

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 854**

51 Int. Cl.:

A61K 31/365 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2003** **E 17020237 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020** **EP 3241550**

54 Título: **Uso de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para tratar el dolor inflamatorio**

30 Prioridad:

22.11.2002 DE 10254785
06.06.2003 DE 10326103

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
19.04.2021

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es:

SCHIENE, KLAUS;
HAASE, GÜNTER;
KÖGEL, BABETTE-YVONNE;
FRIDERICH, ELMAR y
JAHNEL, ULRICH

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 819 854 T3

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

Uso de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para tratar el dolor inflamatorio

5 La invención se refiere a la combinación de analgésicos del grupo A con inhibidores de COX II del grupo B, productos farmacéuticos, incluidas formas galénicas favorables, que contienen esta combinación, y su uso, en particular para el tratamiento del dolor.

El tratamiento de afecciones de dolor crónico y no crónico es extremadamente importante en medicina. En la actualidad, existe una demanda mundial de tratamientos adicionales contra el dolor, no exclusivamente basados en opioides, pero altamente efectivos. La urgente necesidad de acción para el tratamiento orientado al paciente y el tratamiento intencional de afecciones de dolor crónico y no crónico, que se considera que significa el tratamiento exitoso y satisfactorio del dolor para el paciente, se documenta en la gran cantidad de artículos científicos que han aparecido recientemente en el campo de la analgesia aplicada y el trabajo de investigación fundamental sobre la nocicepción.

El documento EP0693475 describe (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para el tratamiento del dolor.

Kidd y col. (Kidd B L y col., Br J Anaesth, 87, (1), 2001, páginas 3-11) discuten que los opioides también podrían ser efectivos en el tratamiento del dolor inflamatorio.

Incluso si los analgésicos que se usan convencionalmente para tratar el dolor, por ejemplo, los opioides, los inhibidores de la recaptación de NE y 5HT, NSAIDS (Fármacos Antiinflamatorios no Esteroideos) y los inhibidores de la COX, son analgésicamente efectivos, efectos secundarios a veces se producen, en particular en el caso de opioides más fuertes.

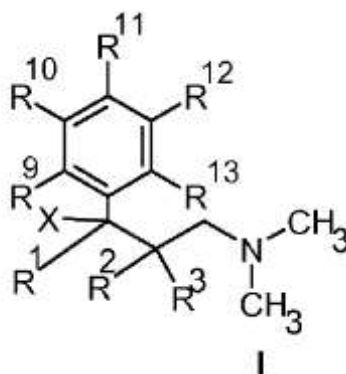
Por lo tanto, un objetivo de la presente invención fue encontrar sustancias o combinaciones de sustancias que sean adecuadas para el tratamiento del dolor y que, a las dosis efectivas, preferentemente al mismo tiempo, tengan menos efectos secundarios que los conocidos en la técnica anterior, y en particular demuestren un efecto sinérgico para el tratamiento del dolor en las combinaciones.

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que una combinación de analgésicos del grupo A seleccionados con inhibidores de la COX II muestra un excelente efecto analgésico. Además, estas combinaciones, mucho más allá de lo esperado, demostraron ser tan efectivas incluso a dosis muy bajas, que los ingredientes activos combinados podrían usarse en dosis bajas. Como resultado, es de esperar que los efectos secundarios que de otra manera se producirían a las dosis más altas necesarias disminuirán significativamente.

Por consiguiente, el objeto de la invención es (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para uso en el tratamiento del dolor inflamatorio. El objeto de la invención se define en la reivindicación adjunta. La descripción adicional no es parte de la presente invención.

Además, se describe una combinación de ingrediente activo de al menos un **compuesto A** analgésico y al menos un **inhibidor de COX II**, seleccionándose el **compuesto A** de entre:

Grupo a) que contiene:



donde

X se selecciona de entre OH, F, Cl, H u OC(O)R⁷ con R⁷ seleccionado de entre C₁₋₃ alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono- o polisustituido,

R¹ se selecciona de entre C₁₋₄ alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

R² y R³ se seleccionan independientemente de entre H o C₁₋₄ alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono- o polisustituido,

R² y R³ juntos forman un radical cicloalquilo C₄₋₇ saturado, no sustituido o mono- o polisustituido,

R⁹ a R¹³ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃; SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; C₁₋₆ alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono- o polisustituido; fenilo, no sustituido o mono- o polisustituido;

Con R¹⁴ seleccionado de entre C₁₋₆ alquilo; piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido; PO(O-C₁₋₄ alquilo)₂, CO(OC₁₋₅ alquilo), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃ alquilo), CO(C₁₋₅ alquilo), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, con R¹⁵ orto-OCOC₁₋₃ alquilo o meta- o para-CH₂N(R¹⁶)₂ con R¹⁶ C₁₋₄ alquilo o 4-morfolino, donde los grupos alquilo en los radicales R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o insaturados, no sustituidos o mono- o polisustituidos;

con R¹⁷ y R¹⁸ cada uno independientemente seleccionado de entre H; C₁₋₆ alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono- o polisustituido; fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido,

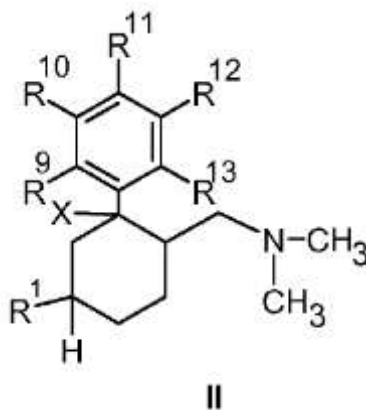
R⁹ y R¹⁰ o R¹⁰ y R¹¹ juntos forman un anillo OCH₂O-, OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-, OC(CH₃)=CH-, (CH₂)₄- o OCH=CHO,

opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en particular los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

en la forma presentada o en la forma de sus ácidos o sus bases o en la forma de sus sales, en particular las sales fisiológicamente aceptables, o en la forma de sus solvatos, en particular los hidratos;

Grupo b) que contiene:

compuestos de 6-dimetilaminometil-1-fenil-ciclohexano sustituidos según la **fórmula general II**



donde

X se selecciona de entre OH, F, Cl, H u OC(O)R⁷ con R⁷ seleccionado de entre C₁₋₃ alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono- o polisustituido,

R¹ se selecciona de entre C₁₋₄ alquilo, bencilo, CF₃, OH, OCH₂-C₆H₅, O-C₁₋₄ alquilo, Cl o F y

R⁹ a R¹³ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃; SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; C₁₋₆ alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono- o polisustituido; fenilo, no sustituido o mono- o polisustituido;

Con R¹⁴ seleccionado de entre C₁₋₆ alquilo; piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido; PO(O-C₁₋₄ alquilo)₂, CO(OC₁₋₅ alquilo), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃ alquilo), CO(C₁₋₅ alquilo), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, con R¹⁵ orto-OCOC₁₋₃ alquilo o meta- o para-CH₂N(R¹⁶)₂ con R¹⁶ C₁₋₄ alquilo o 4-morfolino, donde los grupos alquilo en los radicales R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o insaturados, no sustituidos o mono- o polisustituidos;

con R¹⁷ y R¹⁸ cada uno independientemente seleccionado de entre H; C₁₋₆ alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono- o polisustituido; fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido,

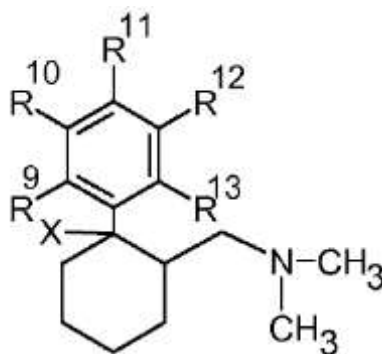
R⁹ y R¹⁰ o R¹⁰ y R¹¹ juntos forman un anillo OCH₂O-, OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-, OC(CH₃)=CH-, (CH₂)₄- o OCH=CHO,

opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en particular los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en la forma presentada o en la forma de sus ácidos o sus bases o en la forma de sus sales, en particular las sales fisiológicamente aceptables, o en la forma de sus solvatos, en particular los hidratos;

y/o

Grupo c) que contiene:

compuestos de 6-dimetilaminometil-1-fenil-ciclohexano según la **fórmula general III**



III

donde

X se selecciona de entre OH, F, Cl, H u OC(O)R⁷ con R⁷ seleccionado de entre C₁₋₃ alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono- o polisustituido, y

R⁹ a R¹³ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; C₁₋₆ alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono- o polisustituido; fenilo, no sustituido o mono- o polisustituido;

5

Con R¹⁴ seleccionado de entre C₁₋₆ alquilo; piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido; PO(O-C₁₋₄ alquilo)₂, CO(OC₁₋₅ alquilo), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃ alquilo), CO(C₁₋₅ alquilo), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, con R¹⁵ orto-OCOC₁₋₃ alquilo o meta- o para-CH₂N(R¹⁶)₂ con R¹⁶ C₁₋₄ alquilo o 4-morfolino, donde los grupos alquilo en los radicales R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o insaturados, no sustituidos o mono- o polisustituidos;

10

con R¹⁷ y R¹⁸ cada uno independientemente seleccionado de entre H; C₁₋₆ alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono- o polisustituido; fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido,

15

o

R⁹ y R^{1°} o R^{1°} y R¹¹ juntos forman un anillo OCH₂O-, OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-, OC(CH₃)=CH-, (CH₂)₄- o OCH=CHO,

20

con la condición de que si R⁹, R¹¹ y R¹³ son H y uno de R^{1°} o R¹² es H y el otro es OCH₃, X puede no ser OH,

opcionalmente en la forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en particular los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en la forma presentada o en la forma de sus ácidos o sus bases o en la forma de sus sales, en particular las sales fisiológicamente aceptables, o en la forma de sus solvatos, en particular los hidratos;

25

En el contexto de esta invención, se considera que los radicales alquilo y cicloalquilo significan hidrocarburos saturados e insaturados (pero no aromáticos), ramificados, no ramificados y cíclicos que pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos. En este caso C₁₋₂ alquilo representa C1 o C2 alquilo, C₁₋₃ alquilo representa C1, C2 o C3 alquilo, C₁₋₄ alquilo representa C1, C2, C3 o C4 alquilo, C₁₋₅ alquilo representa C1, C2, C3, C4 o C5 alquilo, C₁₋₆ alquilo representa C1, C2, C3, C4, C5 o C6 alquilo, C₁₋₇ alquilo representa C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7 alquilo, C₁₋₈ alquilo representa C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8 alquilo, C₁₋₁₀ alquilo representa C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10 alquilo y C₁₋₁₈ alquilo representa C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18 alquilo.

30

Además C₃₋₄ cicloalquilo representa C3 o C4 cicloalquilo, C₃₋₅ cicloalquilo representa C3, C4 o C5 cicloalquilo, C₃₋₆ cicloalquilo representa C3, C4, C5 o C6 cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo representa C3, C4, C5, C6 o C7 cicloalquilo, C₃₋₈ cicloalquilo representa C3, C4, C5, C6, C7 o C8 cicloalquilo, C₄₋₅ cicloalquilo representa C4 o C5 cicloalquilo, C₄₋₆ cicloalquilo representa C4, C5 o C6 cicloalquilo, C₄₋₇ cicloalquilo representa C4, C5, C6 o C7 cicloalquilo, C₅₋₆ cicloalquilo representa C5 o C6 cicloalquilo and C₅₋₇ cicloalquilo representa C5, C6 o C7 cicloalquilo. Con respecto al cicloalquilo, el término también comprende cicloalquilos saturados, en los que uno o dos átomos de carbono se reemplazan por un heteroátomo, S, N u O. Sin embargo, el término cicloalquilo también incluye cicloalquilos insaturados sin heteroátomo, de forma individual o múltiple, preferentemente individualmente en el anillo, si el cicloalquilo no es un sistema aromático. Los radicales alquilo y cicloalquilo son preferentemente metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pero también adamantilo, CHF₂, CF₃ o CH₂OH y pirazolinona, oxopirazolinona, [1,4]dioxano o dioxolano.

35

40

45

En este caso, junto con alquilo y cicloalquilo, a menos que esto se defina explícitamente de otra manera, el término sustituido en el contexto de esta invención denota el reemplazo de al menos uno (opcionalmente también más) radical(es) hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OCH₃, SCH₃, N(CH₃)₂, NHCH₃ u OH, donde "polisustituido" o "sustituido", en el caso de sustitución múltiple, denota que la sustitución se realiza tanto en átomos diferentes como en los mismos, se multiplican con los mismos o diferentes sustituyentes, por ejemplo, tres veces en el mismo átomo de carbono, como en el caso de CF₃, o en diferentes puntos, como en el caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Los sustituyentes particularmente preferidos en este caso son F, Cl y OH. Con respecto al cicloalquilo, el radical hidrógeno también puede reemplazarse por OC₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ alquilo (mono- o polisustituido o no sustituido, respectivamente), en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, CF₃, metoxi o etoxi.

55

Se entiende que el término (CH₂)₃₋₆ significa -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, (CH₂)₁₋₄ significa -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, (CH₂)₄₋₅ significa

60

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, etc.

Un radical arilo denota sistemas de anillos con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos, incluso en solo uno de los anillos. Ejemplos son fenilo, naftilo, fluoroantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, que pueden estar no
5 sustituidos o mono- o polisustituidos.

Un radical heteroarilo denota sistemas de anillos heterocíclicos con al menos un anillo insaturado, que contiene uno o más heteroátomos del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y/o azufre y que también puede estar mono- o polisustituido. Ejemplos del grupo de heteroarilos incluyen furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina,
10 pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo[1,2,5]tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol, indol y quinazolina.

En este caso, junto con arilo y heteroarilo, sustituidos denota la sustitución del arilo o heteroarilo por R²², OR²², un halógeno, preferentemente F y/o Cl, un CF₃, un CN, un NO₂, un NR²³R²⁴, un C₁₋₆ alquilo (saturado), un C₁₋₆ alcoxi, un
15 C₃₋₈ cicloalcoxi, un C₃₋₈ cicloalquilo o un C₂₋₆ alquileo.

En este caso, el radical R²² representa H, un C₁₋₁₀ alquilo, preferentemente un C₁₋₆ alquilo, un radical arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo unido por C₁₋₃ alquilo, saturado o insaturado, o un radical arilo o heteroarilo unido a un grupo C₁₋₃ alquileo, donde estos radicales arilo o heteroarilo no deben estar sustituidos ellos mismos con radicales
20 arilo o heteroarilo, los radicales R²³ y R²⁴, que pueden ser iguales o diferentes, representan H, un C₁₋₁₀ alquilo, preferentemente un C₁₋₆ alquilo, un radical arilo, un radical heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo unido por C₁₋₃ alquilo, saturado o insaturado, o un radical arilo o heteroarilo unido a un grupo C₁₋₃ alquileo, donde estos radicales arilo o heteroarilo no deben estar sustituidos ellos mismos con radicales arilo o heteroarilo, o los radicales R²³ y R²⁴ juntos pueden significar CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR²⁵CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆, y el radical R²⁵ representa H, un C₁₋₁₀
25 alquilo, preferentemente un C₁₋₆ alquilo, un radical arilo, un radical heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo unido mediante C₁₋₃ alquilo, saturado o insaturado, o un radical arilo o heteroarilo unido a un grupo C₁₋₃ alquileo, donde estos radicales arilo o heteroarilo no deben estar sustituidos ellos mismos con radicales arilo o heteroarilo.

El término sal denota cualquier forma del ingrediente activo según la invención en la que asume una forma iónica o está cargada y está acoplada a un contraión (un catión o anión) o está en solución. Esto también incluye complejos del ingrediente activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que son complejados por interacciones iónicas. En particular, se entiende que significa (y esta también es una realización preferida de esta invención) sales fisiológicamente aceptables, en particular sales fisiológicamente aceptables con cationes o bases y sales fisiológicamente aceptables con aniones o ácidos o incluso una sal formada con un ácido fisiológicamente aceptable
35 o catión fisiológicamente aceptable.

El término sal fisiológicamente aceptable con aniones o ácidos denota, en el contexto de esta invención, sales de al menos uno de los compuestos según la invención, generalmente protonados, por ejemplo en el nitrógeno, como un catión con al menos un anión que son fisiológicamente aceptables, en particular cuando se administra a humanos y/o
40 mamíferos. En el contexto de esta invención, esto denota, en particular, la sal formada con un ácido fisiológicamente aceptable, es decir, sales del ingrediente activo respectivo con ácidos inorgánicos u orgánicos, que son fisiológicamente aceptables, en particular cuando se administran a humanos y/o mamíferos. Ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de ácidos específicos son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido
45 mandélico, ácido fumárico, láctico ácido, ácido cítrico, ácido glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro1 β -benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometil sebácico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. La sal de hidrócloruro y la sal de citrato son particularmente preferidas.

El término sal formada con un ácido fisiológicamente aceptable, según esta invención, se entiende como sales del ingrediente activo respectivo con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente aceptables, en particular cuando se administra a humanos y/o mamíferos. Clorhidrato y citrato son particularmente preferidos. Ejemplos de ácidos fisiológicamente aceptables incluyen: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido
55 fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro1 λ^6 -benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometil sebácico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico.

El término sal fisiológicamente aceptable con cationes o bases denota, en el contexto de esta invención, sales de al

menos uno de los compuestos según la invención, generalmente un ácido (desprotonado), como un anión con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que son fisiológicamente aceptables, en particular cuando se administran a humanos y/o mamíferos. Las sales de los metales alcalinos y alcalinotérreos son particularmente preferidas, pero también NH_4^+ , y en particular sales de (mono-) o (di-) sodio, (mono-) o (di-) potasio, magnesio o calcio.

5 El término sal formada con un catión fisiológicamente aceptable significa, en el contexto de esta invención, sales de al menos uno de los compuestos respectivos como un anión con al menos un catión inorgánico, que son fisiológicamente aceptables, en particular cuando se administran a humanos y/o mamíferos. Las sales de los metales alcalinos y alcalinotérreos son particularmente preferidas, pero también NH_4^+ , y en particular sales de (mono-) o (di-) sodio, (mono-) o (di-) potasio, magnesio o calcio.

Los compuestos del **grupo a)** y su preparación se conocen del documento DE 44 26 245 A1. Los compuestos de los **grupos b) y c)** y su preparación se conocen del documento DE 195 25 137 A1.

15 El término inhibidores de COX-II se refiere a inhibidores selectivos de COX II, la isoforma inducible de la ciclooxigenasa. La ciclooxigenasa es un sinónimo de la prostaglandina endoperóxido sintasa, una enzima que combina la función de una dioxigenasa y una peroxidasa y, como una enzima clave, cataliza la conversión del ácido araquidónico a la prostaglandina H_2 o peróxidos (ver Walter de Gruyter, Pschyrembel, 258ª edición; Roche Lexikon Medizin, 4ª edición). Se puede encontrar más información sobre los inhibidores de COX-II, en particular listados de los mismos, en las páginas 13 a 126 y en particular 21 a 31 de "Analgesics, From Chemistry and Pharmacology to Clinical Administration"; Buschmann y col. (Eds.), 1ª edición, Wiley-VCH, 2002. Todo el contenido de este capítulo es parte de la descripción de esta invención. El término inhibidores de COX II se refiere en particular, a modo de ejemplo, a celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, etodolac, meloxicam o nimesulida. Celecoxib, que se vende bajo el nombre LOSEC® o Prilosec® o CELEBREX®, y rofecoxib, que se vende bajo el nombre VIOXX®, son de particular importancia. El término preferido selectivamente correspondiente denota que el compuesto muestra una inhibición más pronunciada de COX II que de COX I y/o en particular exhibe un IC_{50} que es ≥ 5 veces menor en COX II que en COX I.

También se describe una combinación en la que el **compuesto A** en el **grupo a)** se selecciona de entre compuestos de **fórmula I** para los cuales:

X se selecciona de entre:

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, preferentemente OH, F, OC(O)CH₃ o H,
y/o

R¹ se selecciona de entre

C₁₋₄ alquilo, saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; preferentemente CH₃, C₂H₅, C₄H₉ o t-butilo, en particular CH₃ o C₂H₅,
y/o

R² y R³ se seleccionan independientemente de entre

H, C₁₋₄ alquilo, saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; preferentemente H, CH₃, C₂H₅, i-propilo o t-butilo, en particular H o CH₃, preferentemente R³ = H,
o

R² y R³ juntos forman un radical C₅₋₆ cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono- o polisustituido, preferentemente saturado y no sustituido, en particular ciclohexilo,
y/o

R⁹ a R¹³, donde 3 o 4 de los radicales R⁹ a R¹³ deben corresponder a H, se seleccionan independientemente de entre H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ o C₁₋₄ alquilo, saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR¹⁴ o SR¹⁴, con R¹⁴ seleccionado de entre C₁₋₃ alquilo, saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; preferentemente H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ o SCH₃
o R¹² y R¹¹ forman un anillo 3,4-OCH=CH

en particular

si R⁹, R¹¹ y R¹³ corresponden a H, uno de R¹⁰ o R¹² también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona de entre: Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ o SR¹⁴, preferentemente OH, CF₂H, OCH₃ o SCH₃
o

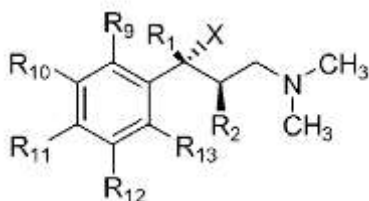
si R^9 y R^{13} corresponden a H, y R^{11} corresponde a OH, OCH_3 , Cl o F, preferentemente Cl, uno de R^{1° o R^{12} también corresponde a H, mientras que el otro corresponde a OH, OCH_3 , Cl o F, preferentemente Cl,
o

5 si R^9 , R^{1° , R^{12} y R^{13} corresponden a H, R^{11} se selecciona de entre CF_3 , CF_2H , Cl o F, preferentemente F,
o

si R^{1° , R^{11} y R^{12} corresponden a H, uno de R^9 o R^{13} también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona de entre OH, OC_2H_5 u OC_3H_7 .

10

En este caso, se aplica en particular a los compuestos del **grupo a)** que los compuestos de **fórmula I** con $R^3 = H$ están presentes en forma de diastereómeros con la configuración relativa la



15

Ia

en particular en mezclas con una mayor proporción de este diastereómero en comparación con los otros diastereómeros, o se usan como diastereómero puro.

20

En este caso, se aplica a los compuestos del **grupo a)** en particular, se usa el **compuesto A** seleccionado de entre el siguiente grupo:

- 25 (2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
(+)-(2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
(2RS,3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol,
(2RS,3RS)-3-(3-difluorometilfenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol,
(2RS,3RS)-1-dimetilamino-2-metil-3-(3-metilsulfanilfenil)-pentan-3-ol,
(3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-4,4-dimetilpentan-3-ol,
30 (2RS,3RS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metil-propil)-fenol,
(1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetil-propil)-fenol,
(+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetil-propil)-fenol,
(+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetil-propil)-fenol,
(-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
35 (+)-(1R,2R)-ácido acético-3-dimetilamino-1-etil-1-(3-metoxifenil)-2-metil-propil éster,
(1RS)-1-(1-dimetilaminometilciclohexil)-1-(3-metoxifenil)-propan-1-ol,
(2RS,3RS)-3-(4-clorofenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol,
(+)-(2R,3R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metil-propil)-fenol,
(2RS,3RS)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol, y
40 (+)-(2R,3R)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol,

preferentemente como el hidrocloreuro.

También se describe una combinación en la que el **compuesto A** en el **grupo b)** se selecciona de entre compuestos de **fórmula II** para los cuales:

45

X se selecciona de entre:

OH, F, Cl, $OC(O)CH_3$ o H, preferentemente OH, F o H, en particular OH,

y/o

50

R^1 se selecciona de entre

C_{1-4} alquilo, CF_3 , OH, $O-C_{1-4}$ alquilo, Cl o F, preferentemente OH, CF_3 o CH_3 ,

y/o

R^9 a R^{13} , donde 3 o 4 de los radicales R^9 a R^{13} deben corresponder a H, se seleccionan independientemente de entre H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 o C_{1-4} alquilo, saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR^{14} o SR^{14} , con R^{14} seleccionado de entre C_{1-3} alquilo, saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado;

- 5 preferentemente H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 o SCH_3
 o R^{12} y R^{11} forman un anillo 3,4-OCH=CH,

en particular

- 10 si R^9 , R^{11} y R^{13} corresponden a H, uno de R^{1° o R^{12} también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona de entre:

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , preferentemente OH, CF_2H , OR^{14} o SCH_3 , en particular OH o OC_{1-3} alquilo, preferentemente OH u OCH_3 ,

o

- 15 si R^9 y R^{13} corresponden a H y R^{11} corresponde a OH, OCH_3 , Cl o F, preferentemente Cl, uno de R^{1° o R^{12} también corresponde a H, mientras que el otro corresponde a OH, OCH_3 , Cl o F, preferentemente Cl,

o

si R^9 , R^{1° , R^{12} y R^{13} corresponden a H, R^{11} se selecciona de entre CF_3 , CF_2H , Cl o F, preferentemente F,

o

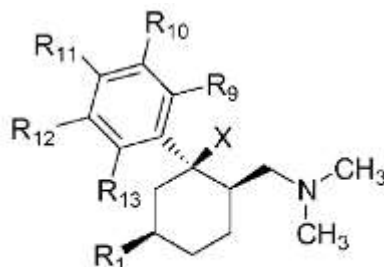
- 20 si R^{1° , R^{11} y R^{12} corresponden a H, uno de R^9 o R^{13} también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona de entre OH, OC_2H_5 u OC_3H_7 ,

muy particularmente preferido

si R^9 , R^{11} y R^{13} corresponden a H, uno de R^{1° o R^{12} también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona de entre:

- 25 Cl, F, OH, SH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , preferentemente OH u OR^{14} , en particular OH o OC_{1-3} alquilo, preferentemente OH u OCH_3 .

Se aplica en particular a los compuestos del **grupo b)** que los compuestos de **fórmula II** están presentes en forma de diastereómeros con la configuración relativa IIa



IIa

30

en particular en mezclas con una mayor proporción de este diastereómero en comparación con el otro diastereómero, o se usan como diastereómero puro.

- 35 En este caso se aplica a los compuestos del **grupo b)** en particular que se usa el **compuesto A** seleccionado de entre el siguiente grupo:

- 40 (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-ciclohexano-1,3-diol,
 (+)-(1R,3R,6R)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-ciclohexano-1,3-diol,
 (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-hidroxifenil)-ciclohexano-1,3-diol,
 (1RS,3SR,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-ciclohexano-1,3-diol,
 (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-5-metilciclohexil)-fenol, o
 (1RS,2RS,5RS)-3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-5-trifluorometilciclohexil)-fenol,

- 45 preferentemente como el hidrocloreuro.

También se describe una combinación en la que el **compuesto A** en el **grupo c)** se selecciona de entre compuestos

de **fórmula III** para los cuales

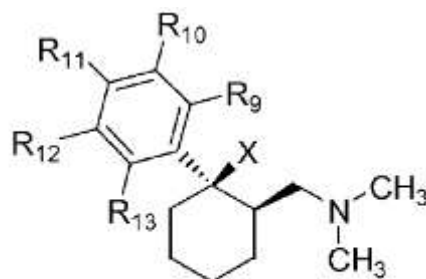
X se selecciona de entre:

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, preferentemente OH, F o H, en particular F o H

y/o

- 5 R⁹ a R¹³, donde 3 o 4 de los radicales R⁹ a R¹³ deben corresponder a H, se seleccionan independientemente de entre H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ o C₁₋₄ alquilo, saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR¹⁴ o SR¹⁴, con R¹⁴ seleccionado de entre C₁₋₃ alquilo, saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; preferentemente H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ o SCH₃,
o R¹² y R¹¹ forman un anillo 3,4-OCH=CH,
- 10 en particular caracterizado porque
si R⁹, R¹¹ y R¹³ corresponden a H, uno de R^{1°} o R¹² también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona de entre:
Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ o SR¹⁴, preferentemente OH, CF₂H, OR¹⁴ o SCH₃, en particular OH o OC₁₋₃ alquilo, preferentemente OH u OCH₃,
- 15 o
si R⁹ y R¹³ corresponden a H y R¹¹ corresponde a OH, OCH₃, Cl o F, preferentemente Cl, uno de R^{1°} o R¹² también corresponde a H, mientras que el otro corresponde a OH, OCH₃, Cl o F, preferentemente Cl,
o
si R⁹, R^{1°}, R¹² y R¹³ corresponden a H, R¹¹ se selecciona de entre CF₃, CF₂H, Cl o F, preferentemente F,
- 20 o
si R^{1°}, R¹¹ y R¹² corresponden a H, uno de R⁹ o R¹³ también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona de entre OH, OC₂H₅ u OC₃H₇,
muy particularmente preferido
si R⁹, R¹¹ y R¹³ corresponden a H, uno de R^{1°} o R¹² también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona de entre:
- 25 entre:
Cl, F, OH, SH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ o SR¹⁴, preferentemente OH u OR¹⁴, en particular OH o OC₁₋₃ alquilo, preferentemente OH u OCH₃.

Se aplica en particular a los compuestos del **grupo c)** que los compuestos de **fórmula III** están presentes en forma de sus diastereómeros con la configuración relativa IIIa



IIIa

- en particular en mezclas con una mayor proporción de este diastereómero en comparación con el otro diastereómero,
35 o se usan como diastereómero puro.

En este caso, se aplica a los compuestos del **grupo c)** en particular que se usa el **compuesto A** seleccionado de entre el siguiente grupo:

- 40 (+)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-1-fluorociclohexil)-fenol,
(+)-(1S,2S)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, o
(-)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol,

preferentemente como el hidrocloruro.

- 45 También se describe una combinación en la que el inhibidor de COX II (**compuesto B**) se selecciona de entre: celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, etodolac, meloxicam o nimesulida, en particular celecoxib o

rofecoxib.

Las combinaciones de ingredientes activos según la invención son toxicológicamente seguras, por lo que la invención también se refiere a un fármaco que contiene una combinación de ingredientes activos según la invención; y aditivos y/o excipientes o ingredientes activos opcionalmente adecuados.

Aditivos y/o excipientes adecuados, en el contexto de esta descripción, incluyen cualquier sustancia conocida por los expertos en la materia para la preparación de formulaciones galénicas. La elección de estos excipientes y las cantidades de los mismos que se utilizarán dependen de si los fármacos se administrarán por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o tópica. Preparaciones en forma de comprimidos, comprimidos masticables, grageas, cápsulas, gránulos, gotas, jugos o jarabes son adecuadas para administración por vía oral, soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles y aerosoles son adecuados para administración parenteral, tópica e inhalatoria. Los supositorios para administración rectal son otra posibilidad. La administración en un depósito, en forma disuelta, en una película o un parche vehículo, opcionalmente con la adición de agentes para promover la penetración en la piel, son ejemplos de preparaciones de administración percutánea adecuadas. Ejemplos de excipientes y aditivos para preparaciones de administración por vía oral incluyen desintegrantes, lubricantes, aglutinantes, rellenos, agentes de liberación de moho, opcionalmente solventes, agentes saborizantes, azúcar, en particular agentes transportadores, diluyentes, colorantes, antioxidantes, etc. Ceras y ésteres de ácidos grasos, entre otros, se pueden usar en supositorios, y se pueden usar sustancias vehículos, conservantes y auxiliares de suspensión, etc. para agentes de administración parenteral. La cantidad de ingrediente activo que se administrará a los pacientes varía en función del peso del paciente, el procedimiento de administración y la gravedad de la enfermedad. Los compuestos según la invención pueden liberarse después de un retraso de las preparaciones que pueden administrarse por vía oral, rectal o percutánea. En la indicación según la invención, se prefieren particularmente formulaciones retardantes adecuadas, en particular en forma de una preparación "una vez al día" que solo debe tomarse una vez al día.

También se describen fármacos que contienen al menos del 0,05 al 90,0% de la combinación de ingredientes activos, en particular dosis bajas y efectivas, para impedir efectos secundarios o efectos analgésicos. Convencionalmente, se administran de 0,1 a 5000 mg por kg de peso corporal, en particular de 1 a 500 mg por kg de peso corporal, preferiblemente de 2 a 250 mg por kg de peso corporal de la combinación. Sin embargo, también se prefiere y es convencional la administración de 0,01 a 5 mg por kg de peso corporal, preferiblemente de 0,03 a 2 mg por kg de peso corporal, en particular de 0,05 a 1 mg por kg de peso corporal.

Ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo: agua, etanol, 2-propanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma de acacia, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerol, laurilsulfato de sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní, aceite de soja, lecitina, lactato de sodio, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno y polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

Los fármacos y composiciones farmacéuticas se producen utilizando medios, dispositivos, procedimientos y procesos que son bien conocidos en la técnica anterior de las formulaciones farmacéuticas, como se describe por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", A.R. Gennaro (ed.), 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en particular en la parte 8, capítulos 76 a 93.

Por lo tanto, para una formulación sólida, como un comprimido, por ejemplo, el ingrediente activo del fármaco puede granularse con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes en comprimidos convencionales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente aceptables, y diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición sólida que contiene un ingrediente activo en distribución homogénea. Se considera que el término distribución homogénea significa que el ingrediente activo se distribuye uniformemente en toda la composición, de modo que dicha composición pueda dividirse fácilmente en formas de dosis unitarias igualmente efectivas, tales como comprimidos, píldoras o cápsulas. La composición sólida se divide a continuación en formas de dosis unitarias. Los comprimidos o píldoras del fármaco según la invención o de las composiciones según la invención también pueden recubrirse o combinarse de una manera diferente, para proporcionar una forma de dosis con una liberación retardada. Agentes de recubrimiento adecuados

incluyen, entre otros, ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico. y/o acetato de celulosa.

Dado que resultó ser particularmente preferido si el inhibidor de COX II se administrara antes de la administración del analgésico seleccionado (compuesto A), en particular al menos 30 minutos, preferentemente 1 hora antes, se prefieren particularmente las formulaciones galénicas con un perfil de liberación correspondiente. Un ejemplo podría ser, por ejemplo, un sistema de liberación accionado osmóticamente para lograr una liberación retardada del compuesto A con un recubrimiento que contiene el inhibidor de COX II y liberar correspondientemente dicho inhibidor de COX II antes. En dicho sistema de liberación, preferiblemente oral, al menos una, preferiblemente todas, las superficies del sistema de liberación, preferiblemente las que están/podrían estar en contacto con el medio de liberación, son semipermeables, preferiblemente provistas de un recubrimiento semipermeable, de modo que las superficies son permeables al medio de liberación, pero son sustancialmente, preferiblemente completamente, impermeables al ingrediente activo, compuesto A, las superficies y/u opcionalmente el recubrimiento tiene al menos una abertura para liberar el ingrediente activo, compuesto A. Además, las superficies que están en contacto con el medio de liberación están provistas de un recubrimiento que contiene y libera el inhibidor de COX II. Preferentemente, esto debe entenderse como un sistema en forma de comprimido con una abertura de administración, un núcleo de fármaco osmótico, una membrana semipermeable y una parte polimérica que ejerce presión. Un buen y preferido ejemplo de dicho sistema es el sistema OROS® de ALZA Corporation, EE. UU., cuyo sitio web u otra información del producto contiene detalles sobre el sistema OROS®. En particular, esto incluye también el sistema OROS® Push-Pull™, el sistema OROS® Delayed Push-Pull™, el sistema OROS® Multi-Layer Push-Pull™, el sistema OROS® Push-Stick, y también en ciertos asuntos el L-OROS™. Se pueden encontrar realizaciones y ejemplos de la fabricación específica de sistemas de liberación accionados osmóticamente en las Patentes US 4.765.989, US 4.783.337 y US 4.612.008, que forman parte de la descripción de esta invención en su totalidad.

Otro ejemplo es un comprimido de matriz de gel, como los productos desarrollados por Penwest Pharmaceuticals (por ejemplo, como TimeRX). Se pueden encontrar ejemplos adecuados en los documentos US 5.330.761, US 5.399.362, US 5.472.711 y US 5.455.046. Una formulación de matriz de liberación sostenida con una distribución no homogénea de la combinación de ingredientes activos es particularmente adecuada, ya que el inhibidor de COX-II está presente en grandes cantidades en la región externa (la parte que entra en contacto más rápidamente con el medio de liberación) de la matriz y el analgésico seleccionado (compuesto A) está presente en mayores cantidades en el interior de la matriz. Al entrar en contacto con el medio de liberación, la capa externa de la matriz se hincha primero (y relativamente rápido) y primero libera el inhibidor de COX II, seguido de la liberación claramente retardada del compuesto A. Ejemplos de una matriz correspondiente son matrices con 1 a 80% en peso de uno o más polímeros hidrófilos o hidrófobos como formadores de matriz farmacéuticamente aceptables. Otro ejemplo de una matriz adecuada se puede encontrar en el documento DE 33 09 516 A1.

También se describe el uso de una combinación de ingredientes activos según la invención para el tratamiento del dolor, en particular el dolor neuropático, agudo, crónico, visceral o por cáncer.

También se describe un procedimiento para el tratamiento del dolor, en el que se usa la combinación de ingredientes activos según la invención.

También se describe una terapia, en particular un régimen de terapia en el que el inhibidor de COX II se administra antes del analgésico seleccionado (compuesto A) para el tratamiento del dolor, ya que se ha encontrado que es particularmente favorable. Se prefiere particularmente administrar el inhibidor de COX II al menos 30 minutos, preferentemente 1 hora antes de la administración del compuesto A. Esto puede ser hecho, por ejemplo, directamente por el médico tratante, pero también (por ejemplo, siguiendo las instrucciones médicas) por el mismo paciente. En este caso, la combinación de ingredientes activos también puede estar presente por separado en diferentes preparaciones medicinales, en particular también en diferentes paquetes farmacéuticos. Sería posible un kit en el que los ingredientes activos de la combinación de ingredientes activos según la invención estén separados espacialmente pero presentes en un diseño de producto, por ejemplo, un paquete farmacéutico. Por consiguiente, también se describe dicho "kit".

Ejemplos:

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención, sin que el objeto de la invención se limite a los mismos.

Ejemplo 1: Efecto supraaditivo en la prueba de Randall-Selitto:

Los compuestos probados para su efectividad se enumeran a continuación. La numeración se usa en los ejemplos y

figuras:

Compuesto A:

Nombre	Compuesto no.
(1R, 2R)-3-(2-Dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol; clorhidrato	1
(1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol; clorhidrato	2
(1S,2S)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol; clorhidrato	3
(1RS,3RS,6RS)-6-Dimetilaminometil-1-(3-[metoxifenil]-ciclohexano-1,3-diol; clorhidrato	4

5

Inhibidores de COX II:

Nombre	Compuesto no.
Celecoxib	101
Rofecoxib	102
Celecoxib en la forma de producto fármaco CELEBREX®	103
Rofecoxib en la forma del fármaco VIOXX®	104

- Figura 1 y 2:** Efecto supraaditivo de la combinación del compuesto analgésico seleccionado No. 2 (compuesto A) con los inhibidores de COX-II en la prueba de Randall-Selitto descrita a continuación con administración escalonada en el tiempo. Los inhibidores de Cox (compuestos 104 o 103) se administraron por vía oral a ratas 1 h antes de la administración del compuesto no. 2. AUD = área debajo de los datos (AUD - Area Under Data). % MPE = % del efecto máximo posible ("Efecto Máximo Posible" - MPE - "Maximum Possible Effect"), el efecto máximo posible = 100%.
- Figura 3:** Efecto supraaditivo de la combinación del compuesto analgésico seleccionado no. 4 (compuesto A) con el compuesto inhibidor de COX-II no. 103, en la prueba de Randall-Selitto con administración escalonada en el tiempo en el período de 75 a 90 min después de la administración del compuesto 4. El inhibidor de Cox se administró por vía oral a ratas 1 h antes de la administración del compuesto 4.
- Figura 4:** Efecto supraaditivo de la combinación del compuesto analgésico seleccionado No. 1 (compuesto A) con el compuesto inhibidor de COX-II no. 103 en la prueba de Randall-Selitto con administración escalonada en el tiempo. Además, la duración del efecto antinociceptivo se extiende significativamente cuando se combinan el compuesto No. 103 y el compuesto No. 1. El inhibidor de Cox se administró por vía oral a ratas 1 hora antes de la administración del compuesto No. 1.
- Figura 5:** Efecto supraaditivo de la combinación del compuesto analgésico seleccionado No. 3 (compuesto A) con el compuesto inhibidor de COX-II No. 103 en la prueba de Randall-Selitto con administración escalonada en el tiempo. Además, la duración del efecto antinociceptivo se extiende significativamente cuando se combinan el compuesto No. 103 y el compuesto No. 3. El inhibidor de Cox se administró por vía oral a ratas 1 hora antes de la administración del compuesto No. 3.

Ejemplo de referencia 2: Prueba de contracciones abdominales en ratones

La prueba de contracciones abdominales es una modificación del procedimiento de Schmauss C y Yaksh TL, J Pharmacol Exp Ther 228: 1-12 (1984) y un modelo para el dolor agudo.

Los animales reciben 9% ácido acético administrado por vía intraperitoneal como un estímulo para el dolor. Se administra 30 minutos (sustancia de prueba por vía oral) o 10 minutos (sustancia de prueba intravenosa) después de la administración de la sustancia de prueba. Las reacciones de contracciones abdominales inducidas por el dolor se registran 10-35 min después de la administración de ácido acético. Dado que las ratas rara vez muestran la reacción clásica de contracciones abdominales del ratón, pero muestran otras expresiones muy claras de dolor, la evaluación se realiza mediante una puntuación. En la evaluación se incluyen expresiones de dolor como, por ejemplo, inclinar el cuerpo cuando el animal está de pie, limpiarse el abdomen con frecuencia o arquear la espalda como un gato sin estirar las extremidades posteriores.

Los animales tratados con la sustancia se comparan con un grupo de control que recibió solución salina fisiológica. El tamaño del grupo es de 10 animales (n = 10).

El resultado de la combinación de ingrediente activo del compuesto No. 2 con los inhibidores de COX II 101, 102, 103 y 104 se muestra en la Tabla 1.

5 Ejemplo de referencia 3: Prueba de formalina

La prueba de formalina (Dubuisson, D. y Dennis, SG, 1977, Pain, 4, 161-174) representa un modelo para el dolor agudo y crónico. En los estudios presentados en esta invención, se evaluó el componente de dolor crónico.

- 10 Una sola inyección de formalina en el lado dorsal de una pata trasera induce una reacción nociceptiva bifásica en los animales de prueba de movimiento libre, que se detecta al observar tres patrones de comportamiento claramente distinguibles.

- 15 La formalina se administra con un volumen de 20 µl y una concentración de 1% subcutáneamente al lado dorsal de la pata trasera derecha de cada animal. Los cambios específicos en el comportamiento, como levantar y sacudir la pata, desplazamiento del peso del animal, así como las reacciones de morder y lamer, se controlan y registran continuamente hasta 60 minutos después de la administración de formalina. Los cambios de comportamiento se ponderan de manera diferente (puntaje 0-3) y se calcula una tasa de dolor (PR) utilizando la siguiente fórmula:

20
$$PR = [T_0 \times 0] + (T_1 \times 1) + (T_2 \times 2) + (T_3 \times 3)/180.$$

En este caso, T₀, T₁, T₂, T₃ corresponden al tiempo en segundos en el que el animal mostró los comportamientos 0, 1, 2 o 3. El tamaño del grupo es de 10 animales (n = 10)

- 25 El resultado de la combinación de ingrediente activo del compuesto No. 2 con los inhibidores de COX II 101, 102, 103 y 104 se muestra en la Tabla 1.

Ejemplo 4: Prueba de Randell-Selitto

- 30 La prueba de Randell-Selitto de Randall y Selitto (Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 111: 409 a 419) es un modelo para el dolor inflamatorio.

- 35 Por inyección de 0,1 ml de suspensión de levadura de panadero al 20% ventralmente en una pata trasera, se induce edema, después de lo cual se produce dolor 4 h más tarde al aumentar continuamente la presión con un punzón (diámetro de la punta de 2 mm). El valor medido a determinar y al mismo tiempo también el punto final de la prueba de dolor fue la presión a la que se produjo la reacción de vocalización del animal. Se calcula el porcentaje de efecto máximo posible (% MPE). En este caso, la presión máxima del punzón fue de 250 g. El tamaño del grupo es n = 10.

Los resultados de las pruebas pueden verse en las figuras 1 a 4 y en las siguientes tablas 1 a 4.

40

Evaluación:

- 45 El valor aditivo teórico se calculó sumando los valores medios de las pruebas individuales de la sustancia de prueba y el inhibidor de COX II. La desviación estándar correspondiente del valor medio aditivo teórico se calculó a partir de la adición de las varianzas.

El analgésico seleccionado (compuesto A) exhibió una inhibición de moderadamente fuerte a fuerte de la nocicepción o hiperalgesia en todos los modelos de ensayo de los animales enumerados anteriormente.

- 50 La administración simultánea de un inhibidor selectivo de COX II (rofecoxib o celecoxib) con el compuesto 1 en las pruebas enumeradas, es decir, en el dolor agudo, crónico e inflamatorio (Tabla 1), resultó en una intensificación del efecto en comparación con el efecto puramente aditivo calculado teóricamente. Se observa un claro efecto supraaditivo que aumenta el efecto en el caso de la administración escalonada del inhibidor de COX II y los analgésicos seleccionados (compuesto A) No. 1, 4, 2 y 3 (prueba de Randall-Selitto). En estas pruebas, se administró rofecoxib o celecoxib 1 hora antes de la administración del analgésico seleccionado (compuesto A). En algunos estudios, se administró rofecoxib como fármaco Vioxx y celecoxib como fármaco Celebrex.

- 60 Los resultados de estudios seleccionados, en esta invención por ejemplo con el compuesto No. 1, se resumen en la siguiente tabla (Tabla 1). Combinación de relación fija: dosis equi-efectiva de las dos sustancias, calculada a partir de la relación de los valores de ED₅₀ respectivos. Combinación de dosis fija: dosis fijas de las sustancias respectivas.

Tabla 1:

Prueba (modelo animal)	Compuesto no./comb. (Compuesto A + COX II)	Vía administración	de Relación compuesto A (1) a inhibidor de COX II (2) 1: 2:	Dosificación de compuesto A (1) a inhibidor de COX II (2) [mg/kg] 1: 2:	% Efecto/ Ed50 del compuesto A	% Efecto/ Ed50 del inhibidor de COX II	% Efecto / Ed50 del [mg/kg] combinación de COX aditivo teórico)	% Efecto / Ed50 de la [mg/kg] combinación (Valor experimental)
Combinación de relación fija								
Contracciones abdominales (rata)	2 + 102	vía oral	1	2	ED ₅₀ : 33,0	ED ₅₀ : 60,1	ED ₅₀ : 47,0	ED ₅₀ : 23,3
Prueba de formalina (ratón)	de 2 + 101	vía oral	47,3	52,7	ED ₅₀ : 34,6	ED ₅₀ : 38,5	ED ₅₀ : 36,5	ED ₅₀ : 22,8
Prueba de formalina (rata)	de 2 + 101	vía oral	10,5	89,5	ED ₅₀ : 18,0	ED ₅₀ : 154	ED ₅₀ : 86,0	ED ₅₀ : 60,6
Combinación de dosis fija								
Randall- Selitto (rata)	2 + 104	vía oral	-	31	215	13,3	11,2	24,5
Randall- Selitto (rata)	2 + 101	vía oral	-	31	215	13,3	9,8	23,1
Combinación de dosis fija (administración escalonada en el tiempo; inhibidor de COX 1 h antes del compuesto A)								
Randall- Selitto (rata)	2 + 104	vía oral	-	31	215	20,0	13,0	33,0
Randall- Selitto (rata)	2 + 104	vía oral	-	46	215	32,6	13,0	45,6
Randall- Selitto (rata)	2 + 103	vía oral	-	31	215	20,0	17,3	37,3
Randall- Selitto (rata)	2 + 103	vía oral	-	46	215	32,6	17,3	49,9
								45,7
								59,8
								60,9
								86,1

La Tabla 2 muestra las pruebas según el Ejemplo 4 con el compuesto No. 4

Tabla 2:

Prueba (modelo animal)	Compuesto no./comb. (Compuesto A + COX II)	Vía administración	Relación del compuesto A (1) a inhibidor de COX II (2) 1: 2:	Dosificación del compuesto A (1) e inhibidor de COX II (2) [mg/kg] 1: 2:	% Efecto/ [mg/kg] compuesto A	% Ed50 del compuesto A	% Ed50 del inhibidor de COX II	% Efecto/ [mg/kg] combinación (valor aditivo teórico)	% Efecto / [mg/kg] de la combinación (Valor experimental)
Combinación de dosis fija (administración escalonada en el tiempo; inhibidor de COX 1 h antes del compuesto A)									
Randall- Selitto (rata)	4 + 103	vía oral	-	68,1	215	85,4 min*	15 - 75 min	102,1 15 - 75 min	109,3 15 - 75 min
Randall- Selitto (rata)	4 + 103	vía oral	-	68,1	215	45,2 min*	75 - 90 min	53,2 75 - 90 min	68,5 75 - 90 min
* = Período de tiempo evaluado después de la administración del compuesto No. 4 (ver Fig. 2)									

La Tabla 3 muestra las pruebas según el Ejemplo 4 con el compuesto No. 1

Tabla 3:

Prueba (modelo animal)	Compuesto no./comb. (Compuesto A + COX II)	Vía administración	de Relación de compuesto A (1) a inhibidor de COX II (2) 1: 2:	Dosificación del compuesto A (1) e inhibidor de COX II (2) [mg/kg] 1: 2:	% Efecto/ [mg/kg] compuesto A	% Efecto/ [mg/kg] del inhibidor de COX II	% Efecto / Ed50 del inhibidor de COX aditivo teórico	% Efecto / Ed50 de la combinación (valor experimental)
Combinación de dosis fija (administración escalonada en el tiempo; inhibidor de COX 1 h antes del compuesto A)								
Randall- Selitto (rata)	1 + 103	vía oral	-	46,4 215	26,2	8,9	35,1	84,1

La Tabla 4 muestra las pruebas según el Ejemplo 4 con el compuesto No. 3

Tabla 4:

Prueba (modelo animal)	Compuesto no./comb. (Compuesto A + COX II)	Vía administración	de Relación compuesto A (1) a inhibidor de COX II (2) 1: 2:	Dosificación del compuesto A (1) e inhibidor de COX II (2) [mg/kg] 1: 2:	% Efecto/ [mg/kg] compuesto A	% Efecto/ [mg/kg] del inhibidor de COX II	% Efecto / [mg/kg] de la combinación (valor aditivo teórico)	% Efecto / [mg/kg] de la combinación (Valor experimental)
Combinación de dosis fija (administración demorada en el tiempo; inhibidor de COX 1 h antes del compuesto A)								
Randall- Selitto (rata)	3 + 103	vía oral	-	21,5	215	22,8	8,9	31,7
								96,4

Ejemplo de referencia 6: Vía de administración parenteral

10 g de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol; clorhidrato y 20 g de celecoxib se disuelven en 1 L de agua para inyección a temperatura ambiente y a continuación se ajusta a condiciones isotónicas mediante la adición de 5 NaCl.

REIVINDICACIONES

1. (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para uso en el tratamiento del dolor inflamatorio.