



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0910677-4 A2



(22) Data do Depósito: 24/04/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 25/08/2020

(54) **Título:** 1-ARIL-3-AMINOALCÓXI-PIRAZÓIS COMO LIGANTES DE SIGMA REALÇANDO EFEITOS ANALGÉSICOS E OPIOIDES E ATENUANDO A DEPENDÊNCIA DOS MESMOS

(51) **Int. Cl.:** C07D 231/22; C07D 231/26; C07D 401/12; C07D 403/12; A61K 31/4152; (...).

(30) **Prioridade Unionista:** 25/04/2008 EP 08380122.5.

(71) **Depositante(es):** LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

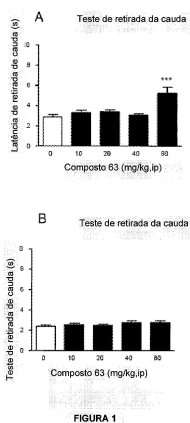
(72) **Inventor(es):** HELMUT HEINRICH BUSCHMANN; JOSÉ MIGUEL VELA-HERNÁNDEZ; DANIEL ZAMANILLO-CASTANEDO.

(86) **Pedido PCT:** PCT EP2009054974 de 24/04/2009

(87) **Publicação PCT:** WO 2009/130310 de 29/10/2009

(85) **Data da Fase Nacional:** 25/10/2010

(57) **Resumo:** 1-ARIL-3-AMINOALCÓXI-PIRAZÓIS COMO LIGANTES DE SIGMA REALÇANDO EFEITOS ANALGÉSICOS DE OPIOIDES E ATENUANDO A DEPENDÊNCIA DOS MESMOS. A invenção refere-se ao uso de um grupo de ligantes de receptor de sigma de fórmula (I), para a potencialização do efeito analgésico de opioides e opiáceos e ao mesmo tempo por diminuir a dependência induzida por eles.



**"1-ARIL-3-AMINOALCÓXI-PIRAZÓIS COMO LIGANTES DE SIGMA
REALÇANDO EFEITOS ANALGÉSICOS DE OPIOIDES E ATENUANDO A
DEPENDÊNCIA DOS MESMOS"**

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se à potencialização do
efeito analgésico de opioides e opiáceos bem como à atenuação
do vício dos mesmos. Mais especificamente, a presente
invenção refere-se ao uso de um grupo de ligantes de receptor
de sigma para a potencialização do efeito analgésico de
10 opioides e opiáceos e para a diminuição da dependência
induzida por eles ao mesmo tempo.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

Opioides e opiáceos são analgésicos potentes
amplamente usados na prática clínica. Fármacos opioides e
15 opiáceos são classificadas tipicamente por sua seletividade
de ligação em relação aos receptores de tecido celular e
diferenciado aos quais a espécie de fármaco específico liga-
se como um ligante. Estes receptores incluem mu (μ), delta
(δ), capa (κ) e os receptores nociceptivos. Os opiáceos
20 narcóticos bem conhecidos, tais como morfina e seus análogos,
são seletivos para os receptores de mu opioides. Receptores
de mu mediam a analgesia, depressão respiratória e inibição
do trânsito gastrointestinal. Receptores de capa mediam a
analgesia e sedação. Porém, apesar de sua boa atividade como
25 analgésicos, opioides e opiáceos têm a desvantagem de causar
dependência.

Receptores de Sigma são do tipo não opiáceos dos
receptores de grande interesse em farmacologia devido ao seu
papel em processos relacionados à analgesia. Os sítios de
30 ligação de sigma têm afinidade preferencial pelos isômeros

dextrogirotório de certos benzomorfanos de opiáceo, tais como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina e (+)pentazocina e da mesma forma para alguns narcolépticos tal como haloperidol. O receptor de sigma tem pelo menos dois subtipos, os quais
5 podem ser discriminados por isômeros estereosseletivos destes fármacos farmacotativos. SKF 10047 tem afinidade nanomolar pelo sítio de sigma 1 (σ -1), e tem afinidade micromolar pelo sítio de sigma 2 (σ -2). Haloperidol tem afinidades semelhantes por ambos os subtipos.

- 10 Foi relatado que alguns ligantes de sigma em combinação com opioides ou opiáceos são capazes de modular o efeito analgésico dos mesmos. É conhecido, por exemplo, que o haloperidol potencializa a atividade de opioides e opiáceos diferentes tal como morfina, DADL ou bremazocina [Chichenkov,
15 O. N. e outro, Effect of haloperidol on the analgesic activity of intracisternally and intrathecally inject opiate agonists, *Farmakologiya i Toksikologiya* (Moscow) (1985), 48(4), 58-61]. Chien C. e outro da mesma forma refere-se ao efeito sinérgico da combinação de haloperidol e morfina
20 [Selective antagonism of opioid analgesia por um sistema de sigma, *J Pharmacol Exp Ther* (1994), 271, 1583-1590 e Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats, *Neurosci Lett* (1995), 190, 137-139] e Marazzo A. e outro, ensinaram a capacidade do ligante de sigma (+) -MR₂00 modular a analgesia
25 mediada por receptor opioide de κ . Mei J. e outro, confirmaram a importância de receptores de sigma-1 como um sistema modulador na atividade analgésica de fármacos opioides no camundongo, *J Pharmacol Exp Ther* (2002), 300(3), 1070-1074]. Todavia, em todos estes casos o problema de
30 dependência induzida por opioides e opiáceos permaneça

presente.

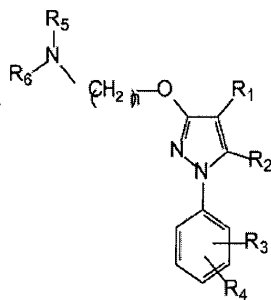
Uma das abordagens farmacológicas para resolver o problema de dependência de opioide e opiáceo foi a co-administração de opioides ou opiáceos e ligantes de sigma. Por exemplo, o agonista do receptor de sigma-1 SA4503 mostrou ter um efeito modulador no vício da morfina [Nomura, M. e outro: Studies on drug dependence (Rept. 322): Attenuation of morphine- and psychostimulants-induced place preference by sigmal receptor agonist SA4503, 72nd Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society (Sapporo, Japan-March 1999)]. Da mesma forma, o agonista de sigma-1 DHEA mostrou alguma capacidade para atenuar o desenvolvimento da dependência de morfina [Noda, Y. e outro: A neuroactive steroid, dehydroepiandrosterone sulfate, attenuates the development of morphine dependence: an association with sigmal receptors, 31st Annual Meeting of the Society of Neuroscience (San Diego-Nov 2001)]. EP1 130018 ensina o uso de ligantes de sigma para o tratamento de vício de fármaco para morfina, cocaína e metanfetamina. Entretanto, nenhuma destas abordagens mostra um encarecimento do efeito analgésico de morfina.

Portanto, é desejável encontrar ligantes de sigma capazes de sinergisticamente potencializar o efeito analgésico de opioides ou opiáceos enquanto atenuando ao mesmo tempo a dependência dos mesmos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Os inventores da presente invenção têm surpreendentemente constatado que alguns ligantes de sigma específicos mostram a capacidade de potencializar sinergisticamente os efeitos analgésicos de opioides ou

opiáceos enquanto diminuindo ao mesmo tempo a dependência induzida por eles. Um objetivo da presente invenção refere-se a uma combinação de pelo menos um ligante de sigma e pelo menos um opioide ou composto de opiáceo em que o ligante de sigma tem a fórmula geral (I):



(I)

em que

R_1 é selecionado a partir do grupo formado por hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, arilalquila substituída ou não substituída, heterociclila não aromática substituída ou não substituída, heterociclila aromática substituída ou não substituída, heterociclilalquila substituída ou não substituída, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-C=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$, ou halogênio;

R_2 é selecionado a partir do grupo formado por hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, arilalquila substituída ou não substituída,

heterociclila substituída ou não substituída, heterociclilalquila substituída ou não substituída, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, ou halogênio;

5 R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir do grupo formado por hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, arilalquila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, heterociclilalquila substituída ou não substituída, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, ou halogênio, ou juntos eles formam um sistema de anel fundido;

15 R_5 e R_6 são independentemente selecionados a partir do grupo formado por hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, arilalquila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, heterociclilalquila substituída ou não substituída, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, ou halogênio, ou juntos formam, com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, um grupo heterociclila substituída ou não substituída;

n é selecionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8;

t é 1, 2 ou 3;

R_8 e R_9 são cada qual independentemente selecionado a partir de hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída,

alquenila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, alcóxi substituído ou não substituído, arilóxi substituído ou não substituído, ou halogênio;

5 ou um sal farmaceuticamente aceitável, isômero, pró-fármaco ou solvato dos mesmos.

Outro objetivo desta invenção refere-se à administração simultânea, separada ou sequencial de uma combinação como definido acima para potencializar o efeito analgésico de um opioide ou opiáceo e/ou diminuir sua dependência.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1: Efeitos de dose-resposta da administração aguda do composto 63 (10, 20, 40 e 80 mg/kg, i.p.) no teste de retirada da cauda em camundongos WT CD-1 machos (A) e em camundongos CD-1 σ 1R-KO (B). Os compostos foram injetados 30 min antes do teste. Dados obtidos de 12 (A) ou 10 (B) animais por grupo, são apresentados como a média \pm SEM da latência da retirada da cauda (s). Grupo tratado com ***p<0,001 vs. veículo (HPMC a 0,5%) (Newman-Keuls Multiple comparison Test post-ANOVA).

Figura 2: Efeitos de dose-resposta da administração aguda de morfina (1,25, 2,5, 5 e 10 mg/kg, sc) no teste de retirada da cauda em camundongos WT CD-1 machos. Os compostos foram injetados 30 min. antes do teste. Os dados obtidos de 8 animais por grupo, são apresentados como a média \pm SEM da latência de retirada da cauda (s). Grupo tratado com *p<0,05, grupo tratado com ***p<0,001 vs. veículo (solução salina) (Newman-Keuls Multiple compararison Test post-ANOVA).

Figura 3: Efeitos de dose-resposta de administração

aguda de morfina (1,25, 2,5, 5 e 10 mg/kg, sc) no teste de retirada da cauda em camundongos CD-1 σ 1R-KO. Os compostos foram injetados 30 min antes do teste. Dados obtidos de 10 a 11 animais por grupo são apresentados, como a média \pm SEM da latência de retirada da cauda (s). Grupo tratado com ***p<0,001 vs. veículo (solução salina) (Newman-Keuls Multiple compararison Test post-ANOVA).

Figura 4: Curvas de dose-resposta sigmoides de morfina (1,25, 2,5, 5 e 10 mg/kg, sc) no teste de retirada da cauda em camundongos WT CD-1 e σ R-KO machos. Os compostos foram injetados 30 min antes do teste. Dados obtidos de 8 a 11 animais por grupo, são apresentados como as porcentagens da média \pm SEM de analgesia (%). Inserção: Latência de retirada da cauda de ambos, WT e σ 1R-KO, grupos tratados com veículo. *p<0,05, ***p<0,001 vs. grupo veículo correspondente (solução salina) (Newman-Keuls Multiple compararison Test post-ANOVA).

Figura 5: A) Potencialização das ações antinociceptivas de morfina (2 mg/kg, sc) através do composto 63 (10, 20, 40 mg/kg, ip) no teste de retirada da cauda em camundongos WT CD-1 machos. Os compostos foram injetados 30 min antes do teste. Os dados obtidos de 11 a 12 animais por grupo são apresentados, como a média \pm SEM da latência de retirada da cauda (s). ***p<0,001 vs. grupo tratado com veículo; ###p<0,001 vs. grupo morfina (2 mg/kg) (Newman-Keuls Multiple compararison Test post-ANOVA). **B)** Representação de curvas de dose-resposta sigmoides.

Figura 6: Curvas de dose-resposta sigmoides de morfina (1, 2, 4, e 10 mg/kg, sc) e combinação do composto 63 (40 mg/kg, ip) com morfina (1, 2 e 4 mg/kg, sc) no teste de retirada da cauda em camundongos WT CD-1 machos. Os compostos

foram injetados 30 min antes do teste. Os dados obtidos de 10 a 11 animais por grupo são apresentados, como as porcentagens da média+SEM de analgesia (%). ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ vs. grupo tratado com veículo correspondente (Newman-Keuls Multiple compararison Test post-ANOVA).; # $p<0,05$ vs. grupo correspondente tratado com morfina (2 e 4 mg/kg) (Teste t não emparelhado).

Figura 7: Efeito antinociceptivo de morfina (MOR) e a combinação de morfina + composto 63 no teste de retirada da cauda em camundongos CD-1 WT e $\sigma 1R$ -KO machos. Os compostos foram intraperitonealmente injetados 30 min antes do teste. A dose dos fármacos é expressa em mg/kg (parênteses no gráfico). Os dados obtidos de 6 a 14 animais por grupo são apresentados como a média+SEM da latência de retirada da cauda (s). *** $p<0,001$ vs. grupo WT tratado com veículo; ### $p<0,001$ vs. grupo WT tratado com MOR+composto 63. (Newman-Keuls Multiple compararison Test post-ANOVA).

Figura 8: Efeito sinérgico realçado de composto 63 e 11 em analgesia mediada por morfina quando comparado ao ligante de sigma BD1063 bem conhecido.

Figura 9: Efeito do composto 63 (25 mg/kg s.c) nos efeitos recompensadores induzidos por morfina no paradigma de condicionamento de lugar (valores de contagem).

Figura 10: Efeito do composto 63 (25mg/kg s.c.) nos efeitos recompensadores induzidos por morfina no paradigma de condicionamento de lugar. Tempo gasto no compartimento emparelhado de fármaco durante a fase de teste e pré-condicionamento.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados

como descrito em nosso pedido prévio WO2006021462.

O termo "sal" deve ser entendido como qualquer forma de um composto ativo usado de acordo com esta invenção em que o referido composto está em forma iônica ou é carregado e acoplado a um contra-íon (um cátion ou ânion) ou está em solução. Esta definição da mesma forma inclui sal quaternário de amônio e complexos da molécula ativa com outras moléculas e íons, particularmente, complexos formados por interações iônicas. A definição inclui-se em sais fisiologicamente aceitáveis particulares; este termo deve ser entendido como equivalente aos "sais farmacologicamente aceitáveis".

O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" no contexto desta invenção significam qualquer sal que é fisiologicamente tolerado (normalmente significando que não é tóxico, particularmente, como resultado do contra-íon) quando usado de uma maneira apropriada para um tratamento, aplicado ou usado, particularmente, em humanos e/ou mamíferos. Estes sais fisiologicamente aceitáveis podem ser formados com cátions ou bases e, no contexto desta invenção, são entendidos ser sais formados por pelo menos um composto usado de acordo com a invenção - normalmente um ácido (desprotonado) - tal como um ânion e pelo menos um cátion fisiologicamente tolerado, preferivelmente inorgânico, particularmente quando usado em humanos e/ou mamíferos. Sais com metais de álcali e alcalinos terrosos são particularmente preferidos, bem como aqueles formados com cátions de amônio (NH_4^+). Sais preferidos são aqueles formados com (mono) ou (di)sódio, (mono) ou (di)potássio, magnésio ou cálcio. Estes sais fisiologicamente aceitáveis podem da mesma forma ser

formados com ânions ou ácidos e, no contexto desta invenção, são entendidos como sendo sais formados por pelo menos um composto usado de acordo com a invenção - normalmente protonados, por exemplo em nitrogênio - tal como um cátion e
5 pelo menos um ânion fisiologicamente tolerado, particularmente quando usado em humanos e/ou mamíferos. Esta definição inclui especificamente no contexto desta invenção um sal formado por um ácido fisiologicamente tolerado, isto é, sais de um composto ativo específico com ácidos orgânicos
10 ou inorgânicos fisiologicamente tolerados - particularmente quando usados em humanos e/ou mamíferos. Exemplos deste tipo de sais são aqueles formados com: ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido sucínico, ácido
15 málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico ou ácido cítrico.

O termo "solvato" deve ser entendido de acordo com esta invenção como significando qualquer forma do composto ativo de acordo com a invenção em que o referido composto é
20 ligado por uma ligação não covalente a outra molécula (normalmente um solvente polar), especialmente incluindo hidrato e alcoolatos, como por exemplo, metanolato.

Qualquer composto que é um pró-fármaco de um composto de fórmula I está da mesma forma dentro do escopo da
25 invenção. O termo "pró-fármaco" é usado em seu sentido mais amplo e abrange aqueles derivados que são convertidos *in vivo* aos compostos da invenção. Exemplos de pró-fármacos incluem, mas não são limitados a, derivados e metabólitos dos compostos de fórmula I que incluem porções bioidrolisáveis
30 tais como amidas bioidrolisável, ésteres bioidrolisáveis,

carbamatos bioidrolisáveis, carbonatos bioidrolisáveis, ureídos bioidrolisáveis, e análogos de fosfato bioidrolisáveis. Preferivelmente, pró-fármacos de compostos com grupos funcionais carboxila são os ésteres de alquila inferior do ácido carboxílico. Os ésteres de carboxilato são 5 formados convenientemente através da esterificação de qualquer das porções de ácido carboxílico presentes na molécula. Pró-fármacos podem tipicamente ser preparados usando métodos bem conhecidos como aqueles descritos por 10 Burguer "Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6ª ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) and "Design and Applications of Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers).

Em uma modalidade preferida, R_1 em compostos de 15 fórmula I são selecionados de H, $-COR_8$, ou alquila substituída ou não substituída. Mais preferivelmente, R_1 é selecionado de H metila de acetila. Uma modalidade mais preferida é quando R_1 é H.

Em outra modalidade preferida, R_2 representa H ou 20 alquila, mais preferivelmente metila.

Em ainda outra modalidade preferida da invenção, R_3 e R_4 são situados na meta e para posição do grupo fenila, e preferivelmente, eles são selecionados independentemente de halogênio ou alquila substituída ou não substituída.

25 Em uma modalidade especialmente preferida da invenção, R_3 e R_4 junto com o grupo fenila forma um sistema de anel fundido, mais preferivelmente, um sistema de anel de naftila.

Da mesma forma, modalidades onde n é selecionado de 30 2, 3, 4 são preferidas no contexto da presente invenção.

Finalmente, em outra modalidade é preferido que R₅ e R₆ juntos formam um grupo morfolina-4-ila.

Em variantes preferidas da invenção, abrangem a combinação de pelo menos um opioide ou opiáceo com pelo menos um composto de fórmula I selecionado de:

[1] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi]etil} morfolina

[2] 2-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] -N,N-dietiletanamina

10 [3] 1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il) etóxi] -1H-pirazol

[4] 1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propóxi] -1H-pirazol

15 [5] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil}piperidina

[6] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil} -1H-imidazol

20 [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi)etil]piperidin-4-il} -3H-imidazo[4,5-b]piridina

[8] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil} -4- metilpiperazina

[9] Carboxilato de etil 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil}piperazina

25 [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi)etil)piperazin-1-il)etanona

[11] 4-{2-[1-(4-Metoxifenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil} morfolina

30 [12] 1-(4-Metoxifenil) -5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il) etóxi] -1H-pirazol

- [13] 1-(4-Metoxifenil) -5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propóxi] -1H-pirazol
- [14] 1-[2-(1-(4-Metoxifenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi)etil]piperidina
- 5 [15] 1-{2-[1-(4-Metoxifenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil} -1H-imidazol
- [16] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-fenil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil} morfolina
- [17] 1-(3,4-Diclorofenil) -5-fenil-3-[2-
- 10 (pirrolidin-1-il) etóxi] -1H-pirazol
- [18] 1-(3,4-Diclorofenil) -5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propóxi] -1H-pirazol
- [19] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-fenil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil}piperidina
- 15 [20] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-fenil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil} -1H-imidazol
- [21] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil) -5-fenil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil} -1,2,3,4-tetraidroisoquinolina
- [22] 4-{4-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-1H-
- 20 pirazol-3-ilóxi] butil} morfolina
- [23] 1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butóxi] -1H-pirazol
- [24] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] butil}piperidina
- 25 [25] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] butil} -4- metilpiperazina
- [26] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] butil} -1H-imidazol
- [27] 4-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-
- 30 ilóxi] -N,N-dietilbutan-1-amina

- [28] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] butil} -4- fenilpiperidina
- [29] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] butil} -6,7-diidro-1H-indol-4(5H) -ona
- 5 [30] 2-{4-[1-(3,4-diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] butil} -1,2,3,4-tetraidroisoquinolina
- [31] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil) -5-isopropil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil} morfolina
- [32] 2-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-isopropil-1H-pirazol-3-ilóxi] -N,N-dietiletanamina
- 10 [33] 1-(3,4-Diclorofenil) -5-isopropil-3-[2-(pirrolidin-1-il) etóxi] -1H-pirazol
- [34] 1-(3,4-Diclorofenil) -5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propóxi] -1H-pirazol
- 15 [35] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-isopropil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil}piperidina
- [36] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil) -5-isopropil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil} -1,2,3,4-tetraidroisoquinolina
- [37] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil) -1H-pirazol-3-ilóxi] etil} morfolina
- 20 [38] 2-[1-(3,4-diclorofenil) -1H-pirazol-3-ilóxi] N,N-dietiletanamina
- [39] 1-(3,4-diclorofenil) -3-[2-(pirrolidin-1-il) etóxi] -1H-pirazol
- 25 [40] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil) -1H-pirazol-3-ilóxi] etil}piperidina
- [41] 1-(3,4-diclorofenil) -3-[3-(pirrolidin-1-il)propóxi] -1H-pirazol
- [42] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil}piperazina
- 30

- [43] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil}pirrolidin-3- amina
- [44] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil) -4,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil} morfolina
- 5 [45] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil) -4,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil} morfolina
- [46] 2-[1-(3,4-Diclorofenil) -4,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilóxi] -N,N-dietiletanamina
- [47] 1-(3,4-Diclorofenil) -4,5-dimetil-3-[2-
- 10 (pirrolidin-1-il) etóxi] -1H-pirazol
- [48] 1-(3,4-Diclorofenil) -4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propóxi] -1H- pirazol
- [49] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil) -4,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil}piperidina
- 15 [50] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil) -1H-pirazol-3-ilóxi] butil} morfolina
- [51] (2S,6R) -4-{4-[1-(3,4-diclorofenil) -1H-pirazol-3-ilóxi] butil} -2,6-dimetilmorfolina
- [52] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil) -1H-pirazol-3-
- 20 ilóxi] butil}piperidina
- [53] 1-(3,4-Diclorofenil) -3-[4-(pirrolidin-1-il)butóxi] -1H-pirazol
- [55] 4-[1-(3,4-diclorofenil) -1H-pirazol-3-ilóxi] -N,N-dietilbutan-1-amina
- 25 [56] N-benzil-4-[1-(3,4-diclorofenil) -1H-pirazol-3-ilóxi] -N-metilbutan-1-amina
- [57] 4-[1-(3,4-diclorofenil) -1H-pirazol-3-ilóxi] -N-(2-metoxietil) -N-metilbutan-1-amina
- [58] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil) -1H-pirazol-3-
- 30 ilóxi] butil}tiomorfolina

- [59] 1-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-3-(2-morfolinoetóxi) -1H-pirazol-4-il]etanona
- [60] 1-{1-(3,4-diclorofenil) -5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il) etóxi] -1H-pirazol-4-il}etanona
- 5 [61] 1-{1-(3,4-diclorofenil) -5-metil-3-[2-(piperidin-1-il) etóxi] -1H-pirazol-4-il}etanona
- [62] 1-{1-(3,4-diclorofenil) -3-[2-(dietilamino) etóxi] -5-metil-1H-pirazol-4-il}etanona
- [63] 4-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il) -1H-pirazol-3-ilóxi] etil} morfolina
- 10 [64] N,N-Dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il) -1H-pirazol-3-ilóxi]etanamina
- [65] 1-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il) -1H-pirazol-3-ilóxi] etil}piperidina
- 15 [66] 5-Metil-1-(naftalen-2-il) -3-[2-(pirrolidin-1-il) etóxi] -1H-pirazol

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou um pró-fármaco dos mesmos.

- Opioides e opiáceos são compostos que ligam-se a
- 20 receptores opioides. Compostos que ligam-se ao receptor opioide dentro do escopo da presente invenção incluem opiáceos naturais, tal como morfina, codeína e tebaína; opiáceos semi-sintéticos, derivados de opioides naturais, tais como hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, oximorfona,
- 25 desomorfina, diacetilmorfina, nicomorfina, dipropanoilmorfina, benzilmorfina e etilmorfina; opioides completamente sintéticos, tais como fentanila, petidina, metadona, tramadol e propoxifena; e peptídeos opioides endógenos, produzidos naturalmente no corpo, tais como
- 30 endorfinas, encefalinas, dinorfinas, e endomorfina e seus

análogos. Preferivelmente, o ligante do receptor opioide utilizado de acordo com esta invenção é morfina ou seus análogos.

O termo "análogo" no contexto desta invenção
5 refere-se a qualquer entidade estruturalmente derivada ou homóloga a um composto que liga-se a um receptor opioide e elicia um efeito analgésico. Exemplos de análogos de acordo com esta definição, incluem os análogos de morfina descritos, por exemplo, em EP0975648 ou EP0793364.

10 A combinação preferida da invenção compreende a combinação de 4-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il) -1H-pirazol-3-ilóxi] etil} morfolina e morfina.

A combinação da invenção pode ser formulada para sua administração simultânea separada ou sequencial, com pelo
15 menos um veículo farmacologicamente aceitável, aditivo, adjuvante ou veículo. Isto tem a implicação que a combinação dos dois compostos ativos podem ser administrados:

a) Como uma combinação que está fazendo parte da mesma formulação de medicamento, os dois compostos ativos
20 sendo em seguida administrados sempre simultaneamente.

b) Como uma combinação de duas unidades, cada qual com uma das substâncias ativas dando origem à possibilidade de administração simultânea, sequencial ou separada. Em uma modalidade particular, o ligante de sigma é independentemente
25 administrado a partir do opioide ou opiáceo (isto é, em duas unidades) mas ao mesmo tempo. Em outra modalidade particular, o ligante de sigma é administrado primeiro, e em seguida o opioide ou opiáceo é separadamente ou consecutivamente administrado. Em ainda outra modalidade particular, o opioide
30 ou opiáceo é administrado primeiro, e em seguida o ligante de

sigma é administrado, separadamente ou consecutivamente, como definido.

Cada um destes modos particulares e diferentes de administração produz o efeito desejado: potencializar
5 sinergisticamente a analgesia do opioide ou opiáceo e/ou atenuar sua dependência.

Os aditivos ou materiais auxiliares podem ser selecionados entre os veículos, excipientes, materiais de apoio, lubrificantes, cargas, solventes, diluentes, corantes,
10 condicionadores de sabor tais como açúcares, antioxidantes e/ou aglutinantes. No caso de supositórios, este pode envolver ceras ou ésteres de ácido graxo ou preservativos, emulsificadores e/ou portadores para aplicação parenteral. A seleção destes materiais auxiliares e/ou aditivos e as
15 quantidades a ser usadas dependerão da forma de aplicação da composição farmacêutica.

A combinação farmacêutica de acordo com a invenção pode ser adaptada a qualquer forma de administração, seja oralmente ou parenteralmente, por exemplo, pulmonarmente,
20 nasalmente, retalmente e/ou intravenosamente. Portanto, a formulação de acordo com a invenção pode ser adaptada para aplicação tópica ou sistêmica, particularmente para aplicação dérmica, subcutânea, intramuscular, intra-articular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal,
25 percutânea, vaginal, oral ou parenteral.

Preparações adequadas para aplicações orais são comprimidos, pílulas, gomas de mascar, cápsulas, grânulos, gotas ou xaropes.

Preparações adequadas para aplicações parenterais
30 são soluções, suspensões, preparações secas reconstituíveis

ou *sprays*.

A combinação da invenção pode ser formulada como depósitos em forma de dissolvida ou em emplastos, para aplicação percutâneas.

- 5 Aplicações na pele incluem unguentos, géis, cremes, loções, suspensões ou emulsões.

A forma preferida de aplicação retal é por meio de supositórios.

- 10 A combinação de pelo menos um opioide ou opiáceo e pelo menos um composto de fórmula geral I é adequada para uso na potencialização do efeito analgésico de opioides e/ou opiáceos para diminuir a sua dependência. Estas combinações podem ser administradas simultaneamente, separadamente ou consecutivamente.

- 15 A combinação da invenção mostra igualmente o efeito de potencializar a analgesia produzida por opioides ou opiáceos e diminuir sua dependência mas pode ser usado; em todo caso, para alcançar somente um destes objetivos.

- 20 Por exemplo, a co-administração de um composto de fórmula (I) e um opioide ou opiáceo pode ser direcionada para maximizar o efeito analgésico do opioide ou opiáceo. Sob este enredo, será possível atingir o benefício adicionado de manter o mesmo nível analgésico enquanto reduzindo a dosagem de opioide ou opiáceo.

- 25 Em outra modalidade, a administração pode ser pretendida apenas para a atenuação da dependência ou vício induzido por opioides ou opiáceos.

- 30 Em uma modalidade preferida, a invenção compreende o uso de uma combinação definida aqui para igualmente potencializar o efeito analgésico de opioides ou opiáceos e

diminuir ao mesmo tempo a dependência induzida por eles.

O regime de dosagem que deve ser administrado ao paciente depende do peso do paciente, do tipo de aplicação, da condição e severidade da doença. Um regime de dosagem preferido compreende uma administração de um composto de fórmula (I) dentro de uma faixa de 0,5 a 100 mg/kg e do opioide ou opiáceo de 0,15 a 15 mg/kg e é administrado diariamente em uma ou várias doses.

Outro objeto da invenção é com base na descoberta que ligantes de sigma são ao mesmo tempo capazes de sinergisticamente aumentar o efeito analgésico de opioides e opiáceos e diminuir a dependência induzida por eles. Este aspecto da invenção compreende uma combinação de pelo menos um ligante de sigma e pelo menos um composto opioide ou opiáceo.

A combinação é em seguida administrada de uma maneira simultânea, separada ou sequencial para potencializar o efeito analgésico do opioide ou opiáceo e diminuir sua dependência.

Em outra modalidade da presente invenção, o opiáceo usado é preferivelmente morfina ou análogos da mesma.

Os seguintes exemplos servirão para ilustrar a invenção.

Exemplo 1: Efeito sinérgico de composto 63 em analgesia mediada por morfina

a) modulação de analgesia de morfina no teste de retirada da cauda

A analgesia induzida pela combinação de composto 63, um ligante de sigma-1 e morfina foram avaliados pelo teste de retirada da cauda após o método descrito por

potência de analgesia da morfina apenas por um fator de 2,4.

Grupos de camundongos receberam apenas morfina (1 mg/kg) e em combinação com composto 63 (40 mg/kg) e foi encontrado apenas 10% de analgesia somente com morfina (nenhum significativo) e 55% de analgesia com a combinação. Este efeito sinérgico é, entretanto, abolido quando a combinação é administrada a camundongos KO de sigma-1 como mostrado na figura 7.

b) *Modulação de analgesia da morfina no teste em chapa elétrica*

Para também estudar o efeito do composto 63 sobre a analgesia da morfina, experiências na chapa elétrica foram realizadas (respostas supraespalmente integrada) como descrito por Janicki e outro [Pharmacol Biochem Behave. Abril de 1979; 10(4):623-6]. O efeito do composto 63 na analgesia da morfina foi examinado: grupos de camundongos que receberam apenas morfina (2.5 mg/kg) e em combinação com o composto 63 (40mg/kg). Quando o teste em chapa elétrica é realizado a 50°C, nós achamos 45% de atividade analgésica apenas com a morfina, e 83% com a combinação de morfina e composto 63. Quando é realizado a 55°C, a morfina produziu 43% de atividade analgésica e 94% com a combinação. Portanto, o composto pode realçar a analgesia da morfina também no teste em chapa elétrica.

Exemplo 2: efeito sinérgico realçado do composto 63 e 11 em analgesia mediada por morfina quando comparado ao ligante de sigma bem conhecido BD1063

O efeito analgésico de dois dos compostos da invenção (composto 63 e composto 11) e de ligante de sigma-1 bem conhecido BD1063 em combinação com a morfina foi avaliado

em camundongos tipo selvagem CD-1 (WT) pelo teste de retirada da cauda como sob o exemplo 1. Composto 63 e 11 e BD1063 foram administrados em uma única dose de 40 mg/kg i.p 30 minutos antes da administração de morfina (1 mg/kg s. c.).

5 Os resultados mostrados nas figuras 8 demonstram que toda a combinação de ligante de sigma com morfina produziu um realce do efeito analgésico de morfina embora este efeito seja mais pronunciado no caso da co-administração com o composto 63 e 11 da presente invenção.

10 **Exemplo 3: Atenuação da dependência induzida por morfina por co-administração com o composto 63.**

A atenuação do efeito viciador de morfina pelo composto 63 foi testada com o modelo de paradigma de condicionamento de lugar. O paradigma de condicionamento de lugar é um modelo comportamental usado em camundongos para 15 avaliar as possíveis propriedades de recompensa/aversivas de um fármaco. Neste paradigma, os efeitos recompensadores do fármaco estão associados com as características físicas de um ambiente, e desse modo, os camundongos preferirão gastar mais tempo no ambiente associado com um fármaco que tem 20 propriedades recompensadoras. Este modelo também permite explorar os efeitos aversivos de um fármaco, e neste caso, o camundongo evitará a permanência no compartimento associado com o fármaco que tem propriedades aversivas.

25 O propósito foi avaliar os efeitos induzidos pela administração do composto 63 no paradigma de condicionamento de lugar do camundongo e sua capacidade de modificar as propriedades recompensadoras de morfina neste paradigma. Duas doses diferentes de morfina foram testadas e o composto 63 30 foi administrado em uma única dose calculada a partir dos

dados previamente obtidos no modelo de dor neuropática (dados não mostrados).

Camundongos CD-1 machos (Charles River, France) pesando 20-22 gr no começo da experiência foram usados. Os
5 camundongos foram identificados por uma marca no rabo e alojados individualmente em condições de laboratório controladas com a temperatura mantida em $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$, umidade a $55 \pm 10\%$, e ciclo controlado por luz (luz ligada as 08:00 h; luz desligada as 20:00 h). Todas as experiências foram
10 administradas em um ambiente atenuado por som. Os camundongos foram administrados com acesso ao alimento e água *ad libitum* exceto durante o teste comportamental. Todos os procedimentos experimentais e administração de animal foram conduzidos de acordo com as diretrizes éticas padrão (European Community
15 Guidelines on the Care and Use of Laboratory Animals) e aprovados pelo comitê ético local.

Os seguintes grupos experimentais foram testados:

Grupo 1 (n = 12): solução salina + solução salina

Grupo 2 (n = 14): morfina (1,5 mg/kg s.c.) +
20 solução salina

Grupo 3 (n = 11): morfina (5 mg/kg s.c.) + solução salina

Grupo 4 (n = 12): solução salina + composto 63 (25 mg/kg s.c.)

25 Grupo 5 (n = 11): morfina (1,5 mg/kg s.c.) + composto 63 (25 mg/kg s.c.)

Grupo 6 (n = 12): morfina (5 mg/kg s.c.) + composto 63 (25 mg/kg s.c.)

30 As propriedades recompensadoras de morfina e o possível efeito recompensador/aversivo do composto 63 foram

- avaliados usando um aparato adaptado para o paradigma de preferência de lugar de condicionamento. O aparato consiste em dois principais compartimentos de condicionamento quadrados principais por uma divisão central triangular.
- 5 Durante a fase de pré-condicionamento, cada camundongo foi colocado no meio da divisão central e teve acesso livre a ambos os compartimentos do aparato de condicionamento durante 18 min, com o tempo gastado em cada compartimento registrado. Os tratamentos foram contrabalançados entre os compartimentos
- 10 para usar um procedimento imparcial. Para a fase de condicionamento, os camundongos foram tratados durante 6 dias com injeções alternadas de fármacos (morfina e/ou composto 63) ou solução salina. Solução salina e composto 63 foram administrados 30 min. antes da injeção de morfina ou salina.
- 15 Os camundongos foram limitados no compartimento correspondente imediatamente após a administração de morfina ou solução salina usando paredes de emparelhamento de portas de guilhotina durante 20 min. Os fármacos foram administrados nos dias 1, 3 e 5, e solução salina nos dias 2, 4 e 6. Os
- 20 animais de controle receberam solução salina diariamente. A fase teste foi administrada como na fase de pré-condicionamento, isto é, acesso livre a ambos os compartimentos durante 18 min, e o tempo gasto em cada compartimento foi registrado. Uma contagem foi calculada para
- 25 cada camundongo como a diferença entre o tempo gasto em pós-condicionamento e pré-condicionamento no compartimento emparelhado com fármaco. Os dados foram expressos como valores de contagem de tempo brutos (segundos) (Figura 9) e tempo gasto no compartimento emparelhado com fármaco durante
- 30 as fases de pré-condicionamento e teste (segundos) (Figura

10). Os valores da contagem foram comparados usando ANOVA unidirecional (entre indivíduos) seguido por uma comparação *post-hoc* de Dunnet. Os valores do tempo gasto para cada grupo de camundongos em compartimento emparelhados com fármaco durante as medidas de pré-condicionamento e pós-condicionando foram comparados usando um teste *t* de Student emparelhado bicaudal.

Os resultados como mostrado nas figuras 9 e 10 dão origem às seguintes conclusões:

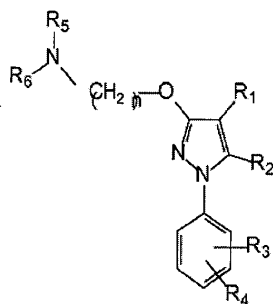
10 - *Morfina administrada na dose de 5 mg/kg induziu efeitos recompensadores revelados por uma preferência de lugar condicionado: Nenhum efeito foi observado quando a morfina foi administrada na dose de 1,5 mg/kg. Estas doses eficazes e não eficazes de morfina foram usadas para avaliar*
15 *as possíveis interações com o composto 63.*

 - *Composto 63 (25 mg/kg) não produziu qualquer efeito de condicionamento de lugar quando administrado sozinho. Este resultado sugere que o composto 63 não produz efeitos recompensadores ou aversivos quando administrado*
20 *nesta dose.*

 - *Composto 63 (25 mg/kg) atenuou os efeitos recompensadores induzidos por morfina no paradigma de condicionamento de lugar. Desse modo, o composto 63 suprimiu as respostas recompensadoras produzidas pela dose eficaz de*
25 *morfina (5 mg/kg) e não produziu qualquer resposta condicionada quando esteve associado à dose não eficaz de morfina (1,5 mg/kg).*

REIVINDICAÇÕES

1. Combinação de pelo menos um ligante de sigma e pelo menos um composto opioide ou de opiáceo para administração simultânea, separada ou sequencial, em que o
- 5 ligante de sigma tem uma fórmula geral (I)



(I)

em que

- R₁** é selecionado a partir do grupo formado por hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, arilalquila substituída ou não substituída, heterociclila não aromática substituída ou não substituída, heterociclila aromática substituída ou não substituída, heterociclilalquila substituída ou não substituída, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, e halogênio;
- 10
- 15

- R₂** é selecionado a partir do grupo formado por hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, arilalquila substituída ou não substituída,
- 20

heterociclila substituída ou não substituída, heterociclilalquila substituída ou não substituída, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, e halogênio;

5 \mathbf{R}_3 e \mathbf{R}_4 são independentemente selecionados a partir do grupo formado por hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, arilalquila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, heterociclilalquila substituída ou não substituída, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, e halogênio, ou juntos eles formam um sistema de anel fundido;

15 \mathbf{R}_5 e \mathbf{R}_6 são independentemente selecionados a partir do grupo formado por hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída, alquenila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, arilalquila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, heterociclilalquila substituída ou não substituída, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, e halogênio, ou juntos formam, com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, um grupo heterociclila substituída ou não substituída;

n é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8;

t é 1, 2 ou 3;

\mathbf{R}_8 e \mathbf{R}_9 são cada qual independentemente selecionado a partir de hidrogênio, alquila substituída ou não substituída, cicloalquila substituída ou não substituída,

alquenila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, alcóxi substituído ou não substituído, arilóxi substituído ou não substituído, e halogênio;

5 ou um sal farmaceuticamente aceitável, isômero, pró-fármaco ou solvato dos mesmos.

2. Combinação de acordo com a reivindicação 1, em que R_1 é selecionado de H, $-COR_8$, e alquila substituída ou não substituída.

10 3. Combinação de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R_2 é H e alquila.

4. Combinação de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que R_3 e R_4 estão situados na meta e para posição do grupo fenila.

15 5. Combinação de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir de halogênio, ou alquila substituída ou não substituída.

20 6. Combinação de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1-3, em que R_3 e R_4 formam juntos um sistema de anel de naftila fundido.

7. Combinação de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que n é selecionado de 2, 3, e 4.

25 8. Combinação de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que R_5 e R_6 formam juntos um grupo morfolina-4-ila.

9. Combinação de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula I é selecionado dentre:

30 [1] 4-{2-(1-(3,4-diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-

- 3-ilóxi)etil} morfolina
- [2] 2-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] -N,N-dietiletanamina
- [3] 1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il) etóxi] -1H-pirazol
- 5 [4] 1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propóxi] -1H-pirazol
- [5] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil}piperidina
- 10 [6] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil} -1H-imidazol
- [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi)etil]piperidin-4-il} -3H-imidazo[4,5-b]piridina
- 15 [8] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil} -4- metilpiperazina
- [9] Carboxilato de etil 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil}piperazina
- [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi)etil)piperazin-1-il)etanona
- 20 [11] 4-{2-[1-(4-Metoxifenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil} morfolina
- [12] 1-(4-Metoxifenil) -5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il) etóxi] -1H-pirazol
- 25 [13] 1-(4-Metoxifenil) -5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propóxi] -1H-pirazol
- [14] 1-[2-(1-(4-Metoxifenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi)etil]piperidina
- [15] 1-{2-[1-(4-Metoxifenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil} -1H-imidazol
- 30

	[16]	4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)	-5-fenil-1H-
		pirazol-3-ilóxi] etil} morfolina	
	[17]	1-(3,4-Diclorofenil)	-5-fenil-3-[2-
		(pirrolidin-1-il) etóxi] -1H-pirazol	
5	[18]	1-(3,4-Diclorofenil)	-5-fenil-3-[3-
		(pirrolidin-1-il)propóxi] -1H-pirazol	
	[19]	1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)	-5-fenil-1H-
		pirazol-3-ilóxi] etil}piperidina	
	[20]	1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)	-5-fenil-1H-
10		pirazol-3-ilóxi] etil} -1H-imidazol	
	[21]	2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)	-5-fenil-1H-
		pirazol-3-ilóxi] etil} -1,2,3,4-tetraidroisoquinolina	
	[22]	4-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)	-5-metil-1H-
		pirazol-3-ilóxi] butil} morfolina	
15	[23]	1-(3,4-Diclorofenil)	-5-metil-3-[4-
		(pirrolidin-1-il)butóxi] -1H-pirazol	
	[24]	1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)	-5-metil-1H-
		pirazol-3-ilóxi] butil}piperidina	
	[25]	1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)	-5-metil-1H-
20		pirazol-3-ilóxi] butil} -4- metilpiperazina	
	[26]	1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)	-5-metil-1H-
		pirazol-3-ilóxi] butil} -1H-imidazol	
	[27]	4-[1-(3,4-Diclorofenil)	-5-metil-1H-pirazol-3-
		ilóxi] -N,N-dietilbutan-1-amina	
25	[28]	1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)	-5-metil-1H-
		pirazol-3-ilóxi] butil} -4-fenilpiperidina	
	[29]	1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)	-5-metil-1H-
		pirazol-3-ilóxi] butil} -6,7-diidro-1H-indol-4(5H) -ona	
	[30]	2-{4-[1-(3,4-diclorofenil)	-5-metil-1H-
30		pirazol-3-ilóxi] butil} -1,2,3,4-tetraidroisoquinolina	

- [31] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil) -5-isopropil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil} morfolina
- [32] 2-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-isopropil-1H-pirazol-3-ilóxi] -N,N-dietiletanamina
- 5 [33] 1-(3,4-Diclorofenil) -5-isopropil-3-[2-(pirrolidin-1-il) etóxi] -1H-pirazol
- [34] 1-(3,4-Diclorofenil) -5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propóxi] -1H-pirazol
- [35] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-isopropil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil}piperidina
- 10 [36] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil) -5-isopropil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil} -1,2,3,4-tetraidroisoquinolina
- [37] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil) -1H-pirazol-3-ilóxi] etil} morfolina
- 15 [38] 2-[1-(3,4-diclorofenil) -1H-pirazol-3-ilóxi] N,N-dietiletanamina
- [39] 1-(3,4-diclorofenil) -3-[2-(pirrolidin-1-il) etóxi] -1H-pirazol
- [40] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil) -1H-pirazol-3-ilóxi] etil}piperidina
- 20 [41] 1-(3,4-diclorofenil) -3-[3-(pirrolidin-1-il)propóxi] -1H-pirazol
- [42] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil}piperazina
- 25 [43] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil}pirrolidin-3- amina
- [44] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil) -4,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil} morfolina
- [45] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil) -4,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil} morfolina
- 30

- [46] 2-[1-(3,4-Diclorofenil) -4,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilóxi] -N,N-dietiletanamina
- [47] 1-(3,4-Diclorofenil) -4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-il) etóxi] -1H-pirazol
- 5 [48] 1-(3,4-Diclorofenil) -4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propóxi] -1H-pirazol
- [49] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil) -4,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilóxi] etil}piperidina
- [50] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil) -1H-pirazol-3-ilóxi] butil} morfolina
- 10 [51] (2S,6R) -4-{4-[1-(3,4-diclorofenil) -1H-pirazol-3-ilóxi] butil} -2,6-dimetilmorfolina
- [52] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil) -1H-pirazol-3-ilóxi] butil}piperidina
- 15 [53] 1-(3,4-Diclorofenil) -3-[4-(pirrolidin-1-il)butóxi] -1H-pirazol
- [55] 4-[1-(3,4-diclorofenil) -1H-pirazol-3-ilóxi] -N,N-dietilbutan-1-amina
- [56] N-benzil-4-[1-(3,4-diclorofenil) -1H-pirazol-3-ilóxi] -N-metilbutan-1-amina
- 20 [57] 4-[1-(3,4-diclorofenil) -1H-pirazol-3-ilóxi] -N-(2-metoxietil) -N-metilbutan-1-amina
- [58] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil) -1H-pirazol-3-ilóxi] butil}tiomorfolina
- 25 [59] 1-[1-(3,4-Diclorofenil) -5-metil-3-(2-morfolinoetóxi) -1H-pirazol-4-il]etanona
- [60] 1-{1-(3,4-diclorofenil) -5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il) etóxi] -1H-pirazol-4-il}etanona
- [61] 1-{1-(3,4-diclorofenil) -5-metil-3-[2-(piperidin-1-il) etóxi] -1H-pirazol-4-il}etanona
- 30

[62] 1-{1-(3,4-diclorofenil) -3-[2-(dietilamino) etóxi] -5-metil-1H-pirazol-4-il}etanona

[63] 4-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il) -1H-pirazol-3-ilóxi] etil} morfolina

5 [64] N,N-Dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il) -1H-pirazol-3-ilóxi]etanamina

[65] 1-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il) -1H-pirazol-3-ilóxi] etil}piperidina

10 [66] 5-Metil-1-(naftalen-2-il) -3-[2-(pirrolidin-1-il) etóxi] -1H-pirazol ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou um pró-fármaco dos mesmos.

10. Combinação de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que o opiáceo compreende morfina ou um análogo da mesma.

15 11. Combinação de acordo com a reivindicação 1, em que a combinação compreende 4-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il) -1H-pirazol-3-ilóxi] etil} morfolina e morfina.

20 12. Combinação de acordo com qualquer das reivindicações anteriores para uso na potencialização do efeito analgésico de opioides ou opiáceos para diminuir a dependência induzida por estes.

13. Combinação de acordo com qualquer das reivindicações 1-11, para uso na potencialização do efeito analgésico de opioides ou opiáceos.

25 14. Combinação de acordo com qualquer das reivindicações 1 -11, para uso na diminuição da dependência induzida por opioides ou opiáceos.

30 15. Combinação de pelo menos um ligante de sigma e pelo menos um composto opioide ou opiáceo para administração simultânea, separada ou sequencial, para uso na

potencialização do efeito analgésico de opioides ou opiáceos e para diminuir a dependência induzida por estes.

16. Combinação de acordo com a reivindicação 15, onde o opiáceo compreende morfina ou um análogo da mesma.

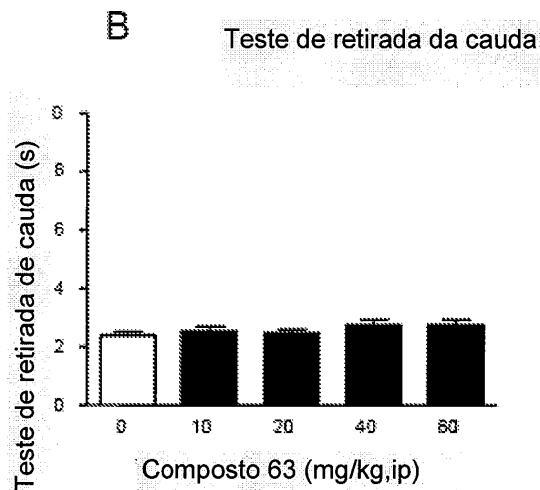
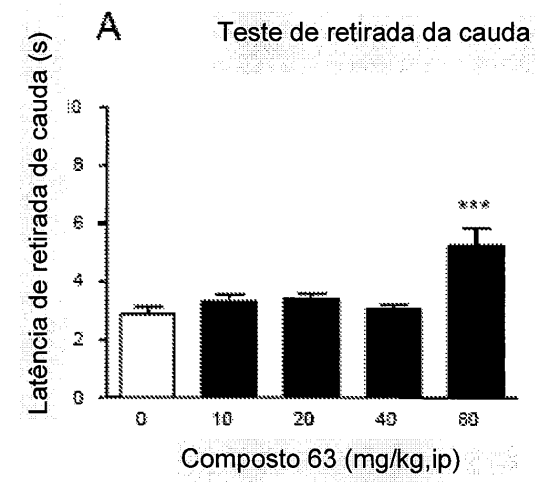


FIGURA 1

Teste de retirada da cauda

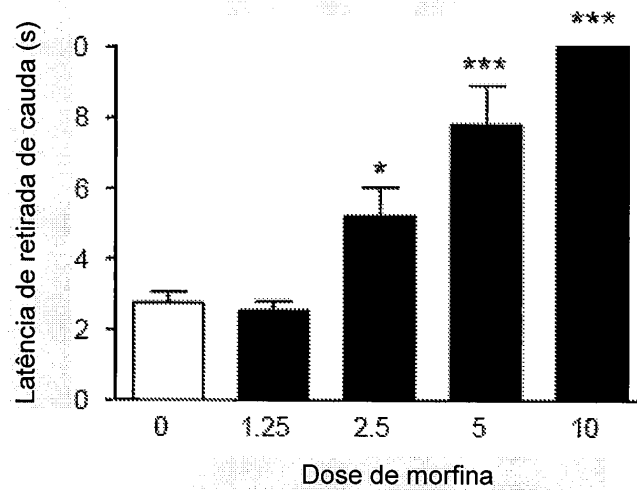


FIGURA 2

Teste de retirada da cauda

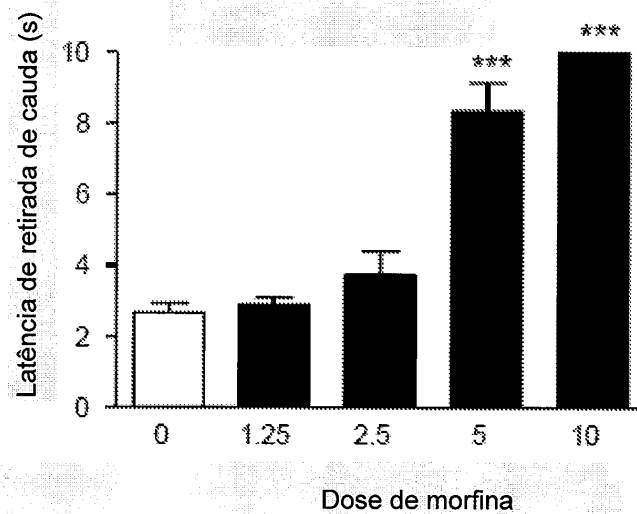


FIGURA 3

Teste de retirada da cauda

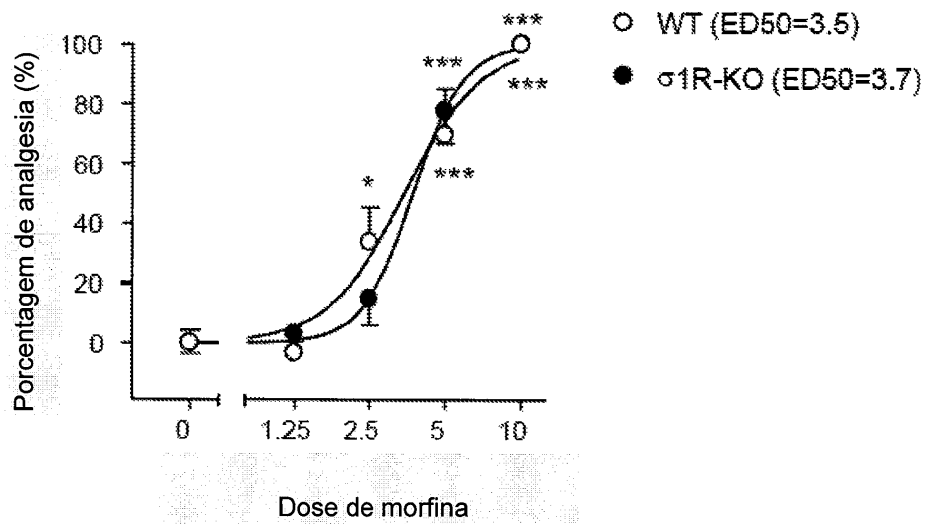


FIGURA 4

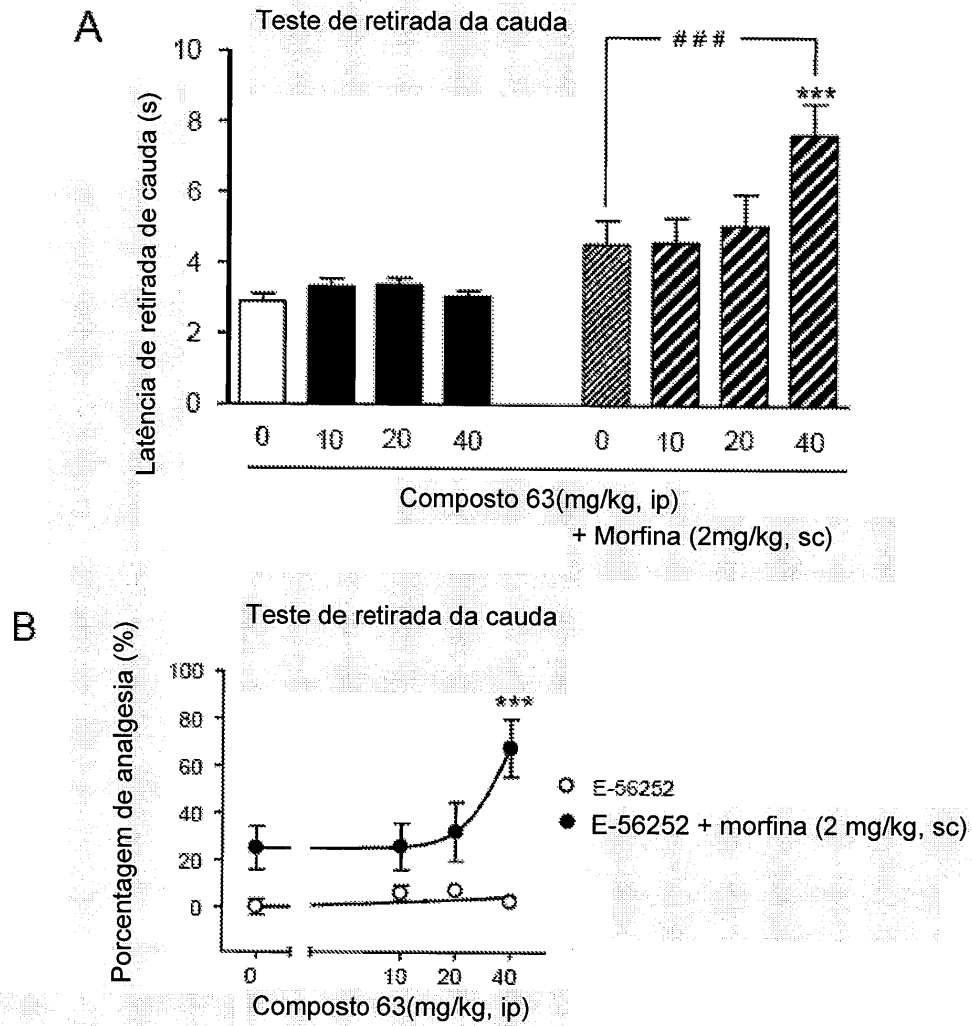
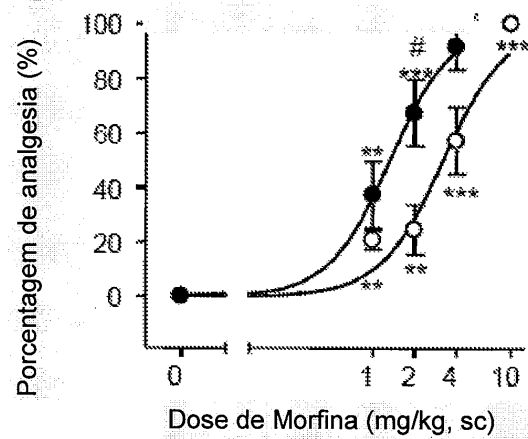


FIGURA 5

Teste de retirada de cauda



- Morfina (ED50=3.21) Morfina (ED50=3.21)
 ● Morfina + Composto 63 (40 mg/kg, ip) (ED50=1.33)

FIGURA 6

Teste de retirada da cauda

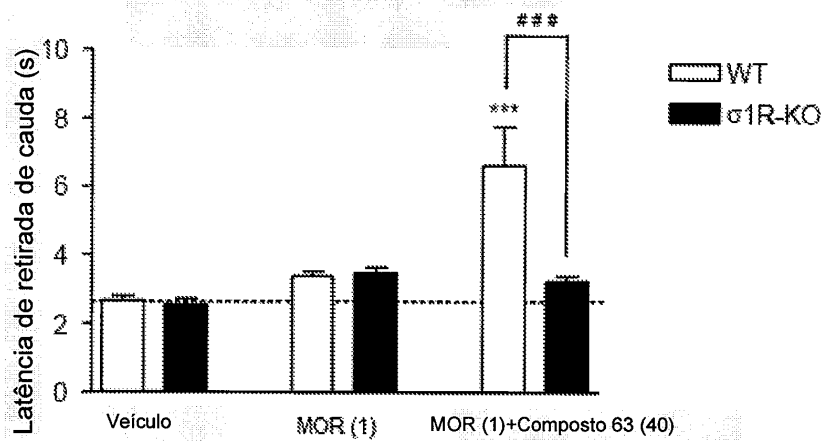
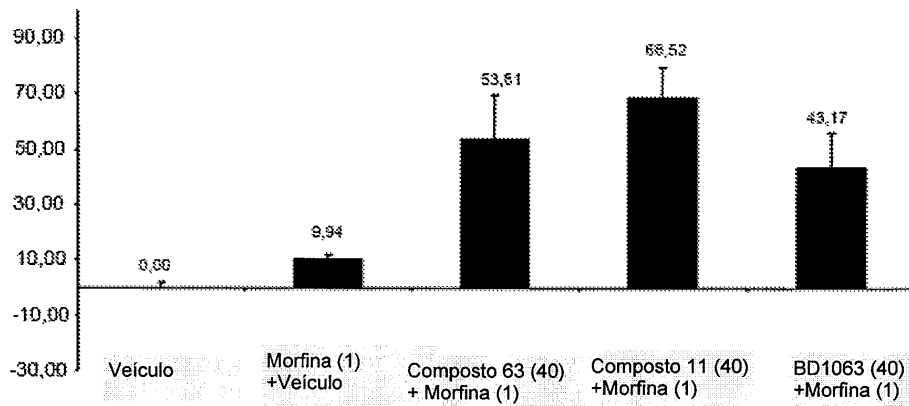
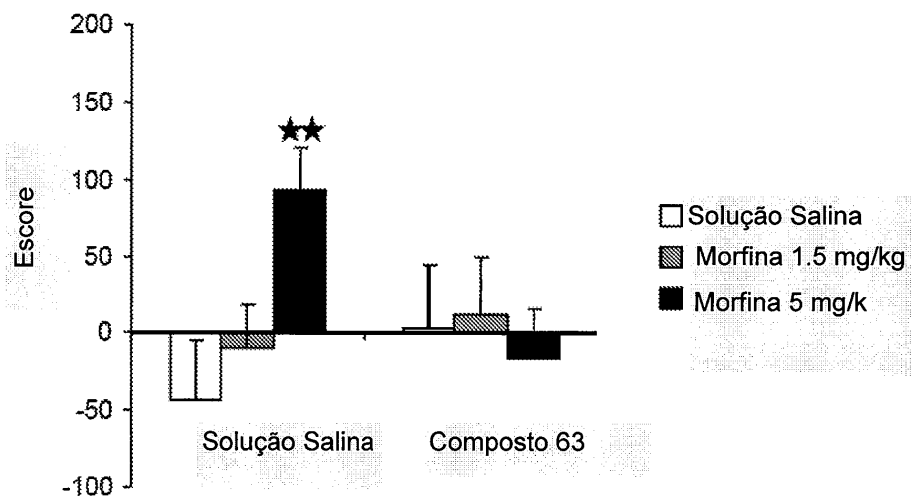


FIGURA 7



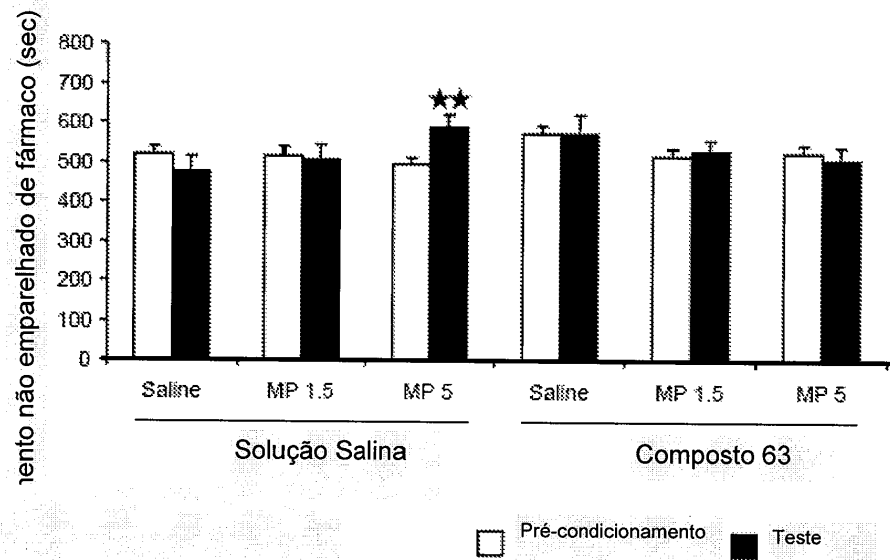
Composto

FIGURA 8



**P < 0.01 vs. grupo Solução Salina correspondente

FIGURA 9



vs. Pré-condicionamento (teste t de Student)

FIGURA 10

RESUMO

**"1-ARIL-3-AMINOALCÓXI-PIRAZÓIS COMO LIGANTES DE SIGMA
REALÇANDO EFEITOS ANALGÉSICOS DE OPIOIDES E ATENUANDO A
DEPENDÊNCIA DOS MESMOS"**

- 5 A invenção refere-se ao uso de um grupo de ligantes de receptor de sigma de fórmula (I), para a potencialização do efeito analgésico de opioides e opiáceos e ao mesmo tempo por diminuir a dependência induzida por eles.