-2012	
		EC SP10010634 A 30-12-2010	
		EP 2116539 A1 11-11-2009	
		EP 2276744 A1 26-01-2011	
		EP 2671875 A1 11-12-2013	
		JP 2011518807 A 30-06-2011	
		KR 20110011640 A 08-02-2011	
		NZ 588829 A 25-10-2013	
		RU 2010147925 A 27-05-2012	
		SG 190578 A1 28-06-2013	
		US 2011112095 A1 12-05-2011	
		WO 2009130310 A1 29-10-2009	
EP 2292236	A1	09-03-2011	AR 077876 A1 28-09-2011
		AU 2010283761 A1 08-03-2012	
		CA 2770441 A1 17-02-2011	
		CN 102497864 A 13-06-2012	
		CO 6511240 A2 31-08-2012	
		EP 2292236 A1 09-03-2011	
		EP 2464356 A1 20-06-2012	
		JP 2013501754 A 17-01-2013	
		KR 20120055692 A 31-05-2012	
		MA 33569 B1 01-09-2012	
		NZ 598213 A 30-05-2014	
		RU 2012109554 A 20-09-2013	
		SG 178338 A1 29-03-2012	
		TW 201121959 A 01-07-2011	
		US 2012141606 A1 07-06-2012	
		WO 2011018487 A1 17-02-2011	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/069370

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2460519	A1	06-06-2012	AR 084730 A1 05-06-2013
		AU 2011334880 A1 11-07-2013	
		CA 2819442 A1 07-06-2012	
		CN 103313709 A 18-09-2013	
		CO 6781549 A2 31-10-2013	
		EP 2460519 A1 06-06-2012	
		EP 2646025 A1 09-10-2013	
		JP 2014501732 A 23-01-2014	
		KR 20130135881 A 11-12-2013	
		MA 34878 B1 01-02-2014	
		SG 190745 A1 31-07-2013	
		US 2013324535 A1 05-12-2013	
		WO 2012072782 A1 07-06-2012	
EP 2353598	A1	10-08-2011	AR 080134 A1 14-03-2012
		AU 2011212389 A1 26-07-2012	
		CA 2788029 A1 11-08-2011	
		CN 102781445 A 14-11-2012	
		CO 6602137 A2 18-01-2013	
		EP 2353598 A1 10-08-2011	
		EP 2531191 A1 12-12-2012	
		JP 2013518858 A 23-05-2013	
		KR 20130033351 A 03-04-2013	
		MA 34045 B1 05-03-2013	
		NZ 601131 A 27-06-2014	
		RU 2012137501 A 10-03-2014	
		SG 182627 A1 30-08-2012	
		TW 201202227 A 16-01-2012	
		US 2012302568 A1 29-11-2012	
		WO 2011095584 A1 11-08-2011	

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

Carrera 5 No. 34 - 03 Bogotá D.C., Colombia.

Tel: + 57 (1) 601-7700 Fax: + 57 (1) 601-7799 e-mail: office@olartemoure.com
www.olartemoure.com

-MACIÓN-

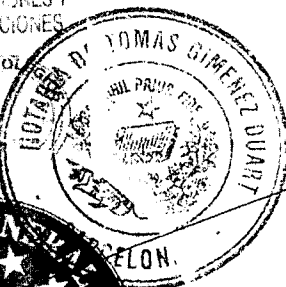
YO, TOMÁS GIMÉNEZ DUART, NOTARIO DEL IL.LUSTRE COL·LEGI DE NOTARIS DE CATALUNYA, Y POR OPOSICIÓN NOTARIO DE BARCELONA,-----

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

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

SELO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES

FE PÚBLICA
NOTARIAL



0176823879

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

AP6536922

14/2011

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

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Pais: España
Country / Pays

El presente documento público

This public document / Le présent acte public

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

Certificado

Certified / Attesté

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

10. Firma:
Signature / Signature:

A221621105



Esteban Cuyás Henche
Secretario

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

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

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

RESUMEN

La invención se refiere a una combinación sinérgica que comprende un ligando sigma, particularmente un ligando sigma de fórmula general (I), y un compuesto AINE, un medicamento que
5 comprende dicha combinación de principios activos, y el uso de dicha combinación de principios activos para la fabricación de un medicamento, particularmente para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor.

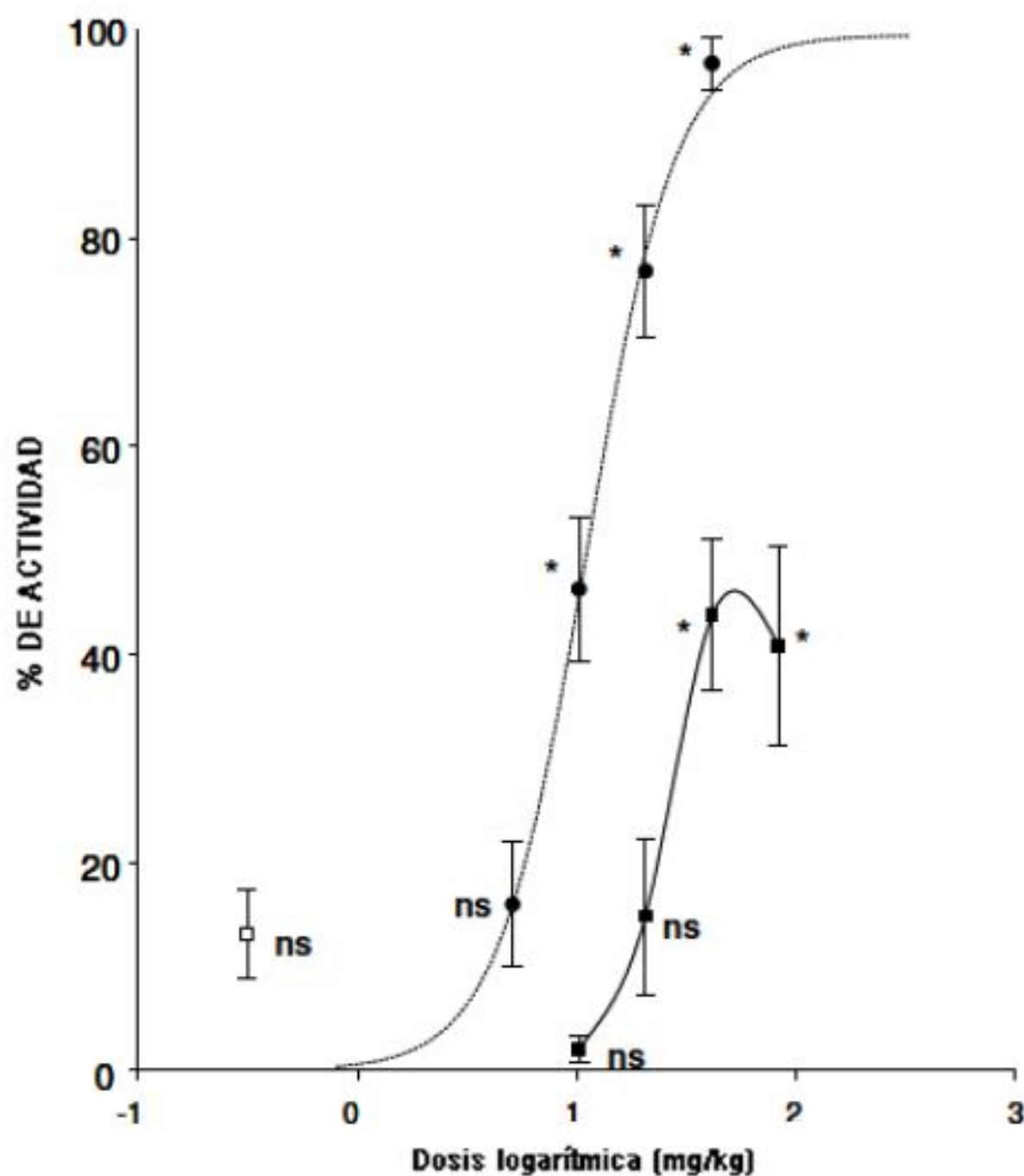
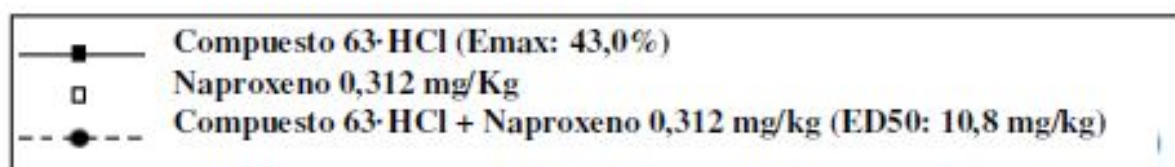
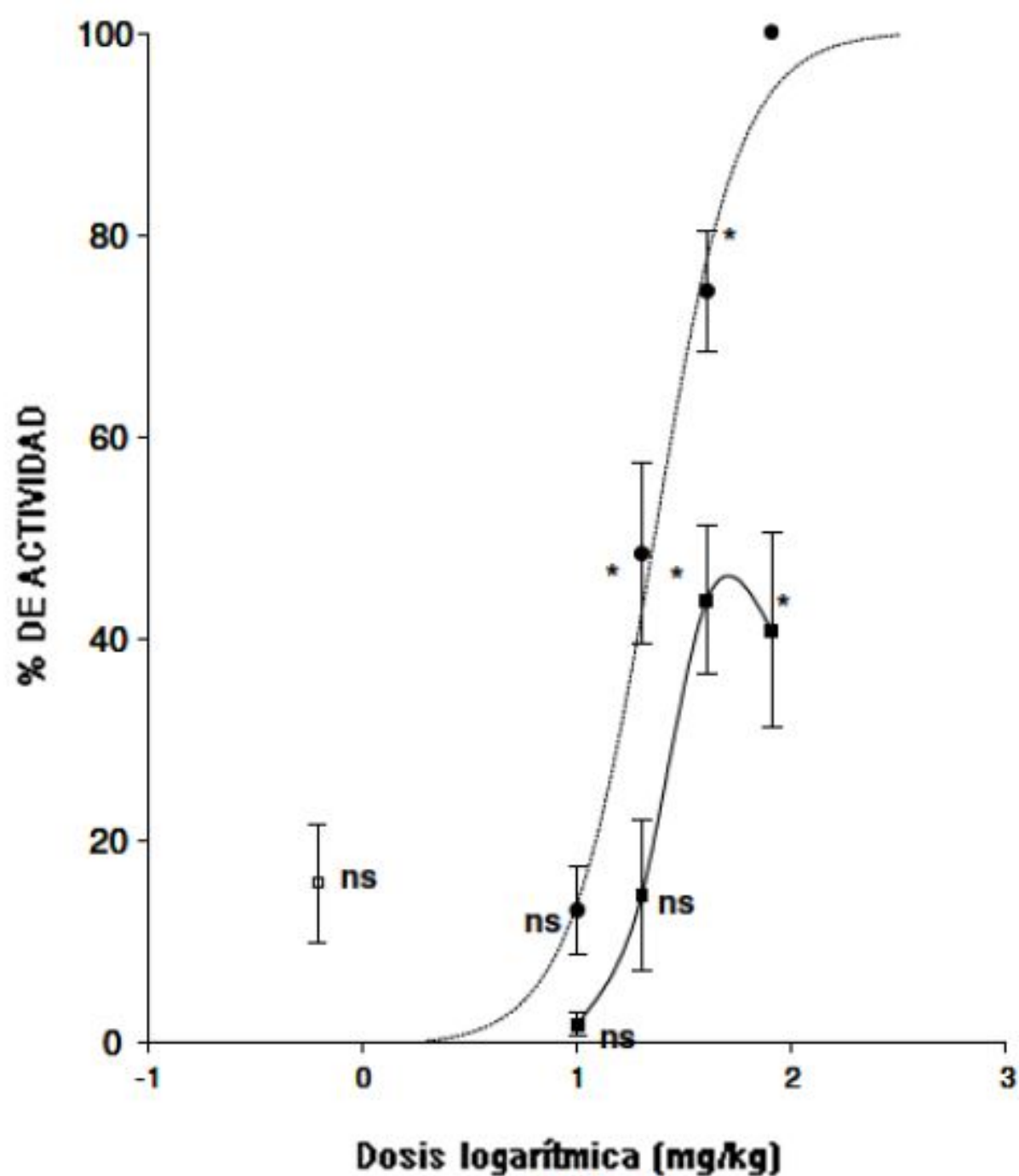
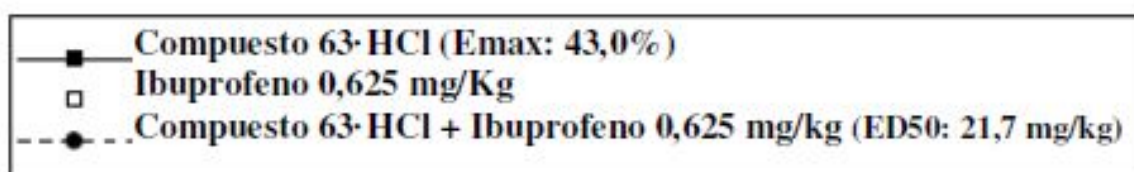


FIG. 10



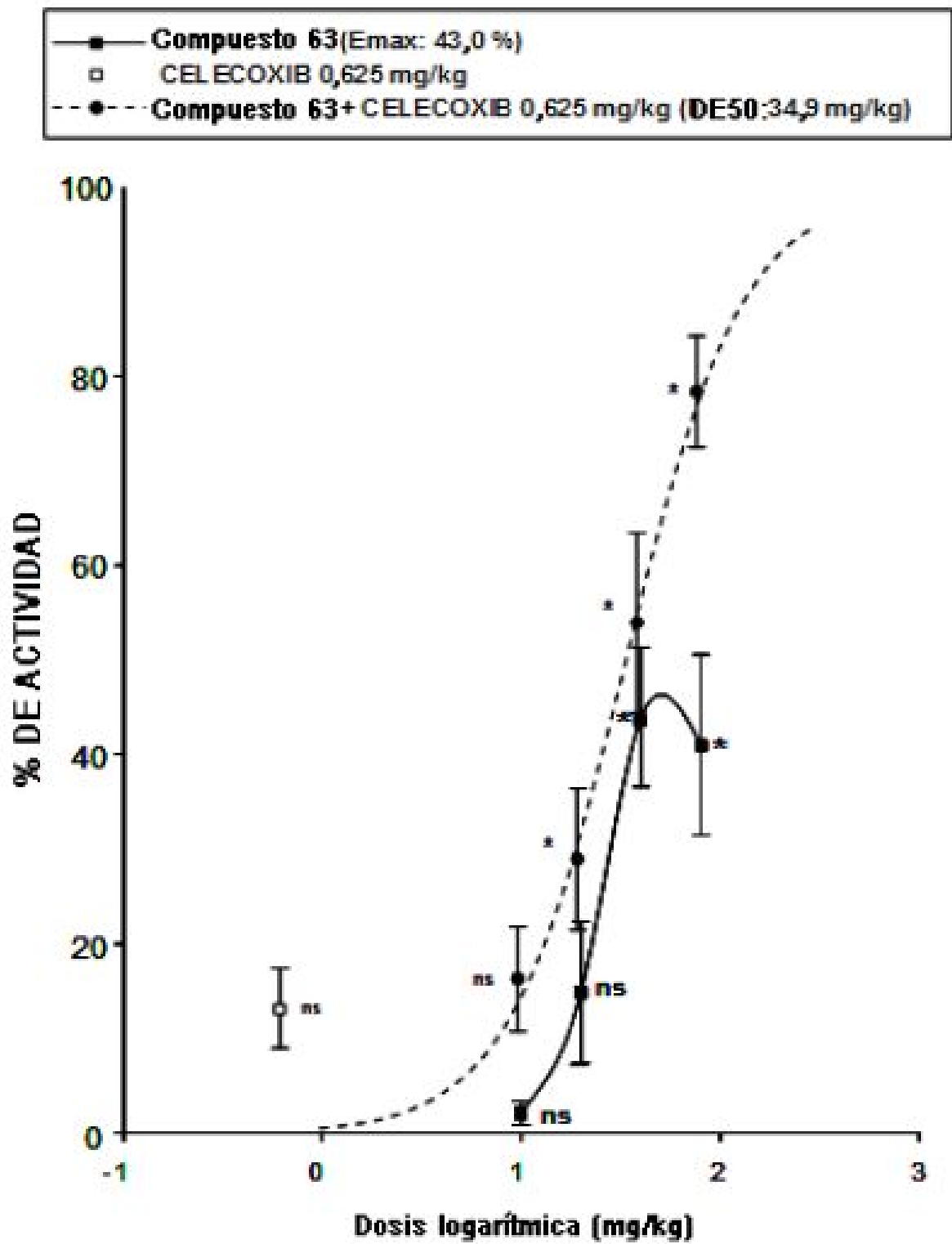


FIG. 8

- Compuesto 63 (Emax: 43,0 %)
- Metamizol 0,156 mg/kg
- Compuesto 63 + Metamizol 0,156 mg/kg (DE50: 7,9 mg/kg)

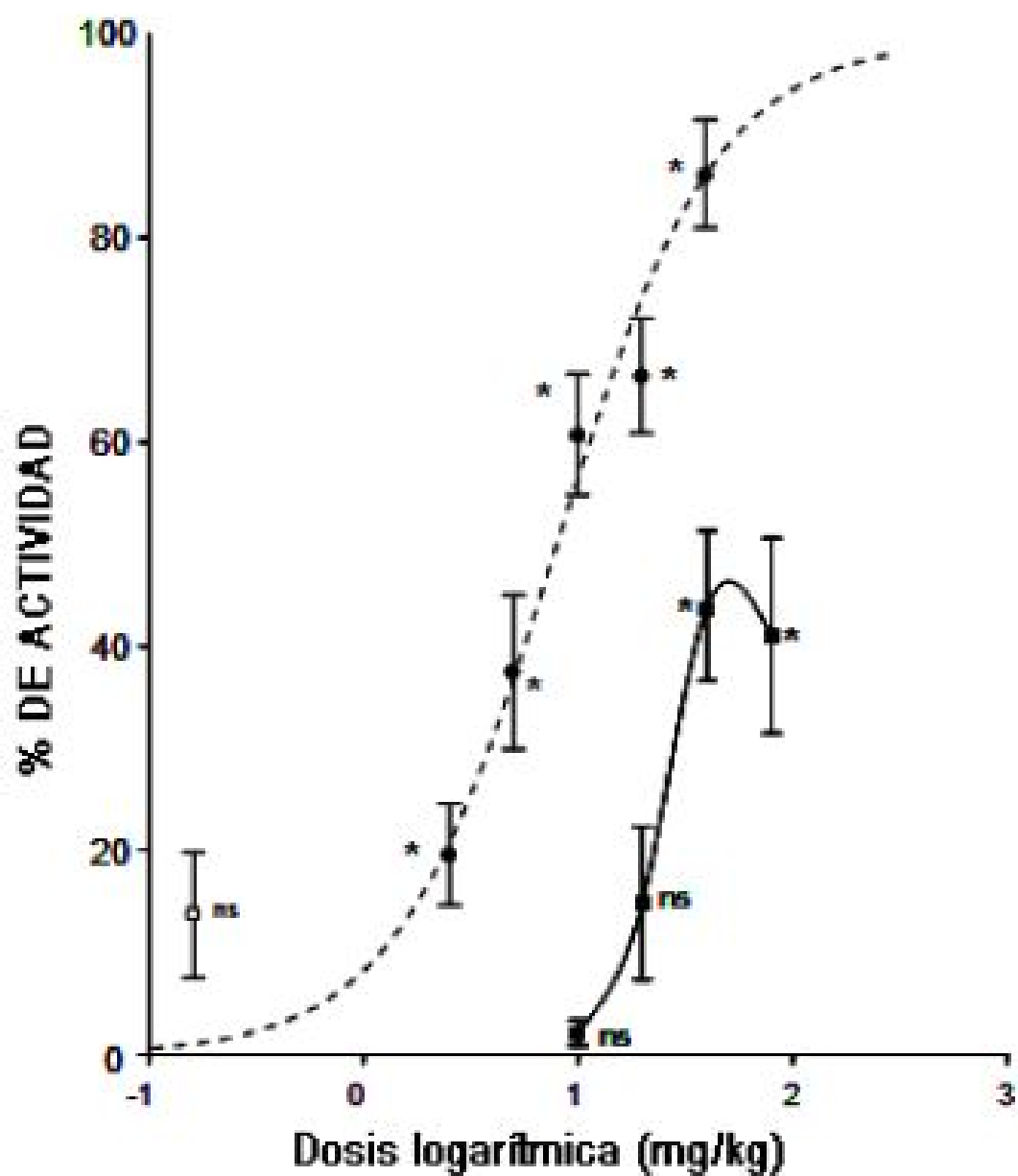


FIG. 7

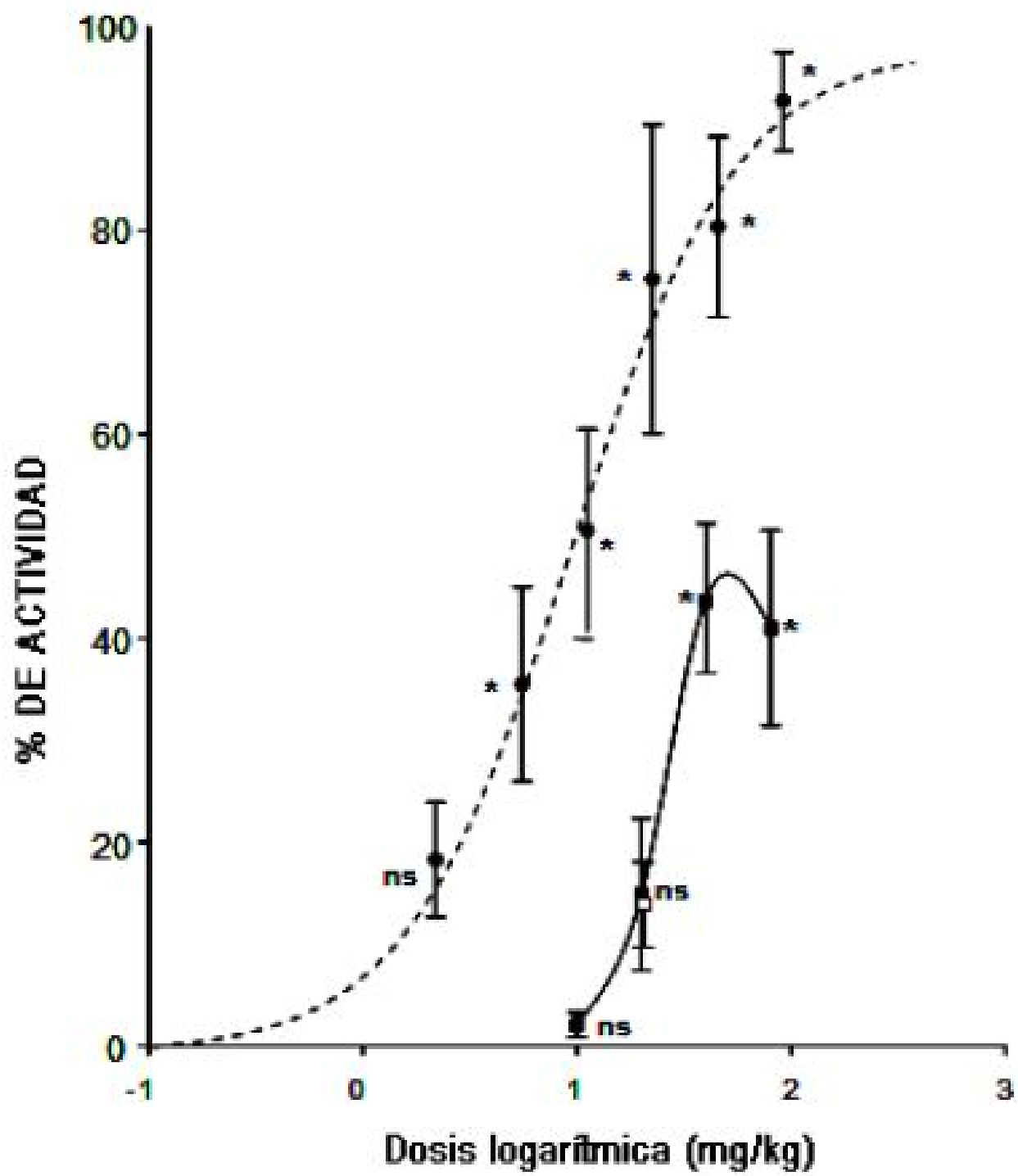


FIG. 6

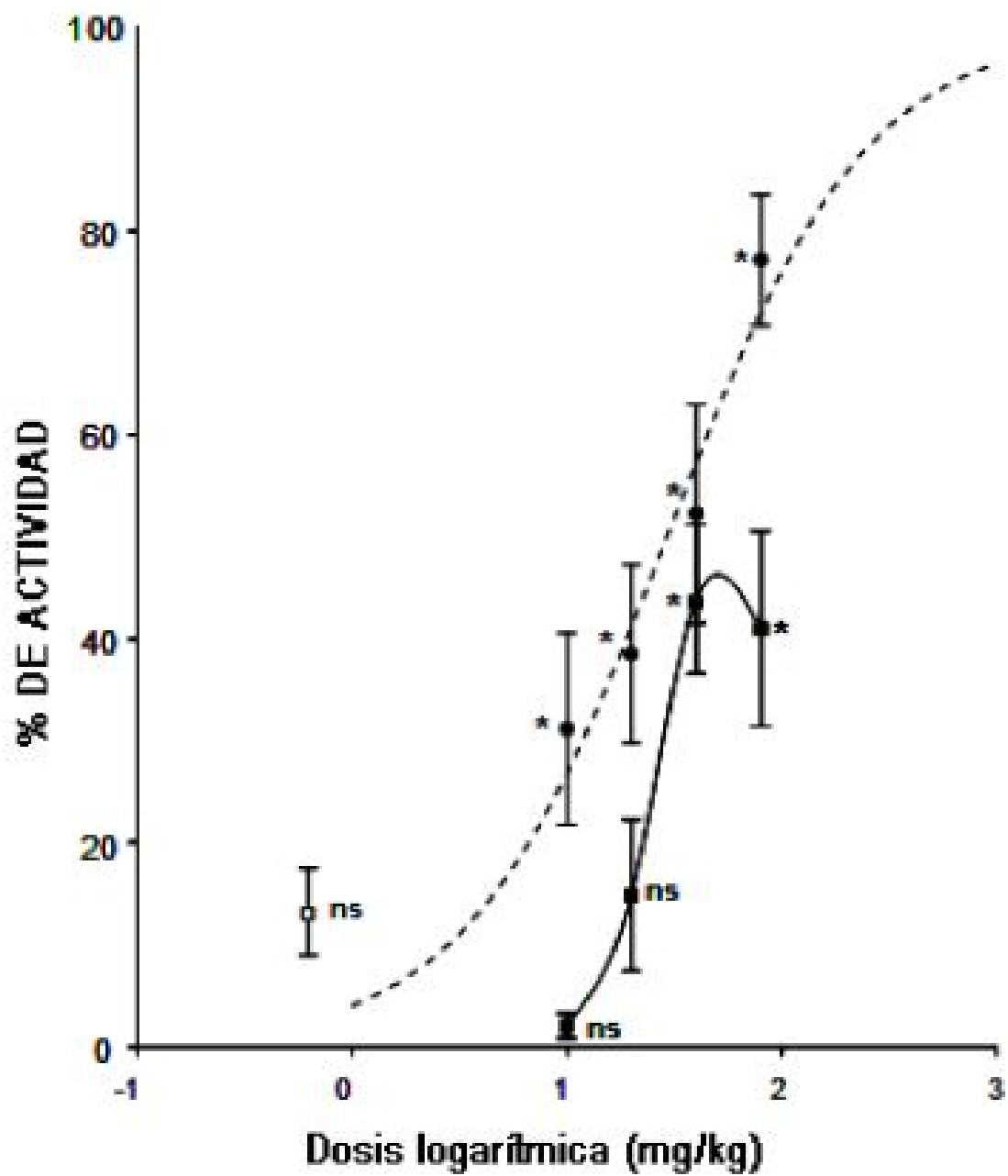


FIG. 5

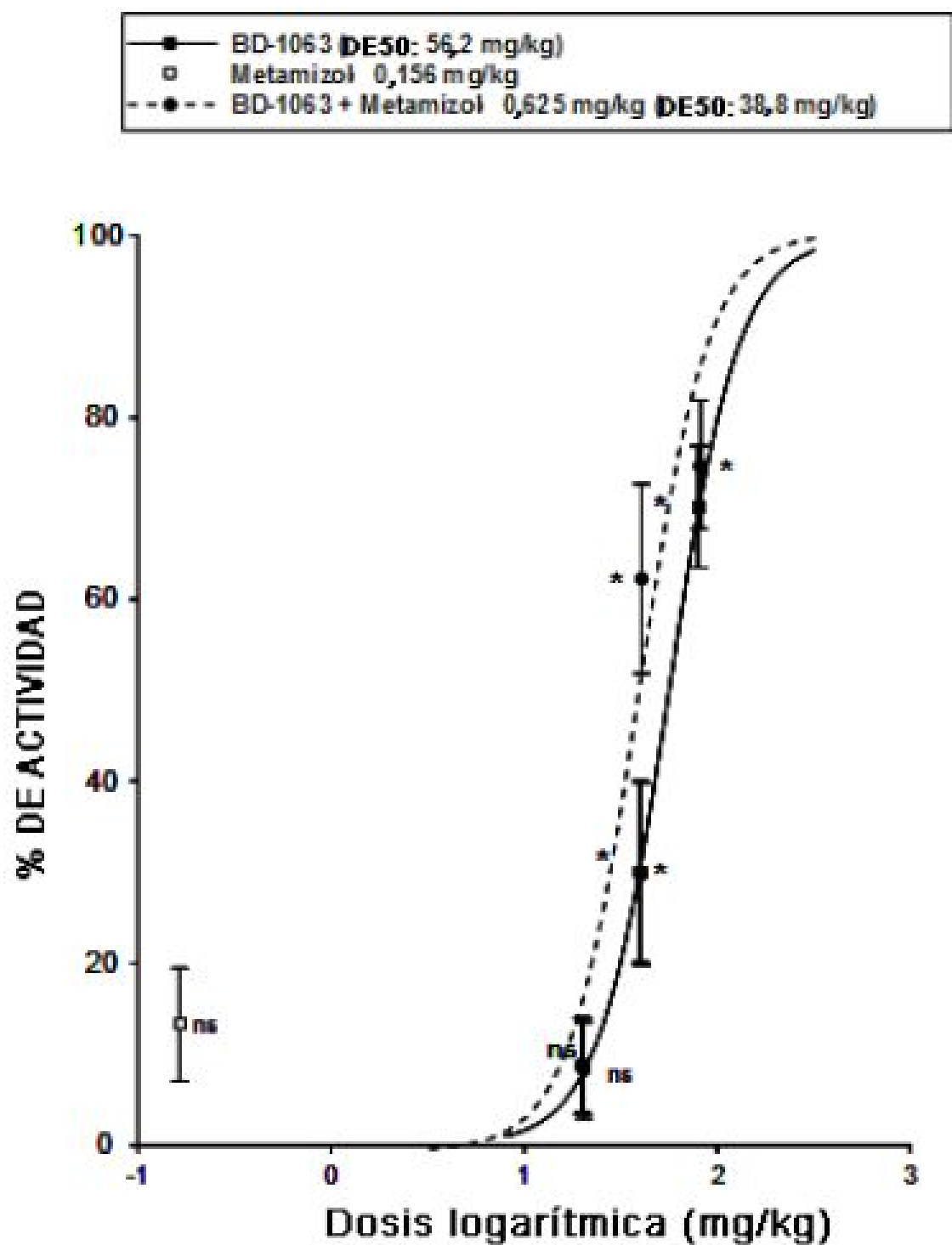


FIG. 4

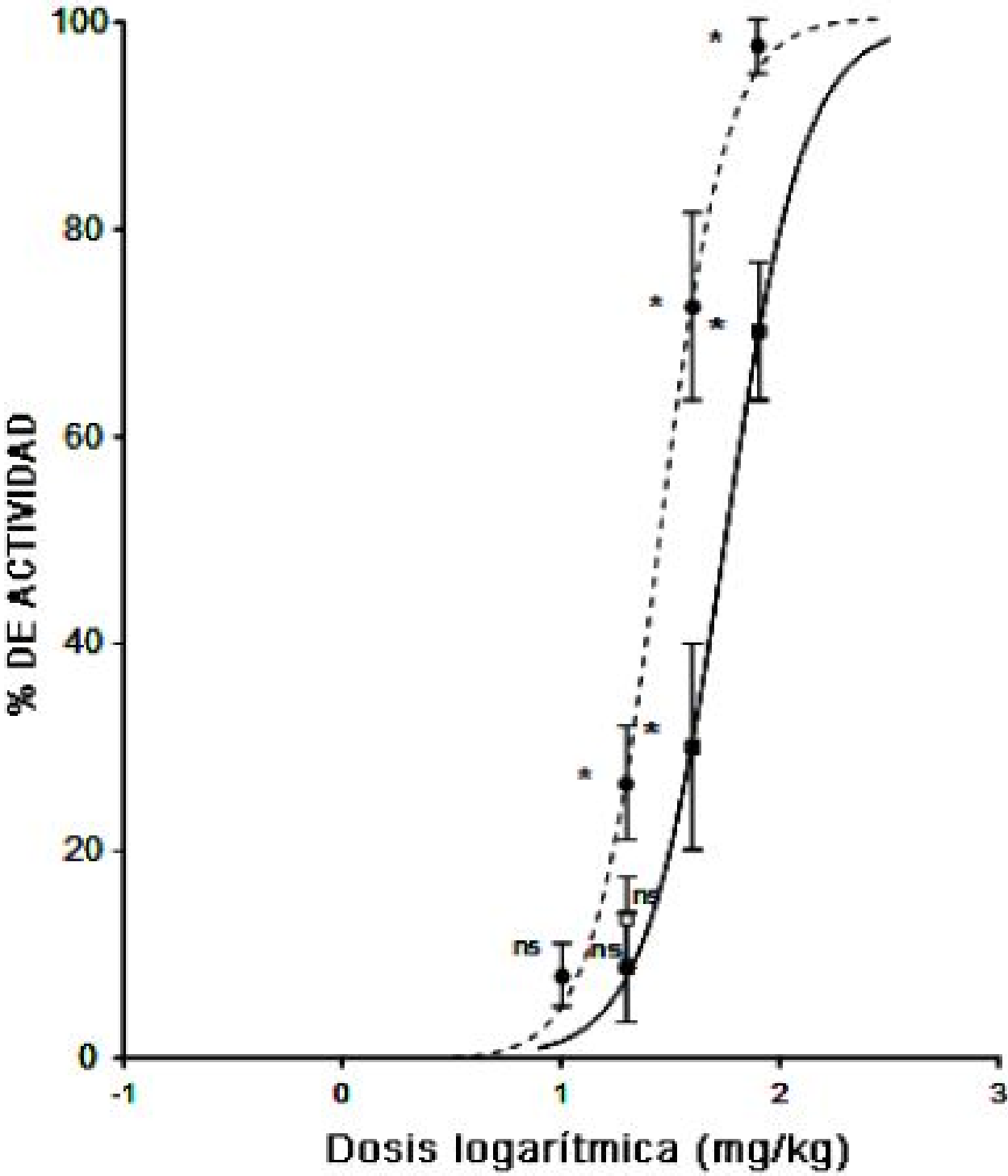
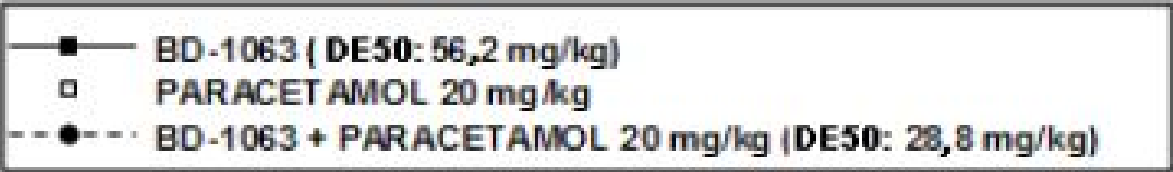


FIG. 3

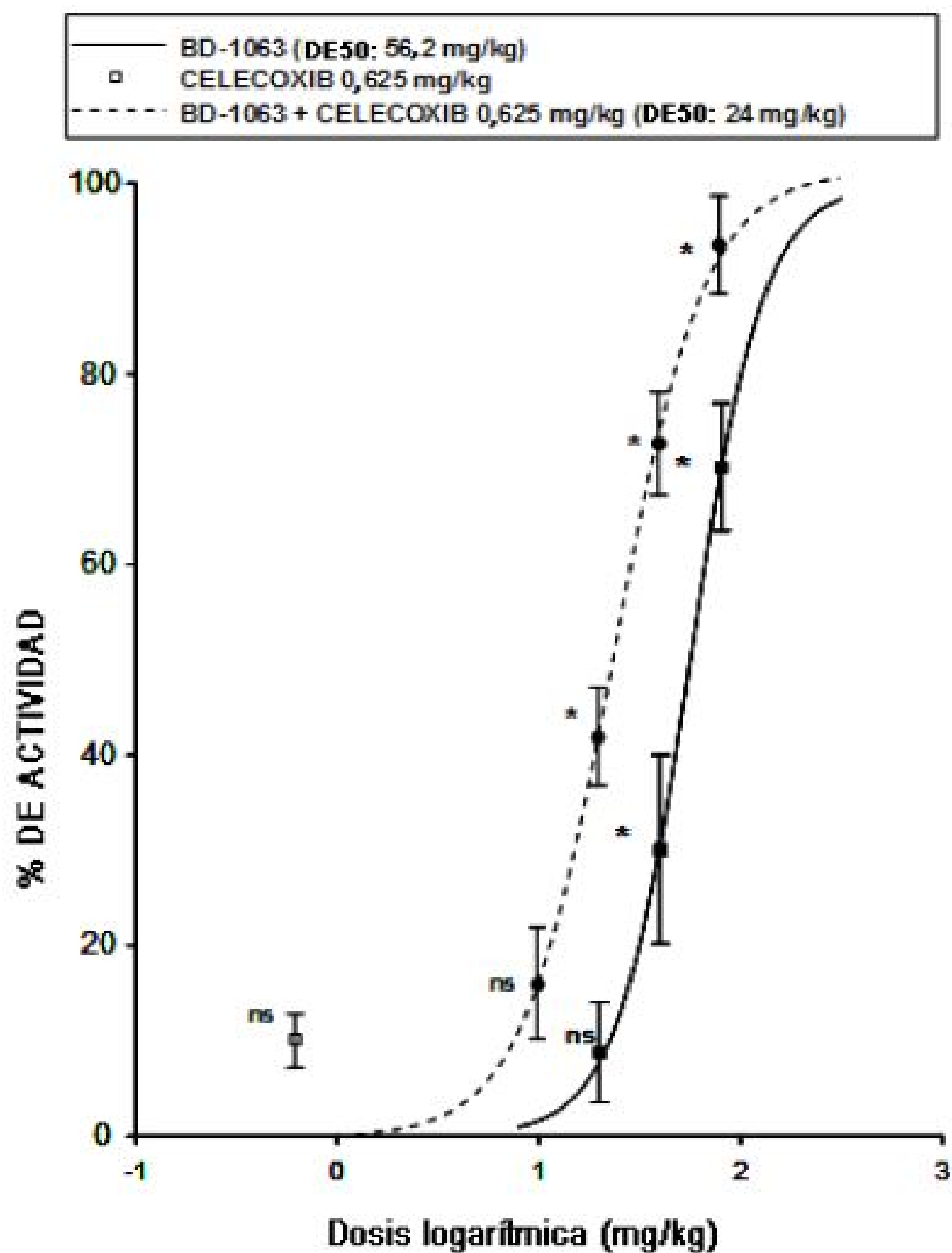


FIG. 2

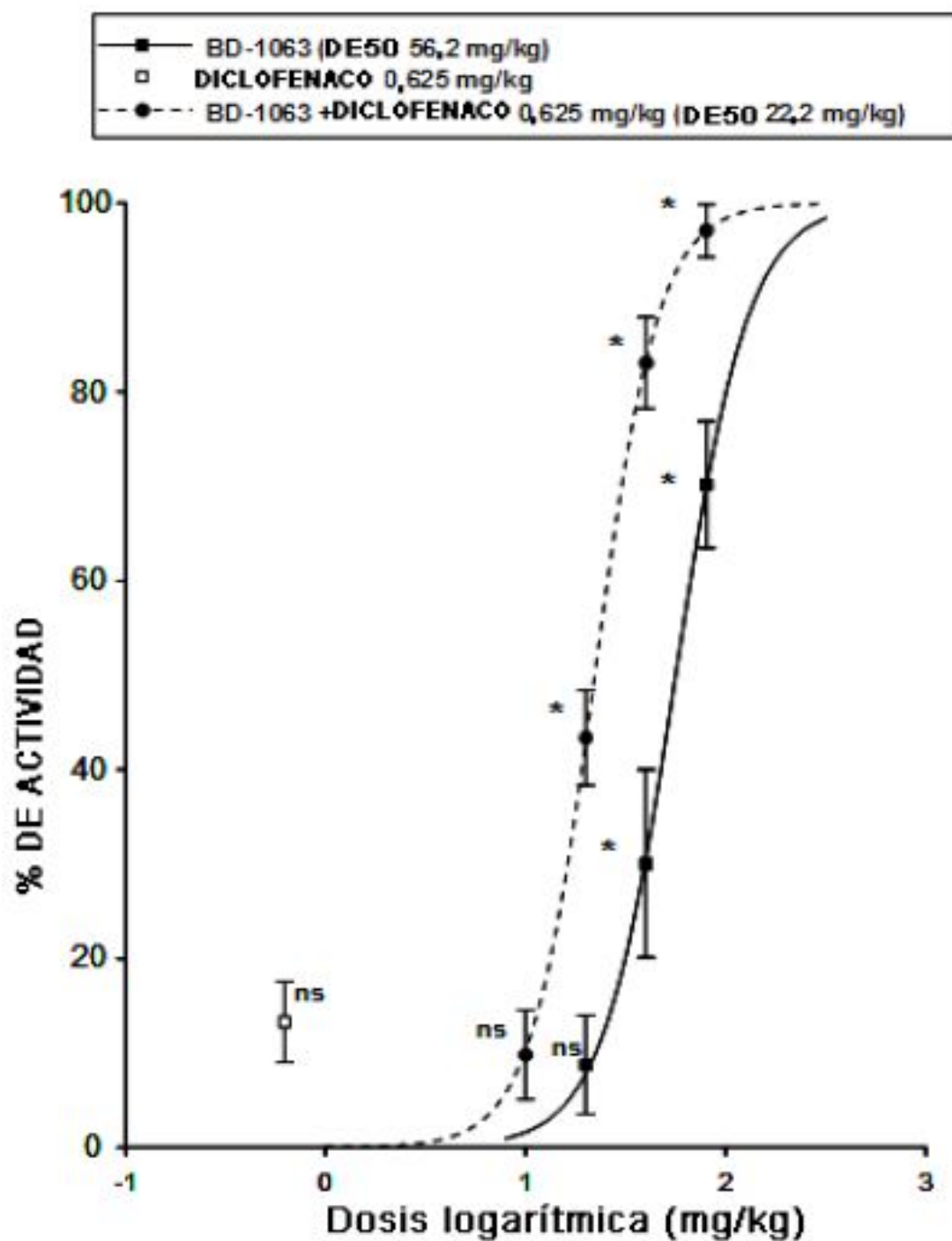


FIG. 1