



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 325 163**

51 Int. Cl.:
C07C 311/19 (2006.01)
A61K 31/20 (2006.01)
A61P 29/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04794857 .5**
96 Fecha de presentación : **12.10.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1682496**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.07.2006**

54 Título: **Compuestos analgésicos, su síntesis y composiciones farmacéuticas que los contienen.**

30 Prioridad: **09.10.2003 US 682744**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.08.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.08.2009

73 Titular/es: **Board of Supervisors of Louisiana State University and Agricultural and Mechanical College**
3810 Lakeshore Drive System Building, Suite 115
Baton Rouge, Louisiana 70808, US

72 Inventor/es: **Bazan, Nicolas, G.;**
Vaccarino, Anthony;
Sunkel, Carlos y
Álvarez Builla, Julio

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos analgésicos, su síntesis y composiciones farmacéuticas que los contienen.

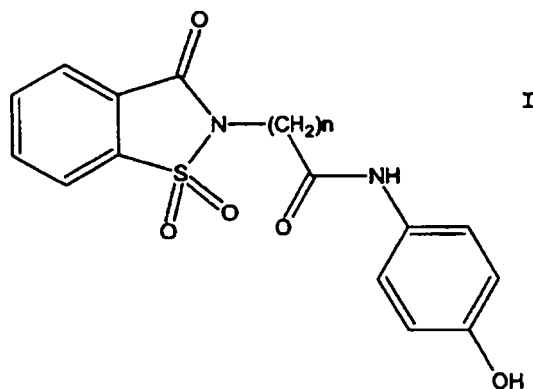
5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos analgésicos preparados por la hidrólisis de derivados de 4-hidroxifenilamina N-acilados, a la síntesis de estos compuestos y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Estos compuestos poseen sorprendentemente una elevada actividad analgésica con escaso efecto hepatotóxico, que los hace más útiles que los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (abreviadamente en lo sucesivo NSAID, por la expresión inglesa **Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs**) convencionales en el tratamiento del dolor crónico.

Fundamento técnico

Desde hace cierto tiempo se han venido usando para el tratamiento del dolor analgésicos, tales como el acetaminofeno y otros NSAID. Sin embargo, la morbilidad asociada con la actividad hepatotóxica significa que debe tenerse cuidado cuando se administran estos fármacos. Hay anualmente alrededor de 100.000 casos de sobredosis de acetaminofeno, con aproximadamente 30 muertes resultantes. (Clissold, 1980; McGoldrick *et al.*, 1997). El acetaminofeno tiene un metabolito tóxico, la N-acetilbenzoquinonaimina (abreviadamente NAPQI por sus iniciales en inglés), que agota el glutatión hepático y renal que es un metabolito endógeno citoprotector (Mason & Fischer, 1986; Mitchell *et al.*, 1983). La toxicidad hepática y renal con acetaminofeno puede ocurrir a dosis de solamente 4 a 8 veces más altas que la dosis analgésica máxima recomendada (Neuberger *et al.*, 1980). Las combinaciones farmacéuticas que contienen acetaminofeno y un analgésico que actúa sobre el sistema nervioso central pueden ser incluso más peligrosas que el acetaminofeno sólo. Con el uso repetido estas combinaciones requieren mayores dosis para producir el mismo efecto analgésico debido a un aumento de la tolerancia. A medida que se aumenta la dosis de la combinación para compensar la tolerancia al analgésico, disminuye la seguridad del fármaco puesto que las dosis superiores del componente acetaminofeno aumentan la toxicidad hepática y renal.

En la patente de EE.UU. Nº 5.554.636 (Bazan *et al.*) y en la Patente de EE.UU. Nº 5.621.110 (Bazan *et al.*), dos de los inventores de la presente solicitud describieron la serie de los derivados de 4-hidroxifenilamina N-acilados enlazados mediante un puente de alquileo al átomo de nitrógeno de un grupo 1,2-bencisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido, denominada la serie SCP, junto con el proceso para su preparación y métodos de su uso para aliviar el dolor. Las descripciones de estas patentes se incorporan en la presente memoria como referencias. La serie SCP está estructuralmente representada por la siguiente fórmula general I:



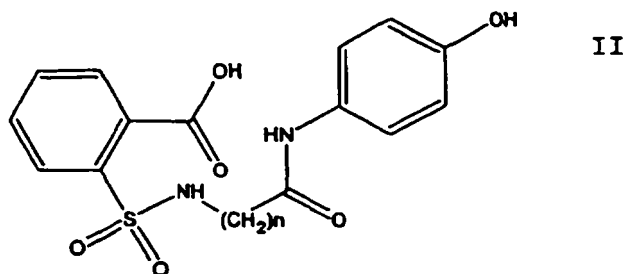
en donde n es un número de 1 a 5. Estos nuevos analgésicos no narcóticos poseen sorprendentemente una alta actividad analgésica, no suprimen la coagulación de la sangre y presentan poco efecto hepatotóxico.

Además, en la solicitud de patente de EE.UU. Nº 10/292.105 (Bazan *et al.*), cuya descripción también se incorpora en la presente memoria como referencia, dos de los inventores de la presente solicitud también describen combinaciones farmacéuticas, que comprenden un analgésico opiáceo o no opiáceo en mezcla íntima con un analgésico de la serie SCP, que sorprendentemente exhibió una analgesia sinérgica.

En la búsqueda continuada de nuevas y más selectivas moléculas con mayor potencia farmacológica, se ha averiguado que los derivados de 4-hidroxifenilamina N-acilados, enlazados mediante un puente de alquileo al átomo de nitrógeno de un grupo ácido 2-sulfamoil-benzoico poseen sorprendentemente una alta actividad analgésica y poco efecto hepatotóxico.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos analgésicos preparados por la hidrólisis de derivados de 4-hidroxifenilamina N-acilados. Los nuevos compuestos analgésicos tiene la fórmula genera II:



en la cual n es un número entero entre 1 y 5.

Algunos ejemplos específicos de la presente invención, aunque sin limitación a los mismos, son los siguientes:

Ácido 2-{[(4-hidroxifenil)carbamoil]metilsulfamoil}benzoico;

Ácido 2-{[(4-hidroxifenil)carbamoil]etilsulfamoil}benzoico;

Ácido 2-{[(4-hidroxifenil)carbamoil]propilsulfamoil}benzoico;

Ácido 2-{[(4-hidroxifenil)carbamoil]butilsulfamoil}benzoico; y

Ácido 2-{[(4-hidroxifenil)carbamoil]pentilsulfamoil}benzoico;

Los compuestos de la fórmula genera II, a los que se hace referencia como pertenecientes a la serie SCP-M, pueden ser preparados por la hidrólisis de compuestos de la serie SCP con NaOH acuoso 1N a temperatura ambiente, y el producto puede ser purificado por recristalización en etanol.

La presente invención también incluye la formación de sales estables y farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la serie SCP-M con metales o aminas. Ejemplos de metales usados en cationes son metales alcalinos, tales como Na ó K y metales alcalino-térreos, tales como Mg y Ca. Ejemplos de aminas incluyen N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína.

Además, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la serie SCP-M en combinación con analgésicos opiáceos y analgésicos no opiáceos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el efecto de SCP-M1 sobre la hiperalgesia térmica inducida por adyuvante completo de Freund (CFA) mostrado como porcentaje de la línea base antes del fármaco.

La Figura 2 es una comparación de los efectos de SCP-M1 y acetaminofeno sobre la sobre-regulación por FAS-ligando pro-apoptótica y la activación por CAR.

Mejor modo de llevar a la práctica la invención

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos o mezclados con un vehículo farmacéutico seleccionado de acuerdo con la vía de administración y la práctica farmacéutica estándar, por ejemplo, por las vías oral, rectal, tópica, parenteral e intratecal. Pueden administrarse por vía oral, bien sea en forma de comprimidos que contienen excipientes, tales como almidón o lactosa, o bien en cápsulas, bien sea solas o mezcladas con excipientes, o en la forma de jarabes o suspensiones que contienen agentes colorantes o aromatizantes. También pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo intramuscularmente, intravenosamente o subcutáneamente. En la administración parenteral, pueden usarse preferiblemente en forma de una solución acuosa estéril, que puede contener otros solutos, tales como por ejemplo, una sal o glucosa para hacer la solución isotónica.

La administración intratecal puede ser realizada por inyección con punción en la médula espinal o por cateterización. La administración intratecal de fármacos puede evitar la inactivación de algunos fármacos cuando se toman por vía oral, así como los efectos sistémicos de la administración oral o intravenosa. Adicionalmente, la administración

intratecal permite el uso de una dosis eficaz que solamente es una fracción de la dosis eficaz requerida por administración oral o parenteral. Además, el espacio de la administración intratecal es generalmente lo suficientemente ancho para acomodar un pequeño catéter, con lo cual se facilitan los sistemas de administración crónica de fármacos.

El tratamiento intratecal del dolor crónico se realiza principalmente por el uso de una bomba intratecal. La bomba puede ser colocada quirúrgicamente bajo la piel del abdomen del paciente. Un extremo del catéter está conectado a la bomba, y el otro extremo del catéter esta enroscado en un espacio subaracnoide o intratecal cargado con fluido cerebroespinal (CSF) en la médula espinal del paciente. La bomba implantada puede ser programada para la infusión continua o intermitente del fármaco a través del catéter localizado intratecalmente.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados para el tratamiento del dolor, por ejemplo por vía oral, bien recubiertos en cápsulas de gelatina o comprimidos en pastillas para chupar. Para la administración terapéutica por vía oral, dichos compuestos pueden estar mezclados con excipientes y usados en forma de pastillas para chupar, comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, gomas de mascar, y similares. Estas preparaciones podrían contener al menos 0,5% y hasta aproximadamente 99% del compuesto activo, pero pueden variar dependiendo de cada forma farmacéutica. Preferiblemente, las preparaciones para la vía oral contendrán entre 2% y 50% aproximadamente del peso de cada unidad. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones debe ser la que sea necesaria para obtener la dosis correspondiente. Las composiciones y preparaciones obtenidas de acuerdo con la presente invención se preparan de tal modo que cada unidad de dosificación oral pueda contener entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1000 mg del compuesto activo.

En la administración terapéutica por vía parenteral, los compuestos activos de la invención deben estar incorporados en una solución o suspensión. Estas preparaciones podrían contener al menos 0,1% del compuesto activo, pero el contenido varía preferiblemente entre 0,5% y 50% aproximadamente del peso de la preparación. La cantidad del compuesto activo en dichas composiciones debe ser la que sea necesaria para obtener la dosis correspondiente. Las composiciones y preparaciones obtenidas de acuerdo con la presente invención se preparan de tal modo que cada unidad de dosis parenteral contenga entre 0,5 y 1000 mg del compuesto activo. Aunque la administración intramuscular puede ser realizada en una sola dosis o dividida en hasta tres dosis, la administración intravenosa puede incluir un dispositivo de goteo para administrar la dosis por venoclisis. La administración parenteral puede ser realizada por medio de ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o de plástico.

En la administración terapéutica intratecal, los compuestos activos de esta invención pueden ser empleados con o sin diluyentes o pueden ser reconstituidos con fluido espinal autólogo. Las administraciones intratecales podrían contener al menos 0,1 μg del compuesto activo, pero pueden contener entre 0,1 y 100 μg del compuesto activo.

Según sea necesario habrá variaciones que dependerán del peso y estado del sujeto que se ha de tratar y de la vía particular de administración seleccionada.

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la serie SCP-M en combinación con analgésicos opiáceos y no opiáceos. Los fármacos que comprenden el grupo conocido como analgésicos opiáceos incluyen entre otros los alcaloides fenantrénicos del opio, que comprenden morfina, codeína y tebaína. Aunque la tebaína no produce analgesia es un compuesto intermedio importante en la producción de opiáceos semi-sintéticos. Otros agentes con estructuras y funciones relacionadas con la morfina incluyen: (1) los análogos de morfina, tales como hidromorfona, oximorfona, hidrocodona y oxycodona; (2) aductos de Diels-Alder, tales como etorfina y buprenorfina; (3) los derivados de morfina, tales como dextrometorfano y butorfanol; (4) los derivados de benzomorfan, tales como fenazocina, pentazocina y ciclazocina; (5) los derivados de piperidina, tales como meperidina y anileridina; y (6) analgésicos de cadena abierta (compuestos de tipo metadona), tales como metadona y propoxifeno. Los fármacos que comprenden el grupo conocido como analgésicos no opiáceos incluyen: (1) antagonistas de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), tales como dextrometorfano y ketamina y otros antagonistas que suprimen la sensibilización central compitiendo por cualquiera de las subcategorías de sitios de unión asociados con los receptores de NMDA, por ejemplo, el sitio de unión de glicina, el sitio de unión de fenilciclídina (PCP), etc., así como el canal de NMDA; (2) agonistas de los alfa₂-adreno-receptores, tales como clonidina, metomidina, detomidina, dexmedetomidina y xilazina, que reducen la liberación de norepinefrina; (3) otros agentes, tales como tramadol, frecuentemente clasificado erróneamente como un opiáceo, que produce analgesia por sus acciones inhibitorias sobre la recaptación de monoaminas en lugar de por un efecto agonístico; (4) fármacos anti-inflamatorios no esteroides, tales como aspirina, ibuprofeno y otros fármacos que inhiben las enzimas ciclooxigenasas y (5) analgésicos mixtos agonistas-antagonistas, tales como buprenorfina, dezocina y nalbufina.

Las combinaciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un analgésico opiáceo y un analgésico no opiáceo en mezcla íntima con un analgésico de la serie SCP-M junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable preparado de acuerdo con las técnicas farmacéuticas convencionales. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen cargas sólidas o líquidas, diluyentes y sustancias encapsulantes. La cantidad de vehículo empleada junto con la combinación es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material por dosis unitaria de analgésico.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables para la administración oral incluyen azúcares, almidones, celulosa y sus derivados, malta, gelatina, talco, sulfato de calcio, aceites vegetales, aceites sintéticos, polioles, ácido algínico, soluciones tampón de fosfato, emulsionantes, solución salina isotónica y agua exenta de pirógenos. Los vehículos

farmacéuticamente aceptables para la administración parenteral incluyen solución salina isotónica, propilenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol acuoso, aceite de sésamo, aceite de maíz y sus combinaciones.

Pueden emplearse diversas formas farmacéuticas para la vía oral, incluyendo formas sólidas, tales como tabletas, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Las tabletas pueden ser comprimidos, triturados de comprimidos, comprimidos con recubrimiento entérico, recubiertos con azúcar, recubiertos con película o comprimidos múltiples que contienen agentes aglutinantes, lubricantes, diluyentes, disgregantes adecuados, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes inductores de la fluidez y agentes de fusión. Las formas farmacéuticas líquidas incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones y soluciones reconstituidas y/o suspensiones.

Las combinaciones farmacéuticamente eficaces pueden contener entre 0,1 y 1000 mg de un analgésico de la serie SCP-M. Las combinaciones farmacéuticamente eficaces preferidas contienen entre 400 y 1000 mg de un analgésico de la serie SCP-M. Las cantidades farmacéuticamente eficaces de los analgésicos opiáceos y no opiáceos en combinación con analgésicos de la serie SCP-M son similares a las combinaciones correspondientes de analgésicos opiáceos y no opiáceos con acetaminofeno.

Resultados biológicos

Para determinar si la serie SCP-M tiene actividad analgésica se determinó su efecto sobre la hiperalgesia térmica inducida por el adyuvante completo de Freund (CFA). Ratones CD-1 machos anestesiados con halotano fueron inyectados con 0,1 ml de CFA (Calbiochem, USA) en la superficie sin pelos de una pata trasera. Cuando se inyectó en la parte blanda de la pata, el CFA produce una inflamación localizada e hiperalgesia que aparece dentro de las dos horas tras la inyección y está presente durante 7 a 10 días (Iadorola, *et al.*, 1988). Transcurridas 48 horas de la inyección de CFA (tiempo máximo de la hiperalgesia), cada ratón recibió por alimentación forzada por vía oral 2,5 mmol/kg de SCP-M1 o vehículo. El periodo de latencia para retirar la pata de un estímulo térmico (Hargreaves, *et al.*, 1988) se midió usando un analgesiómetro (IITC Life Sciences, Inc., Woodland Hills, CA) de acuerdo con la técnica de Hargreaves, *et al.* La intensidad del estímulo se ajustó para producir latencias de la línea base de aproximadamente 10-15 segundos, y se usó una latencia máxima de 20 segundos. La hiperalgesia térmica se midió antes de la administración del fármaco (antes de la línea base del fármaco), y de nuevo a los 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas y 6 horas después de la administración del fármaco.

El análisis de varianza entre grupos (ensayo ANOVA; fármaco x tiempo) reveló un efecto significativo del fármaco ($F_{1, 15} = 7,740$, $p = 0,014$), que indicaba un efecto analgésico significativo del SCP-M1 en comparación con los controles tratados con vehículo. No se encontraron otros efectos estadísticamente significativos (efecto del tiempo: $F_{(6,90)} = 0,486$, $p = 0,817$; interacción fármaco x tiempo: $F_{(6,90)} = 0,634$, $p = 0,793$). Los efectos del SCP-M1 sobre la hiperalgesia térmica inducida por CFA se muestran como un porcentaje del valor antes de la línea base del fármaco en la Figura 1.

Además de su elevada actividad analgésica, la serie SCP-M presenta un pequeño o nulo efecto hepatotóxico. Los efectos hepatotóxicos de SCP-M1 se evaluaron en hepatocitos humanos (HEPG-2) y en cultivos primarios humanos de células hepáticas. Como control positivo se usó acetaminofeno, un analgésico hepatotóxico conocido. Se usaron como criterios microscopía con contraste de fases, exclusión con azul Trypan, tinción Hoechst, e inducción por FAS-ligando y por el receptor constitutivo de androstano (CAR). En hepatocitos humanos (HEPG-2), la tinción Hoechst indicó que el SCP-M1 era prácticamente ineficaz en inducir la muerte celular, mientras que el acetaminofeno indujo la muerte celular apoptótica severa. En hepatocitos humanos en cultivos primarios, el análisis de los efectos hepatotóxicos del SCP-M1 y el acetaminofeno medido por la exclusión con azul Trypan y tinción Hoechst mostró que los efectos hepatotóxicos ejercidos por estos compuestos eran mucho más comparables a los causados por apoptosis potenciada en células HEPG-2 por acetaminofeno, pero no por SCP-M1. Como puede verse en la Figura 2, la sobre-regulación pro-apoptótica por FAS-ligando y la activación del receptor constitutivo de androstano (CAR) estaban significativamente aumentadas por acetaminofeno en cultivos de células hepáticas primarias humanas, mientras que el SCP-M1 produjo efectos reducidos.

Las células HEPG-2 se hicieron crecer y se mantuvieron en medio EMEM que contenía aminoácidos no esenciales (abreviadamente NEAA por sus iniciales en inglés), suplementado con suero de bovino fetal al 10% (FBS), y se incubaron a 37°C con un suministro constante de CO₂ al 5%. Las células hepáticas humanas primarias se hicieron crecer en medio HCM (Walkersville, MD), y se mantuvieron en medio HMM (Walkersville, MD) a 37°C con CO₂ al 5%. Los cultivos confluentes al 80% de HEPG2 y hepatocitos primarios que crecían en placas de 6 y 24 pocillos, respectivamente se mantuvieron 6-8 horas en medio exento de suero (EMEM, FBS al 0,5% para HEPG2 y HMM [Clonetics, Walkersville, MD] para los hepatocitos primarios) antes de la adición de los analgésicos. Las células privadas de suero se trataron con SCR-M1 o acetaminofeno durante 6-8 horas a 37°C.

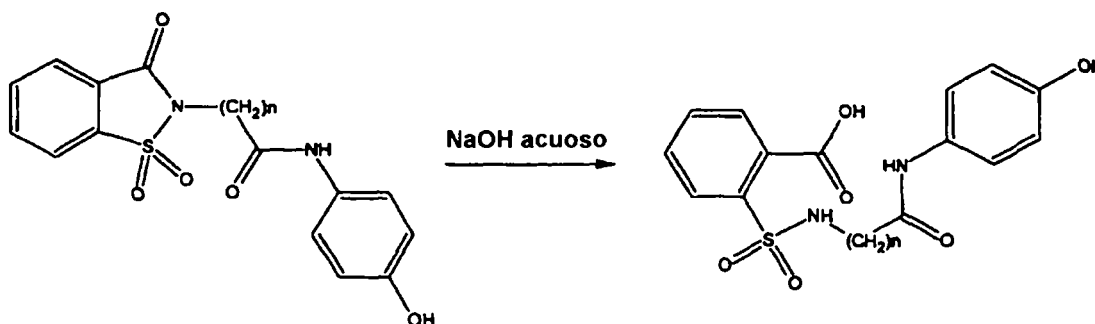
La tinción Hoechst se empleó para la detección de la apoptosis. El medio gastado se retiró de las células tratadas experimentalmente, que se lavaron con 2 ml de PBS (a temperatura ambiente). A las células se añadió la solución Hoechst (2 ml, concentración final 2 µM), y se incubaron a 37°C durante 45 minutos. La muerte celular apoptótica se detectó por microscopía confocal bajo iluminación fluorescente.

Se analizaron por transferencia Western la sobre-regulación por FAS-ligando (FAS-L) y la activación del receptor constitutivo de androstano (CAR). Expresado brevemente, se prepararon extractos celulares, y se ajustó la concen-

tración de proteínas por el método Bio-rad. Se cargaron aproximadamente 15-20 μg de proteínas en un gel al 8-16% (Bio-rad), y se realizó la electroforesis durante 2 horas a 120 V. Las proteínas se transfectoron sobre una membrana de nitrocelulosa a 30 V durante 60 minutos a 4°C. Las membranas se sondaron con anticuerpos específicos de FAS-L- o CAR (humanos) (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) y se detectó la fosforilación de FAS-L y CAR por el kit ECL. La cuantificación de la fosforilación de las proteínas FAS-L y CAR se realizó por densitometría. Los resultados se muestran en la Figura 2.

Síntesis

Los compuestos de la serie SCP-M pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Ejemplos

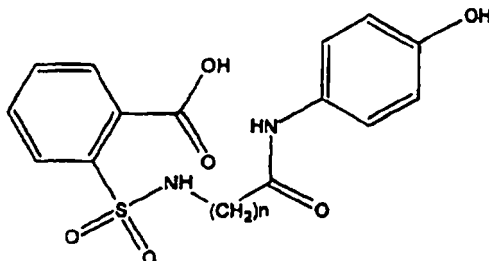
El siguiente ejemplo no limitativo ilustra la presente invención.

Una solución de 2-(2,3-dihidro-3-oxo-1,2-bencisotiazol-2-il-1,1-dióxido)-N-(4-hidroxifenil)acetamida (0,5 g, 1,5 mmol) en 3 ml de NaOH 1N acuoso se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La solución se acidificó luego con HCl 1N acuoso, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para dar un aceite, que se valoró con hexano- Cl_2CH_2 (1:1). El producto, SCP-M1 se obtuvo finalmente por recristalización en etanol en forma de un residuo blanco (420 mg) con un punto de fusión de 193-195°C (Rendimiento: 80%).

Análisis para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$	% de C	% de H	% de N
Calculado	51,42	4,03	8,00
Encontrado	51,70	3,86	8,27

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto sustancialmente puro de la fórmula II,

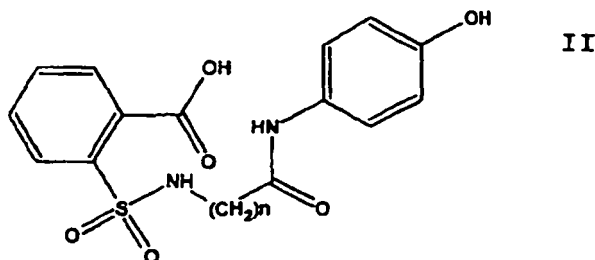


en donde n es un número de 1 a 5.

2. Una composición farmacéutica que presenta actividad analgésica con un efecto hepatotóxico limitado, que contiene al menos un compuesto de fórmula II según la reivindicación 1.

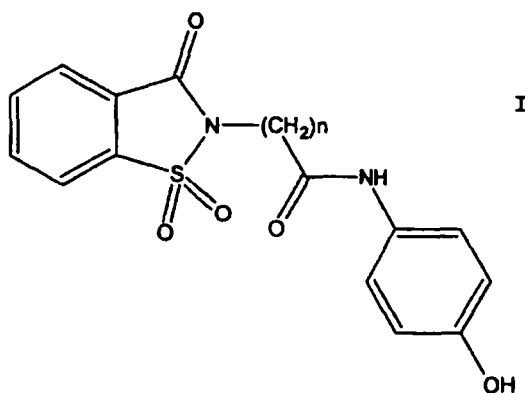
3. Un compuesto según la reivindicación 1, para uso como un medicamento.

4. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula II,



que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula I, en donde n es un número de 1 a 5,

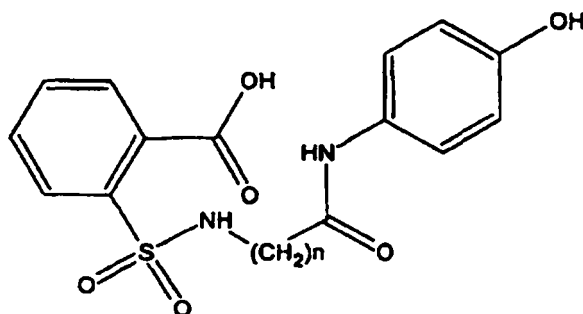


con hidróxido de sodio acuoso para dar un compuesto de fórmula II.

5. Una composición analgésica que comprende cantidades seguras y farmacéuticamente eficaces de:

(a) un analgésico opiáceo;

(b) un analgésico no narcótico de la fórmula general,



en donde n es un número de 1 a 5; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el analgésico opiáceo es un alcaloide fenantrénico del opio.

7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el analgésico opiáceo es un análogo de morfina.

8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el analgésico opiáceo es un derivado sintético de la tebaína.

9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el analgésico opiáceo es un derivado de morfina.

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el analgésico opiáceo es un derivado de benzo-morfano.

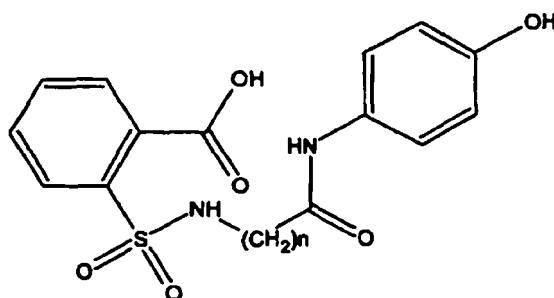
11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el analgésico opiáceo es un derivado de piperidina.

12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el analgésico opiáceo es un analgésico opiáceo de cadena abierta.

13. Una composición analgésica que comprende cantidades seguras y farmacéuticamente eficaces de:

(a) un analgésico no opiáceo;

(b) un analgésico no narcótico de la formula general,



en donde n es un número entero de 1 a 5; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el analgésico no opiáceo es un antagonista de los receptores de NMDA.

15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el analgésico no opiáceo es un agonista de los alfa₂-adreno-receptores.

ES 2 325 163 T3

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el analgésico no opiáceo es un inhibidor de la recaptación de monoaminas.

5 17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el analgésico no opiáceo es un analgésico mixto agonista-antagonista.

18. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIGURA 1

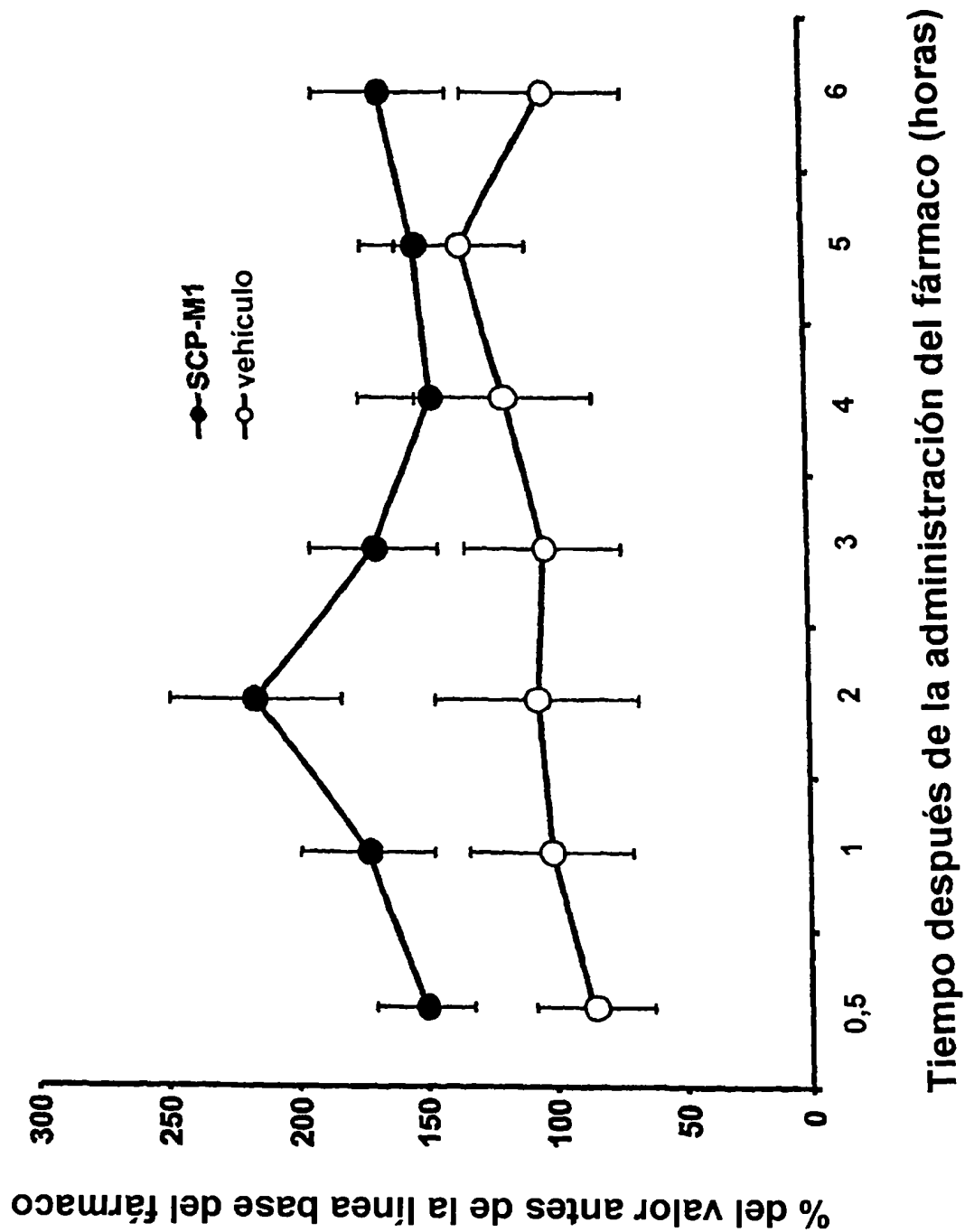


FIGURA 2

