

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 645**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2010 E 10744560 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2464356**

54 Título: **Ligandos sigma para la prevención o el tratamiento de dolor inducido por quimioterapia**

30 Prioridad:

14.08.2009 EP 09382144

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

20.08.2015

73 Titular/es:

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**BAEYENS-CABRERA, JOSÉ MANUEL;
BUSCHMANN, HELMUT HEINRICH;
VELA HERNÁNDEZ, JOSÉ MIGUEL;
ZAMANILLO- CASTANEDO, DANIEL y
NIETO-LÓPEZ, FRANCISCO-RAFAEL**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 543 645 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

Ligandos sigma para la prevención o el tratamiento de dolor inducido por quimioterapia

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso de un grupo de ligandos del receptor sigma en la prevención o el tratamiento de dolor resultante de quimioterapia. La presente invención también se refiere a una combinación de un ligando del receptor sigma y un agente quimioterápico, y a su uso en la prevención o el tratamiento de dolor que se desarrolla como consecuencia de quimioterapia.

ANTECEDENTES

El tratamiento de estados de dolor es de gran importancia en la medicina. Actualmente existe una necesidad mundial de terapia adicional para el dolor. La urgente necesidad de un tratamiento específico de estados de dolor está documentada en un gran número de trabajos científicos que han aparecido recientemente en el campo de la analgesia aplicada.

El DOLOR se define por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, *International Association for the Study of Pain*) como "una experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada con daño tisular real o posible, o descrita en cuanto a tal daño" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). Aunque el dolor siempre es subjetivo, sus causas o síndromes pueden clasificarse. Algunos de los subtipos de dolor más relevantes son dolor neuropático, alodinia, hiperalgesia y neuropatía periférica.

Por otra parte, el cáncer y sus terapias asociadas son algunas de las mayores preocupaciones de salud en el mundo. La quimioterapia, en combinación con, o como alternativa a, la cirugía, es el método de elección en la mayoría de los casos para controlar o ayudar a pacientes afectados por carcinomas.

La quimioterapia se define en general como el uso de sustancias químicas para tratar cáncer, tumores o neoplasia maligna y, en el sentido de esta invención, se refiere al uso de fármacos citotóxicos o citostáticos, denominados fármacos quimioterápicos. En general es un tratamiento sistémico. La quimioterapia en el tratamiento del cáncer consiste en una combinación personalizada de potentes fármacos de quimioterapia, diseñados para ralentizar el rápido crecimiento de tumores cancerígenos, encoger tumores, destruir células cancerosas y prevenir la propagación del cáncer. Los fármacos quimioterápicos evitan que las células se repliquen de la manera típica, descontrolada en la que se dividen las células cancerosas.

La neurotoxicidad periférica es una complicación clínicamente significativa de la quimioterapia para el cáncer. Para varios de los fármacos más eficaces (por ejemplo taxanos, alcaloides de la vinca, cisplatino, bortezomib, talidomida y lenolidamida), la neurotoxicidad es limitante de la dosis y a veces obliga a la terminación de una terapia por lo demás satisfactoria (Polomano y Bennett, *Pain Med.*, 2001, 2(1), 8-14; Park *et al.*, *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15(29), 3081-94). Dado que estos fármacos son el tratamiento de elección para una multitud de cánceres hematológicos y tumores sólidos, cientos de miles de pacientes se ven afectados cada año. Las anomalías sensitivas debidas a neurotoxicidad provocada por antineoplásicos oscilan desde parestesias o disestesias leves en muchos pacientes y, en algunos, en neuropatía periférica dolorosa crónica (Quasthoff y Hartung, *J. Neurol.*, 2002, 249(1), 9-17). La aparición y gravedad de la neuropatía depende de la intensidad de dosis individual, la duración del tratamiento, la dosis acumulada, el tratamiento previo o concurrente con otros fármacos neuropáticos y los estados coexistentes tales como diabetes y abuso de alcohol (Alberts *et al.*, *Anticancer Drugs*, 1995, 6(3), 369-83; Postma *et al.*, *Ann. Oncol.*, 1995, 6(5), 489-94; Forsyth *et al.*, *J. Neurooncol.*, 1997, 35(1), 47-53; Quasthoff y Hartung, *J. Neurol.*, 2002, 249(1), 9-17). En la técnica se sabe que la neuropatía periférica acompañada de dolor neuropático, alodinia e hiperalgesia se desarrolla en un número considerable de casos como resultado de la quimioterapia. Éstos son síntomas muy específicos que surgen de la neurotoxicidad del fármaco quimioterápico. El tratamiento de estos síntomas es crucial para preservar la calidad de vida de los pacientes aquejados (Mielke *et al.*, *Eur. J. Cancer*, 2006, 42(1), 24-30; Park *et al.*, *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15(29), 3081-94; Argyriou *et al.*, *Blood*, 2008, 112(5), 1593-9).

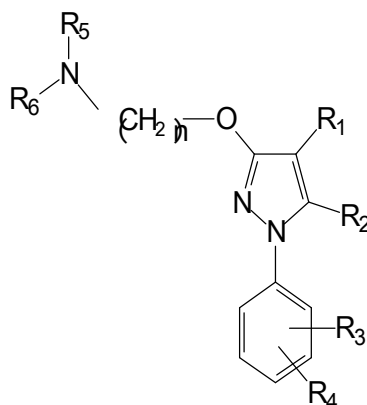
Desafortunadamente, aún hay que encontrar un tratamiento eficaz para la neuropatía periférica inducida por quimioterapia (Wolf *et al.*, *Eur. J. Cancer*, 2008, 44(11), 1507-15).

Por tanto, existe una necesidad de proporcionar una nueva forma de prevención y tratamiento para el dolor, y especialmente para el dolor neuropático, la alodinia, la hiperalgesia y la neuropatía periférica, que se desarrollan tras quimioterapia.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Los inventores de la presente invención han encontrado sorprendentemente y han demostrado que la administración de algunos ligandos específicos del receptor sigma es sumamente eficaz para prevenir o tratar el dolor que se desarrolla como consecuencia de quimioterapia. Son particularmente útiles cuando el dolor es dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia. Los ligandos del receptor sigma son altamente eficaces para tratar el dolor neuropático inducido por quimioterapia cuando se administran tras el fármaco antineoplásico, cuando el dolor ya se ha desarrollado. Incluso más sorprendentemente, esta invención demuestra que la coadministración de estos ligandos sigma y un fármaco quimioterápico previene la aparición de dolor que se desarrollaría normalmente tras quimioterapia. Por lo tanto, los ligandos del receptor sigma son eficaces tanto para el tratamiento (ligando del receptor sigma administrado tras el fármaco quimioterápico, cuando el dolor se ha desarrollado) como la prevención (coadministración de ligando del receptor sigma y fármaco quimioterápico) del dolor neuropático inducido por quimioterapia.

Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a una combinación de al menos un ligando del receptor sigma y al menos un fármaco quimioterápico para su administración simultánea, separada o secuencial, en la que el ligando sigma tiene la fórmula general (I):



(I)

en la que

R_1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_tR_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ y halógeno;

R_2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_tR_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ y halógeno;

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_tR_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ y halógeno, o juntos forman un sistema de anillos condensados opcionalmente sustituido;

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_tR₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno, o juntos forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido;

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

10 t es 1,2 ó 3;

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

15 o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de dolor inducido por quimioterapia.

20

Otro aspecto de esta invención se refiere a una combinación tal como se definió anteriormente para su uso en la fabricación de un medicamento.

25 Otro aspecto de la invención se refiere a una combinación tal como se definió anteriormente para su uso en la prevención o el tratamiento de dolor inducido por quimioterapia.

Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento de un paciente que padece dolor inducido por quimioterapia, o que es posible que padezca dolor como resultado de un tratamiento quimioterápico, que comprende administrar al paciente que necesita un tratamiento o una profilaxis de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando sigma de fórmula (I) tal como se definió anteriormente.

30

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

35 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Transcurso en el tiempo de alodinia al frío inducida por paclitaxel en ratones. Cada punto y línea vertical representa la media ± E.E.M. de los valores obtenidos en al menos 12 ratones. Diferencias estadísticamente significativas entre los valores de grupos tratados con paclitaxel y con vehículo: * p < 0,05; ** p < 0,01; y entre los valores el día previo al tratamiento y los días tras el tratamiento: # p < 0,05; ## p < 0,01 (ANOVA bilateral de mediciones repetidas seguido por prueba de Newman-Keuls).

40

Figura 2: Transcurso en el tiempo del efecto sobre la duración de lamido/mordido de la pata trasera (prueba de acetona) de una única inyección s.c. de compuesto 63 (32, 64 ó 128 mg/kg) o solución salina en ratones en el día 10 tras administración de paclitaxel. Cada punto y línea vertical representa la media ± E.E.M. de los valores obtenidos en 14-22 animales. Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con compuesto 63 y con solución salina el mismo día tras el tratamiento: * p < 0,05; ** p < 0,01; y entre los valores obtenidos en el día previo al tratamiento y en el día 10 en diferentes momentos tras la administración de fármaco o solución salina: # p < 0,05; ## p < 0,01 (ANOVA bilateral de mediciones repetidas seguido por prueba de Newman-Keuls).

45

Figura 3: Transcurso en el tiempo del efecto sobre la duración de lamido/mordido de la pata trasera (prueba de acetona) de una única inyección s.c. de compuesto 63 (64 mg/kg) o solución salina en ratones en el día 10 tras administración de vehículo-paclitaxel. Cada punto y línea vertical representa la media ± E.E.M. de los valores obtenidos en 11-14 animales. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ningún momento de observación; diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos en el día previo al tratamiento y en el día 10 en diferentes momentos tras la administración de fármaco o solución salina: ## p < 0,01 (ANOVA bilateral de mediciones repetidas seguido por prueba de Newman-Keuls).

50

55

Figura 4: Transcurso en el tiempo del efecto de la coadministración de paclitaxel + compuesto 63 (64 mg/kg) y paclitaxel + solución salina sobre la duración de lamido/mordido de la pata trasera en la prueba de acetona. Cada punto y línea vertical representa la media \pm E.E.M. de los valores obtenidos en 25-35 animales. Diferencias estadísticamente significativas en comparación con paclitaxel + solución salina: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; y entre los valores en el día previo al tratamiento y los días tras el tratamiento: # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ (ANOVA bilateral de mediciones repetidas seguido por prueba de Newman-Keuls).

Figura 5: Transcurso en el tiempo del efecto sobre la duración de lamido/mordido de la pata trasera (prueba de acetona) de la coadministración de vehículo de paclitaxel + compuesto 63 (64 mg/kg) y vehículo de paclitaxel + solución salina. Cada punto y línea vertical representa la media \pm E.E.M. de los valores obtenidos en 15-20 animales. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ningún momento de observación, o en comparación con sus propios valores del día previo al tratamiento (ANOVA bilateral de mediciones repetidas).

Figura 6: Transcurso en el tiempo de alodinia al frío inducida por paclitaxel en ratones deficientes para receptores sigma-1 y de tipo natural. Cada punto y línea vertical representa la media \pm E.E.M. de los valores obtenidos en 48 (tipo natural) y 21 (deficientes) animales. Diferencias estadísticamente significativas entre los ratones deficientes para receptor sigma-1 y de tipo natural en el mismo día tras el tratamiento: ** $p < 0,01$; y entre los valores en el día previo al tratamiento y los días tras el tratamiento: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ (ANOVA bilateral de mediciones repetidas seguido por prueba de Newman-Keuls).

Figura 7: Transcurso en el tiempo del efecto de vehículo de paclitaxel sobre la duración de lamido/mordido de la pata trasera en la prueba de acetona en ratones deficientes para receptor sigma-1 y de tipo natural. Cada punto y línea vertical representa la media \pm E.E.M. de los valores obtenidos en 31 (tipo natural) y 15 (deficientes) animales. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ningún momento de observación o en comparación con sus propios valores del día previo al tratamiento y los días tras el tratamiento (ANOVA bilateral de mediciones repetidas).

Figura 8: Transcurso en el tiempo de alodinia mecánica inducida por paclitaxel en ratones. Cada punto y línea vertical representa la media \pm E.E.M. de los valores obtenidos en 32-34 animales. Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con paclitaxel y con vehículo en el mismo día tras el tratamiento: ** $p < 0,01$; y entre los valores en el día previo al tratamiento y los días tras el tratamiento: ## $p < 0,01$ (ANOVA bilateral de mediciones repetidas seguido por prueba de Newman-Keuls).

Figura 9: Transcurso en el tiempo del efecto sobre la fuerza umbral para la retirada de la pata trasera de una única inyección s.c. de compuesto 63 (64 mg/kg) o solución salina en ratones en el día 10 tras administración de paclitaxel. Cada punto y línea vertical representa la media \pm E.E.M. de los valores obtenidos en 10-14 animales. Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con compuesto 63 y con solución salina en el mismo momento tras el tratamiento: ** $p < 0,01$; y entre los valores obtenidos en el día previo al tratamiento y en el día 10 en diferentes momentos tras la administración de fármaco o solución salina: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ (ANOVA bilateral de mediciones repetidas seguido por prueba de Newman-Keuls).

Figura 10: Transcurso en el tiempo del efecto sobre la fuerza umbral para la retirada de la pata trasera de una única inyección s.c. de compuesto 63 (64 mg/kg) o solución salina en ratones en el día 10 tras administración de vehículo-paclitaxel. Cada punto y línea vertical representa la media \pm E.E.M. de los valores obtenidos en 7-10 animales. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ningún momento de observación, o dentro de cada grupo en comparación con sus propios valores del día previo al tratamiento (ANOVA bilateral de mediciones repetidas).

Figura 11: Transcurso en el tiempo de alodinia mecánica inducida por paclitaxel en ratones deficientes para receptor sigma-1 y de tipo natural. Cada punto y línea vertical representa la media \pm E.E.M. de los valores obtenidos en 18 (tipo natural) y 20 (deficientes) animales. Diferencias estadísticamente significativas entre los ratones deficientes para receptor sigma-1 y de tipo natural en el mismo día tras el tratamiento: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; y entre los valores en el día previo al tratamiento y los días tras el tratamiento: ## $p < 0,01$ (ANOVA bilateral de mediciones repetidas seguido por prueba de Newman-Keuls).

Figura 12: Transcurso en el tiempo del efecto de vehículo de paclitaxel sobre la fuerza umbral para la retirada de la pata trasera en ratones deficientes para receptor sigma-1 y de tipo natural. Cada punto y línea vertical representa la media \pm E.E.M. de los valores obtenidos en 12 animales. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ningún momento de observación o en comparación con sus propios valores del día previo al tratamiento y los días tras el tratamiento (ANOVA bilateral de mediciones repetidas).

Figura 13: Efectos anti-alodínicos preventivos (paradigma de coadministración) del compuesto 63 en un modelo crónico de neuropatía inducida por oxaliplatino en ratas (prueba de acetona / tiempo de reacción). Los resultados se expresan como el tiempo de reacción de retirada de la pata (media \pm EEM) en seg. / grupo experimental / día de prueba, calculado a partir del tiempo de reacción individual (valores medios del tiempo de reacción obtenido para ambas patas traseras). ###; ####: $p < 0,01$ y $p < 0,001$ en comparación con el grupo tratado con HPMC, prueba de Bonferroni tras un ANOVA de rangos bilateral significativo. ***: $p < 0,001$ en comparación con el grupo tratado con HPMC al 0,5% / oxaliplatino, prueba de Bonferroni tras un ANOVA de rangos bilateral significativo.

Figura 14: Efectos anti-alodínicos curativos (administración tras oxaliplatino) del compuesto 63 en un modelo crónico de neuropatía inducida por oxaliplatino en ratas (prueba de acetona / tiempo de reacción). Los resultados se expresan como el tiempo de reacción de retirada de la pata (media \pm EEM) en seg. / grupo experimental / día de prueba, calculado a partir del tiempo de reacción individual (valores medios del tiempo de reacción obtenido para ambas patas traseras). ###; ####: $p < 0,01$ y $p < 0,001$ en comparación con el grupo tratado con HPMC, prueba de Bonferroni tras un ANOVA de rangos bilateral significativo. ***: $p < 0,001$ en comparación con el grupo tratado con HPMC al 0,5% / oxaliplatino, prueba de Bonferroni tras un ANOVA de rangos bilateral significativo.

Figura 15: Efectos anti-alodínicos preventivos (paradigma de coadministración) del compuesto 63 en un modelo crónico de neuropatía inducida por oxaliplatino en ratas (prueba de acetona / puntuación de frío acumulada). Los resultados (puntuación de frío acumulada) se expresan como la media \pm E.E.M. de la suma de las 6 puntuaciones obtenidas para ambas patas traseras / grupo experimental / día de prueba. ####: $p < 0,001$ en comparación con el grupo tratado con HPMC, prueba de Bonferroni tras un ANOVA de rangos bilateral significativo. ***: $p < 0,001$ en comparación con el grupo tratado con HPMC al 0,5% / oxaliplatino, prueba de Bonferroni tras un ANOVA de rangos bilateral significativo.

Figura 16: Efectos anti-alodínicos curativos (administración tras oxaliplatino) del compuesto 63 en un modelo crónico de neuropatía inducida por oxaliplatino en ratas (prueba de acetona / puntuación de frío acumulada). Los resultados (puntuación de frío acumulada) se expresan como la media \pm E.E.M. de la suma de las 6 puntuaciones obtenidas para ambas patas traseras / grupo experimental / día de prueba. ####: $p < 0,001$ en comparación con el grupo tratado con HPMC, prueba de Bonferroni tras un ANOVA de rangos bilateral significativo. ***: $p < 0,001$ en comparación con el grupo tratado con HPMC al 0,5% / oxaliplatino, prueba de Bonferroni tras un ANOVA de rangos bilateral significativo.

Figura 17: Efecto de tratamiento agudo de compuesto 63 en un modelo crónico de neuropatía inducida por cisplatino en ratas. Cisplatino (1 mg/kg) fue administrado una vez a la semana durante 5 semanas y el compuesto 63 (64 mg/kg) fue administrado en la semana 5 (50 minutos antes del test).

Fig. 18: Efecto preventivo del compuesto 63 en un modelo crónico de neuropatía inducida por cisplatino en ratas. Cisplatino (1 mg/kg) y el compuesto 63 (25 mg/kg) fueron coadministrados un día a la semana durante 5 semanas.

45 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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

“Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en de 1 a 12 carbonos, saturado, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como arilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Si está sustituido con arilo, corresponde a un radical “arilalquilo”, tal como bencilo y fenetilo. Radicales alquilo preferidos tienen desde 1-6 átomos de carbono.

“Alquenilo” se refiere a un radical alquilo que consiste en de 2 a 12 carbonos y que tiene uno o más enlaces insaturados.

5 “Cicloalquilo” se refiere a un radical monocíclico o bicíclico estable de 3 a 10 miembros que está saturado o parcialmente saturado, y que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, tal como ciclohexilo o adamantilo. A menos que se mencione específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, se pretende que el término “cicloalquilo” incluya radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como alquilo, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, etc.

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

15 “Heterociclilo” se refiere a un radical de anillo estable de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros con uno o más heteroátomos. Puede ser aromático o no aromático. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado o ser aromático. Ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azepinas, bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, cumarina, morfolina; pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc.

25 “Alcoxilo” se refiere a un radical de fórmula $-OR_a$ en la que R_a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.

30 “Amino” se refiere a un radical de fórmula $-NH_2$, $-NHR_a$ o $-NR_aR_b$, opcionalmente cuaternizado, en las que R_a y R_b son independientemente un radical alquilo tal como se definió anteriormente por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, propilamino, etc.

“Halógeno” o “hal” se refiere a bromo, cloro, yodo o fluoro.

35 Las referencias en el presente documento a grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como fluoro, cloro, bromo y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanóilo tal como un grupo alcanóilo C_{1-6} tal como acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo incluyendo los grupos que tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono y más preferiblemente 1-3 átomos de carbono; grupos alqueno y alquino incluyendo grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y desde 2 hasta aproximadamente 12 carbonos o desde 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxilo que tienen uno o más enlaces de oxígeno y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxilo tal como fenoxilo; grupos alquiltio incluyendo los restos que tienen uno o más enlaces tioéter y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfino incluyendo los restos que tienen uno o más enlaces sulfino y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo incluyendo los restos que tienen uno o más enlaces sulfonilo y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo tales como grupos que tienen uno o más átomos de N y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; ariilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de las otras.

55 El término “sal” debe entenderse como cualquier forma de un compuesto activo usado de acuerdo con esta invención en la que dicho compuesto está en forma iónica o está cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o está en disolución. Esta definición también incluye sales de amonio cuaternario y complejos de la molécula activa con otras moléculas e iones, particularmente, complejos formados mediante interacciones iónicas. La

definición incluye en particular sales fisiológicamente aceptables; este término debe entenderse como equivalente a “sales farmacológicamente aceptables”.

5 La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” en el contexto de esta invención significa cualquier sal que se tolera fisiológicamente (que significa normalmente que no es tóxica, particularmente, como resultado del contraíón) cuando se usa de una manera apropiada para un tratamiento, aplicado o usado, particularmente, en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y, en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado de acuerdo con la invención (normalmente un ácido (desprotonado)) tal como un anión y al menos un catión fisiológicamente tolerado,
10 preferiblemente inorgánico, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren particularmente sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, así como las formadas con cationes amonio (NH_4^+). Sales preferidas son las formadas con (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio. Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos y, en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado de acuerdo con la invención (normalmente protonado, por ejemplo en nitrógeno) tal como un catión y al menos un anión fisiológicamente tolerado,
15 particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye específicamente en el contexto de esta invención una sal formada por un ácido fisiológicamente tolerado, es decir sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados (particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos). Ejemplos de este tipo de sales son los formados con: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico,
20 ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

De acuerdo con esta invención debe entenderse que el término “solvato” significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que dicho compuesto está unido por un enlace no covalente a otra molécula
25 (normalmente un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, tales como por ejemplo, metanolato. Un solvato preferido es el hidrato.

Cualquier compuesto que es un profármaco de un compuesto de fórmula I también está dentro del alcance de la invención. El término “profármaco” se usa en su sentido más amplio y abarca los derivados que se convierten *in vivo*
30 en los compuestos de la invención. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de los compuestos de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidas biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Preferiblemente, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres alquílicos inferiores del ácido carboxílico. Los ésteres carboxilato se forman convenientemente mediante
35 esterificación de cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos pueden prepararse normalmente usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger “Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6^a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y “Design and Applications of Prodrugs” (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers).

40 Tal como se usan en el presente documento, los términos “tratar” y “tratamiento” incluyen erradicación, eliminación, inversión, alivio, modificación o control de dolor inducido por quimioterapia, tras la aparición del dolor.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “prevención”, “prevenir”, “preventivo” y profilaxis se refieren a la capacidad de un agente terapéutico para evitar, minimizar o dificultar la aparición o el desarrollo de una
45 enfermedad o un estado antes de su aparición, en este caso el dolor inducido por quimioterapia.

Tal como se usan en el presente documento el término “quimioterapia” o “fármaco quimioterápico” se refiere de manera amplia al uso de fármacos químicos para el tratamiento de cáncer, tumores o neoplasia maligna.

50 “Desarrollar como consecuencia de quimioterapia” según esta invención se define como: a) desarrollar tras, o en, el comienzo de quimioterapia y b) que por tanto coincide con o sigue al uso de un fármaco quimioterápico. Por tanto, el síntoma que va a tratarse está probablemente provocado por, o se debe a, la toxicidad, citotoxicidad o especialmente, la neurotoxicidad periférica, del fármaco quimioterápico.

55 En una realización preferida, R_1 en compuestos de fórmula (I) se selecciona de H, $-\text{COR}_8$ y alquilo sustituido o no sustituido. Más preferiblemente, R_1 se selecciona de H, metilo y acetilo. Una realización más preferida es cuando R_1 es H.

En otra realización preferida, R₂ representa H o alquilo, más preferiblemente metilo.

Aún en otra realización preferida de la invención, R₃ y R₄ están situados en las posiciones meta y para del grupo fenilo y, preferiblemente, se seleccionan independientemente de halógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

5 En una realización especialmente preferida de la invención, tanto R₃ como R₄ junto con el grupo fenilo forman un sistema de anillos condensados opcionalmente sustituido, más preferiblemente, un sistema de anillos de naftilo.

10 Además, se prefieren en el contexto de la presente invención realizaciones en las que n se selecciona de 2, 3, 4, más preferiblemente n es 2.

Finalmente, en otra realización se prefiere que R₅ y R₆ sean, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₆, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos formen un grupo morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo. Más preferiblemente, R₅ y R₆ juntos forman un grupo morfolin-4-ilo.

15 En variantes preferidas de la invención, la combinación de la invención abarca un ligando sigma de fórmula (I) seleccionado de:

- 20 [1] 4-{2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil}morfolina
 [2] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
 [3] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
 [4] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
 [5] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
 [6] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol
 25 [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina
 [8] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-4-metilpiperazina
 [9] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazin-carboxilato de etilo
 [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona
 [11] 4-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
 30 [12] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
 [13] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
 [14] 1-[2-(1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidina
 [15] 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol
 [16] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
 35 [17] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
 [18] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
 [19] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
 [20] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol
 [21] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
 40 [22] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina
 [23] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol
 [24] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina
 [25] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metilpiperazina
 [26] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1H-imidazol
 45 [27] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina
 [28] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-fenilpiperidina
 [29] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona
 [30] 2-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
 [31] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
 50 [32] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
 [33] 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
 [34] 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
 [35] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
 [36] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
 55 [37] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
 [38] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
 [39] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol

- [40] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
 [41] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
 [42] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina
 [43] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}pirrolidin-3-amina
 5 [44] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
 [45] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
 [46] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
 [47] 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
 [48] 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
 10 [49] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
 [50] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina
 [51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-2,6-dimetilmorfolina
 [52] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina
 [53] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol
 15 [55] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina
 [56] N-bencil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-metilbutan-1-amina
 [57] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-(2-metoxietil)-N-metilbutan-1-amina
 [58] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}tiomorfolina
 [59] 1-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1H-pirazol-4-il]etanona
 20 [60] 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona
 [61] 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona
 [62] 1-{1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(dietilamino)etoxi]-5-metil-1H-pirazol-4-il}etanona
 [63] 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
 [64] N,N-dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etanamina
 25 [65] 1-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
 [66] 5-metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol

o sus sales, estereoisómeros, solvatos o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

Se pretende que cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento represente tal compuesto específico así como ciertas variaciones o formas. En particular, compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden tener centros asimétricos y por tanto existir en diferentes formas enantioméricas o diastereoméricas. Por tanto, se pretende que cualquier compuesto dado al que se hace referencia en el presente documento represente uno cualquiera de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas y mezclas de las mismas. Igualmente, también es posible la estereoisomería y isomería geométrica alrededor del doble enlace, por tanto en algunos casos la molécula puede existir como isómero (E) o isómero (Z) (isómeros trans y cis). Si la molécula contiene varios dobles enlaces, cada doble enlace tendrá su propia estereoisomería, que puede ser la misma que, o diferente de, la estereoisomería de los otros dobles enlaces de la molécula. Además, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden existir como atropisómeros. Todos los estereoisómeros incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos y atropisómeros de los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la presente invención.

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

55 A menos que se mencione lo contrario, también se pretende que los compuestos de la invención incluyan formas marcadas de manera isotópica es decir compuestos que sólo se diferencian en la presencia de uno o más átomos

enriquecidos de manera isotópica. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de al menos un carbono por carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , o la sustitución de al menos un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en ^{15}N están dentro del alcance de esta invención.

5 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otras cosas, tener un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y sin incluir material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para la
10 sustancia farmacológica son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, lo más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida es superior al 95% del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

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

En una realización preferida de la invención, el dolor está inducido por un fármaco quimioterápico seleccionado de fármacos derivados de platino, de alcaloides vegetales, bortezomib, talidomida y derivados, y terpenos (terpenoides).

20 Más preferiblemente los fármacos derivados de platino son cisplatino, carboplatino u oxaliplatino comercialmente disponibles.

25 “Alcaloides vegetales” (y terpenoides) son alcaloides derivados de plantas que bloquean la división celular previniendo la función de microtúbulos. Dado que los microtúbulos son vitales para la división celular, su inhibición también detiene la mitosis celular. Los principales ejemplos de alcaloides vegetales son taxanos y alcaloides de la vinca.

30 Los “alcaloides de la vinca” se unen a sitios específicos sobre tubulina, inhibiendo el ensamblaje de tubulina para dar microtúbulos (fase M del ciclo celular). Se derivan del bígaro de Madagascar, *Catharanthus roseus* (antiguamente conocido como *Vinca rosea*). Los alcaloides de la vinca preferidos incluyen vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina.

35 Los “taxanos” se derivan del tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia*. Los taxanos potencian la estabilidad de los microtúbulos, previniendo la separación de cromosomas durante la anafase. Taxanos preferidos en esta invención incluyen paclitaxel y docetaxel.

Ejemplos de fármacos quimioterápicos (por sus marcas comerciales) que pueden inducir dolor que puede prevenirse o tratarse con los ligandos sigma de fórmula (I) son:

40 ácido 13-cis-retinoico, 2-CdA, 2-clordesoxiadenosina, 5-fluorouracilo 5-FU, 6-mercaptipurina, 6-MP, 6-TG 6-tioguanina, Abraxane, Accutane®, actinomicina-D, Adriamycin®, Adrucil®, Agrylin®, Ala-Cort®, aldesleukina, alemtuzumab, ALIMTA, alitretinoína, Alkaban-AQ®, Alkeran®, ácido todo-transretinoico, interferón alfa, altretamina, ametopterina, amifostina, aminoglutetimida, anagrelida, Anandron®, anastrozol, arabinosilcitosina, Ara-C, Aranesp®,
45 Aredia®, Arimidex®, Aromasin®, Arranon®, trióxido de arsénico, asparaginasa, ATRA, Avastin®, azacitidina, BCG, BCNU, bevacizumab, bexaroteno, BEXXAR®, bicalutamida, BiCNU, Blenoxane®, bleomicina, bortezomib, busulfano, Busulfex®, C225, leucovorina cálcica, Campath®, Camptosar®, camptotecina-11, capecitabina, Carac TM, carboplatino, carmustina, carmustina obleas, Casodex®, CC-5013, CCNU (o), CDDP (t), CeeNU (t), Cerubidine (t), cetuximab, clorambucilo, cisplatino, factor citrovorum, cladribina, cortisona, Cosmegen (t), CPT-11 (o),
50 ciclofosfamida, Cytadren (t), citarabina, citarabina liposomal, Cytosar-U (t), Cytoxan®, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, daunomicina, daunorubicina, daunorubicina clorhidrato (t), daunorubicina liposomal, DaunoXome (t), Decadron, Delta-Cortef (t), Deltasone (t), denileukina, diftiox, DepoCyt (t), dexametasona, dexametasona acetato, dexametasona fosfato sódico, Dexasone (t), dexrazoxano, DHAD (o), DIC (t), Diodex (t), docetaxel, Doxil (t), doxorubicina, doxorubicina liposomal, Droxia (t), DTIC, DTIC-Dome (t), Duralone (t), Efundex (t), Eligard (t), Ellence (t), Eloxatin (t), Elspar (t), Emcyt (t), epirubicina, epoetina alfa, Erbitux, erlotinib, Erwinia L-asparaginasa (t),
55 estramustina, Ethyol, Etopophos (t), etopósido, etopósido fosfato (t), Eulexin (t), Evista (t), exemestano, Fareston (t), Faslodex (t), Femara®, filgrastim, floxuridina, Fludara (t), fludarabina, Fluoroplex (t), fluorouracilo, fluorouracilo

(crema), fluoximesterona, flutamida, ácido fólico (o), FUDR (t), fulvestrant, G-CSF (t), gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, Gemzar (t), Gleevec™, Gliadel oblea (t), GM-CSF (o), goserelina, factor estimulante de colonias de granulocitos (t), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (o), Halotestin (t), Herceptin (t), Hexadrol (t), Hexalen (t), hexametilmelamina (t), HMM (t), Hycamtin (t), Hydrea (t), Hydrocort acetato (t), hidrocortisona, hidrocortisona fosfato sódico, hidrocortisona succinato sódico, Hydrocortone fosfato (t), hidroxiurea, 5 ibritumomab, ibritumomab tiuxetano, Idamycin®, idarubicina, Ifex®, IFN-alfa, ifosfamida, IL-11, IL-2, imatinib mesilato, imidazol carboxamida, interferón alfa, interferón alfa-2b (conjugado con PEG) (o), interleucina-2 (t), interleucina-11 (o), Intron A® (interferón alfa-2b), Iressa®, irinotecán, isotretinoína, Kidrolase (t), Lanacort (t), L-asparaginasa (t), LCR (o), lenalidomida (lenolidamida), letrozol, leucovorina, Leukeran (t), leucina (t), leuprolide, 10 leucocristina (o), Leustatin (t), Liposomal Ara-C (t), Liquid Pred (t), lomustina, L-PAM (o), L-sarcolisina (o), Lupron (t), Lupron Depot (t), Matulane (t), Maxidex (t), mecloretamina, mecloretamina clorhidrato, Medralone (t), Medrol®, Megace (t), megestrol, megestrol acetato (o), melfalán, mercaptopurina, mesna, Mesnex (t), Metotrexato, metotrexato sódico (o), metilprednisolona, Meticorten (t), mitomicina, mitomicina-C (o), mitoxantrona, M-Prednisol (t), MTC (o), MTX (o), Mustargen (t), mustina, mutamicina (t), Mileran (t), Milocel (t), Milotarg (t), Navelbine (t), 15 nelarabina, Neosar (t), Neulasta (t), Neumega (t), Neupogen (t), Nexavar®, Nilandron (t), nilutamida, Nipent®, mostaza nitrogenada (o), Novaldex (t), Novantrone (t), octreótida, octreótida acetato (o), Oncospar (t), Oncovin (t), Ontak (t), Onxal (t), oprevelkina, Orapred (t), Orasone (t), oxaliplatino, paclitaxel, paclitaxel unido a proteína, pamidronato, Panretin (t), Paraplatin (t), Pediapred (t), PEG-interferón, pegaspargasa, pegfilgrastim, PEG-INTRON (t), PEG-L-asparaginasa, pemetrexed, pentostatina, mostaza de fenilalanina (o), Platinol (t), Platinol-AQ (t), 20 prednisolona, prednisona, Prelone (t), procarbazona, PROCIT®, Proleukin (t), proliferospan 20 con implante de carmustina (t), Purinetol (t), raloxifeno, Revlimid®, Rheumatrex (t), Rituxan (t), rituximab, Roferon-A®, (interferón alfa-2a) Rubex (t), rubidomicina clorhidrato (t), Sandostatin®, Sandostatin LAR (t), sargramostim, Solu-Cortef (t), Solu-Medrol (t), Sorafenib, STI-571, estreptozocina, SU11248, sunitinib, Sutent®, tamoxifeno, Tarceva®, Targretin (t), Taxol®, Taxotere (t), Temodar®, temozolomida, tenipósido, TESPASPA (o), talidomida, Thalomid®, TheraCys (t), 25 tioguanina, Thioguanine Tabloid (t), tifosfoamida (o), Tioplex (t), tiotepa, TICE®, Toposar (t), topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, Trexall (t), Trisenox (t), TSPA (o), VCR (o), Velban (t), Velcade®, VePesid (t), Vesanoid (t), Viadur (t), Vidaza (t), vinblastina, vinblastina sulfato (o), Vincasar Pfs (t), vincristina, vinorelbina, vinorelbina tartrato (o), VLB (o), VM-26 (o), VP-16 (t), Vumon (t), Xeloda®, xiotax, Zanosar (t), Zevalin™, Zinecard (t), Zoladex®, ácido zoledrónico y Zometa®.

30 Otros fármacos usados en la terapia para el cáncer (en su mayor parte como agentes quimioterápicos) son:
 (como marcas comerciales): Aldara, Alimta, Androcur, Arimidex, Borea, Caelyx, Campto, Casodex, Decapeptyl, Eloxatin, Eutirox, Faslodex, Femara, Gemzar, Gonapeptyl, Grisetin, Herceptin, Isovorin, Lysodren, Megefren, Metvix, Navelbine, Novaldex, Novantrone, Paraplatin, Procrin, Prostacur, Suprefact, Tamoxifeno Funk, Taxol, Taxotere, 35 Testex, Elmu/Prolongatum, Tomudex, Utefos, Vepesid, Xeloda, Zoladex;
 (como compuestos activos): anastrozol, bicalutamida, buserelina, capecetabina, cisplatino, carboplatino, desoxorubicina, docetaxel, etopósido, fulvestrant, gemcitabina, goserelina, irinotecán, letrozol, leuprorelina, megestrol, mitotano, mitoxantrona, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, raltitrexed, tamoxifeno, tegafur, triptorelina, vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina.

40 En una realización preferida de la invención, el fármaco quimioterápico se selecciona de taxanos, alcaloides de la vinca, fármacos derivados de platino, bortezomib o talidomida y sus derivados. Preferiblemente, el fármaco quimioterápico se selecciona de paclitaxel, oxaliplatino, cisplatino, vincristina, bortezomib, talidomida o lenolidamida. En una realización más preferida de la invención, el fármaco quimioterápico es un taxano, particularmente paclitaxel. 45 Paclitaxel (Taxol®) es uno de los fármacos antineoplásicos más eficaces y comúnmente usados para el tratamiento de tumores sólidos. Tiene dos efectos secundarios graves, mielosupresión y neurotoxicidad periférica. El factor estimulante de colonias de granulocitos contrarresta eficazmente la neutropenia en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, no hay terapias aceptables para prevenir o minimizar el daño de los nervios, haciendo que la neurotoxicidad sea un efecto secundario significativo limitante de la dosis (Rowinsky *et al.*, Semin. Oncol., 1993a 29 50 4 Sup. 3, 1-15; Rowinsky *et al.*, J. Clin. Oncol., 1993b, 11(10), 2010-20; Wasserheit *et al.*, J. Clin. Oncol., 1996, 14(7), 1993-9; Gordon *et al.*, J. Clin. Oncol., 1997, 15(5), 1965-73; Mielke *et al.*, Eur. J. Cancer, 2006, 42(1), 24-30). La neurotoxicidad inducida por paclitaxel presenta normalmente una neuropatía sensitiva, siendo las quejas más comunes entumecimiento, hormigueo, dolor urente y alodinia al frío (Rowinsky *et al.*, Semin. Oncol., 1993a 29 4 Sup. 3, 1-15; Chaudhry *et al.*, Ann. Neurol., 1994, 35(3), 304-11; Forsyth *et al.*, J. Neurooncol., 1997, 35(1), 47-53; 55 Dougherty *et al.*, Pain, 2004, 109(1-2), 132-42). Los síntomas sensitivos comienzan habitualmente de manera simétrica en los pies, pero a veces aparecen simultáneamente tanto en las manos como en los pies (Rowinsky *et al.*, Semin. Oncol., 1993a 29 4 Sup. 3, 1-15; Quasthoff y Hartung, J. Neurol., 2002, 249(1), 9-17; Mielke *et al.*, Eur. J.

Cancer, 2006, 42(1), 24-30). Un número clínicamente significativo de pacientes con neuropatía inducida por paclitaxel experimentan dolor neuropático. Por ejemplo, en un estudio de 27 pacientes tratados con dosis de paclitaxel de 135, 175 y 250-300 mg/m², se produjeron síntomas neuropáticos en el 50, el 79 y el 100% de los pacientes, evolucionando hasta neurotoxicidad limitante de la dosis en el 0, el 21 y el 71% de pacientes, respectivamente (Postma *et al.*, Ann. Oncol., 1995, 6(5), 489-94).

En otra realización más preferida de la invención, el fármaco quimioterápico es un fármaco que contiene platino, particularmente oxaliplatino o cisplatino. Estas quimioterapias basadas en platino constituyen un pilar para el tratamiento de tumores sólidos, especialmente colorectal, pero también cáncer de ovarios, testículos, vejiga y pulmón, pero su uso clínico está severamente restringido por la neurotoxicidad limitante de la dosis. La neurotoxicidad inducida por este tipo de medicamentos contra el cáncer se caracteriza por una neuropatía sensorial periférica dolorosa dependiente de la dosis que presenta síntomas de dolor neuropático (es decir, adormecimiento, hormigueo, dolor quemante, alodinia e hiperalgesia) en las extremidades distales. El tratamiento con oxaliplatino resulta en dos formas de neurotoxicidad: aguda y crónica. La forma aguda se produce en más del 90% de los pacientes y puede comenzar durante la infusión o dentro de las horas de terminación, es generalmente autolimitada, y puede ser exacerbada por la exposición al frío. La neuropatía crónica es acumulativa y se observa más comúnmente en pacientes que han recibido dosis totales ≥ 540 mg/m². Aunque es una neuropatía sensorial, la intensidad puede aumentar hasta el punto que deteriora las funciones físicas, como sostener objetos y la escritura (RJ Cersosimo., Ann. Pharmacother., 2005, 39(1), 128-135).

Combinaciones preferidas de la invención comprenden la combinación de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina (compuesto 63) con un fármaco quimioterápico seleccionado de paclitaxel, oxaliplatino, cisplatino y vincristina.

Combinaciones más preferidas de la invención comprenden la combinación de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina con paclitaxel, la combinación de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina con oxaliplatino y la combinación de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina con cisplatino.

En realizaciones adicionales preferidas, las preferencias descritas anteriormente para los diferentes grupos y sustituyentes en las fórmulas anteriores así como para los fármacos quimioterápicos son combinadas. La presente invención está también dirigida a tales combinaciones.

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

- como una combinación que está formando parte de la misma formulación de medicamento, administrándose siempre los dos compuestos activos simultáneamente;
- como una combinación de dos unidades, cada una con una de las sustancias activas dando lugar a la posibilidad de administración simultánea, secuencial o separada.

En una realización particular, el ligando sigma de fórmula (I) se administra independientemente del fármaco quimioterápico (es decir, en dos unidades) pero al mismo tiempo.

En otra realización particular, en primer lugar se administra el ligando sigma de fórmula (I), y después se administra el fármaco quimioterápico por separado o de manera secuencial.

Estas maneras particulares de administración se usan preferiblemente para prevenir el dolor que se desarrolla como consecuencia de quimioterapia.

Aún en otra realización particular, en primer lugar se administra el fármaco quimioterápico, y después se administra el ligando sigma de fórmula (I), por separado o de manera secuencial, según se define.

Esta manera particular de administración se usa preferiblemente para tratar el dolor que se desarrolla como consecuencia de quimioterapia.

Los materiales auxiliares o aditivos pueden seleccionarse entre portadores, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores del sabor tales como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, esto puede implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o portadores para la aplicación parenteral. La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos y las cantidades que van a usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica. La combinación farmacéutica de acuerdo con la invención puede adaptarse a cualquier forma de administración, ya sea por vía oral o por vía parenteral, por ejemplo pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa. Por tanto, la formulación de acuerdo con la invención puede adaptarse para la aplicación tópica o sistémica, particularmente para la aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intra-articular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral.

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

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

Aplicaciones cutáneas incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

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

Tal como se mencionó anteriormente, el compuesto de fórmula (I) es adecuado para su uso en la prevención o el tratamiento de dolor inducido por quimioterapia. Preferiblemente, el dolor está inducido por un fármaco quimioterápico seleccionado de taxanos, alcaloides de la vinca, fármacos derivados de platino, bortezomib o talidomida y sus derivados. Preferiblemente, el fármaco quimioterápico se selecciona de paclitaxel, oxaliplatino, cisplatino, vincristina, bortezomib, talidomida o lenolidamida, más preferiblemente se selecciona de paclitaxel, oxaliplatino y cisplatino.

Además, la combinación de al menos un compuesto de fórmula general (I) y al menos un fármaco quimioterápico es adecuada para su uso en la prevención o el tratamiento de dolor que se desarrolla como consecuencia de quimioterapia. Esta combinación para su uso en la prevención o tratamiento de dolor puede administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente. Administraciones única o repetida se consideran para la prevención o tratamiento del dolor que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia.

Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere a una combinación tal como se definió anteriormente para su uso en la prevención o el tratamiento de dolor inducido por quimioterapia.

En una realización particular, dicha combinación se usa en la prevención de dolor inducido por quimioterapia.

En otra realización particular, dicha combinación se usa en el tratamiento de dolor inducido por quimioterapia.

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

“Dolor neuropático” se define por la IASP como “dolor iniciado o provocado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). Para los fines de esta invención esta expresión debe tratarse como sinónimo de “dolor neurogénico” que se define por la IASP como “dolor iniciado o provocado por una lesión primaria, disfunción o perturbación transitoria en el sistema nervioso central o periférico”. El dolor neuropático según esta invención se limita al dolor neuropático resultante de quimioterapia, lo que significa provocado por el uso de un fármaco quimioterápico en quimioterapia. La causa más probable de este dolor es la neurotoxicidad del fármaco quimioterápico, y más específicamente, su neurotoxicidad periférica.

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

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

5 Según la IASP “causalgia” se define como “un síndrome de dolor urente sostenido, alodinia e hiperpatía tras una lesión nerviosa por traumatismo, a menudo combinado con disfunción vasomotora y sudomotora y cambios tróficos posteriores” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 210).

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

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

15 Según la IASP “hiperpatía” se define como “un síndrome doloroso caracterizado por una reacción anómalamente dolorosa a un estímulo, especialmente un estímulo repetitivo, así como un umbral aumentado” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 212).

20 La IASP indica la siguiente diferencia entre “alodinia”, “hiperalgesia” e “hiperpatía” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 212):

Alodinia	Umbral reducido	El modo de estímulo y respuesta es diferente
Hiperalgnesia	Respuesta aumentada	La velocidad de estímulo y respuesta es la misma
Hiperpatía	Umbral aumentado Respuesta aumentada	La velocidad de estímulo y respuesta puede ser la misma o diferente

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

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

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

35 En una realización de la invención se prefiere que el compuesto de fórmula (I) se use en cantidades terapéuticamente eficaces. El médico determinará la dosificación de los presentes agentes terapéuticos que será más adecuada y variará con la forma de administración y el compuesto particular elegido y, además, variará con el paciente en tratamiento, la edad del paciente, el tipo de cáncer y dolor que está tratándose. Generalmente deseará iniciar el tratamiento con dosificaciones pequeñas sustancialmente inferiores a la dosis óptima del compuesto y aumentar la dosificación en pequeños incrementos hasta que se alcance el efecto óptimo en las circunstancias.

40 Cuando la composición se administra por vía oral, se requerirán cantidades mayores del agente activo para producir el mismo efecto que una cantidad menor administrada por vía parenteral. Los compuestos son útiles de la misma manera que agentes terapéuticos comparables y el nivel de dosificación es del mismo orden de magnitud que el empleado generalmente con estos otros agentes terapéuticos.

45 Por ejemplo, el régimen de dosificación que debe administrarse al paciente dependerá del peso del paciente, el tipo de aplicación, el estado y la gravedad de la enfermedad. Un régimen de dosificación preferido comprende una administración de un compuesto de fórmula (I) dentro de un intervalo de 0,5 a 100 mg/kg y del fármaco quimioterápico desde 0,15 hasta 15 mg/kg y se administra diariamente en una o varias dosis.

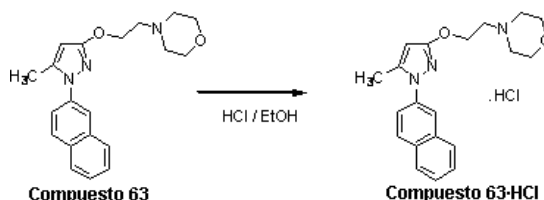
50

Los siguientes ejemplos y figuras son meramente ilustrativos de ciertas realizaciones de la invención y no pueden considerarse que la limiten de ninguna manera.

Ejemplos

5

Ejemplo 1. Síntesis de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina (compuesto 63) y su sal de clorhidrato



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

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

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 10,85 (sa, 1H), 7,95 (m, 4H), 7,7 (dd, J=2,2, 8,8 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 5,9 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,55-3,4 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

20

Pureza mediante HPLC: 99,8%.

Ejemplo 2. Evaluación del efecto anti-alodínico preventivo y curativo del compuesto 63 en un modelo de neuropatía inducida por paclitaxel en ratas.

25

Procedimientos comunes

Se realizaron experimentos en ratones CD-1 (Charles River, EE.UU.) con al menos n = 10/grupo experimental. Se produjo neuropatía periférica dolorosa inducida por paclitaxel mediante administración i.p. de paclitaxel una vez al día durante 5 días. Los animales control recibieron el mismo volumen de disolvente (una mezcla de etanol y Cremophor EL).

30

Se evaluó la alodinia mecánica con un filamento de Von Frey activado electrónicamente (Dynamic Plantar Aesthesiometer ("estesiómetro plantar dinámico"), Ugo Basile, Varese, Italia) tal como se describió anteriormente (Nieto *et al.*, Pain, 2008, 137(3), 520-31), y se evaluó la alodinia al frío usando el método de gota de acetona (Nieto *et al.*, Pain, 2008, 137(3), 520-31). Se inyectó por vía s.c. el ligando del receptor sigma, compuesto 63 (4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina), o bien 30 min antes de cada inyección de paclitaxel para someter a prueba si el ligando del receptor sigma afecta al desarrollo de la neuropatía periférica dolorosa o bien en el día 10 (cuando habían terminado las inyecciones de paclitaxel y la neuropatía estaba totalmente desarrollada). Además,
 40 con el fin de estudiar la influencia del receptor sigma 1 en este proceso se determinó la diferencia en el desarrollo de alodinia usando ratones de tipo natural y ratones deficientes para receptor sigma 1.

Se usaron ratones que pesaban 25-30 g. Se alojaron los animales en jaulas de colonias con acceso libre a alimentos y agua antes de los experimentos. Se mantuvieron en salas con control de temperatura y luz (22 ± 1°C, luces encendidas a las 08:00 h y apagadas a las 20:00 h, sustitución de aire cada 20 min.). Las pruebas tuvieron lugar durante la fase de luz (desde las 9:00 h hasta las 15:00 h).

45

Se disolvió paclitaxel en una disolución constituida por el 50% de Cremophor EL y el 50% de etanol absoluto para obtener una concentración de 6 mg/ml. Se conservó esta disolución de paclitaxel a -20°C durante un máximo de 14
 50 días y se diluyó en solución salina normal (NaCl al 0,9%), justo antes de la administración, hasta una concentración

final de 2 mg/10 ml. Se diluyó el vehículo de paclitaxel en el momento de la inyección con solución salina (NaCl al 0,9%) en la misma proporción que la disolución de paclitaxel.

5 Se administró paclitaxel (2 mg/kg) por vía intraperitoneal (i.p.), en un volumen de 10 ml/kg, una vez al día durante cinco días consecutivos. Por tanto, la dosis acumulada fue de 10 mg/kg por ratón. En el grupo control se administró el vehículo de paclitaxel siguiendo el mismo programa. También se aplicaron los mismos programas de inyección de paclitaxel cuando se sometieron a prueba grupos de ratones deficientes para sigma-1 frente a grupos de ratones de tipo natural.

10 Se disolvió compuesto 63 en solución salina normal justo antes de la administración y se aplicó en dosis de 8, 16, 32 ó 64 mg/kg por vía subcutánea.

15 Se examinaron los efectos del compuesto 63 sobre dolor neuropático inducido por paclitaxel de dos maneras diferentes. Para evaluar el efecto del compuesto 63 antagonista del receptor sigma sobre el desarrollo de dolor inducido por paclitaxel, los animales recibieron una inyección s.c. de compuesto 63 30 min. antes de cada inyección i.p. de paclitaxel durante cinco días consecutivos. Posteriormente se sometió a prueba la respuesta de los animales a los diferentes estímulos nociceptivos durante 2-4 semanas, dependiendo de la prueba (véase a continuación), sin ningún tratamiento adicional. Sólo se sometió a prueba cada animal en un modelo nociceptivo. Para someter a prueba el efecto del compuesto 63 sobre la expresión de dolor inducido por paclitaxel, se realizó una única inyección
20 de compuesto 63 en el día 10, un día de expresión máxima de alodinia mecánica o alodinia al frío (véanse las figuras para detalles). Cada animal sólo recibió una dosis de compuesto 63 y sólo se sometió a prueba en un modelo nociceptivo.

25 Procedimiento para la evaluación de alodinia al frío. Se sometió a prueba la alodinia al frío tal como se describió anteriormente por Nieto et al., *Pain*, 2008, 137(3), 520-31, tocando suavemente la piel de la planta de las patas traseras con una burbuja de acetona formada con una jeringuilla conectada a un tubo de polietileno delgado. Se alojaron y acostumbraron los ratones durante 30 min. en cajas de plástico transparentes (7 x 7 x 13 cm) con un suelo hecho de malla de alambre. Tras el periodo de adaptación, se aplicó acetona alternativamente tres veces a cada pata a intervalos de 30 s, y se registró la duración de lamido o de mordido. Se colocó un pequeño espejo
30 detrás de las cámaras para permitir una clara observación de las patas. Se registró el tiempo empleado en lamer o morder la pata mediante un cronómetro y se representó como el tiempo acumulado de lamido/mordido en las seis mediciones. Dado que el lamido que persistía más de 10 s en los experimentos fue muy poco habitual, se usó un tiempo de corte de 10 s para cada ensayo.

35 Para deducir el transcurso en el tiempo de alodinia al frío inducida por paclitaxel en ratones control, se sometieron a prueba previamente los animales a la administración de paclitaxel (valor previo al tratamiento, 3 días antes del primer tratamiento con paclitaxel) y en diferentes días (días 7, 10, 14, 17, 21 y 24) tras la primera inyección de paclitaxel o vehículo.

40 Se siguió el mismo procedimiento para comparar ratones deficientes para sigma-1 con ratones de tipo natural, deduciendo así el transcurso en el tiempo de alodinia al frío inducida por paclitaxel en ratones control. En consecuencia, se sometieron a prueba los animales (dos grupos iguales de ratones deficientes y de tipo natural) previamente a la administración de paclitaxel (valor previo al tratamiento, 3 días antes del primer tratamiento con paclitaxel) y en diferentes días (días 7, 10, 14, 17, 21 y 24) tras la primera inyección de paclitaxel o vehículo.

45 Se siguió el mismo procedimiento para someter a prueba el efecto del compuesto 63 sobre el desarrollo de alodinia al frío, pero en este caso, se inyectó por vía s.c. el compuesto 63 o su vehículo 30 min. antes de cada una de las 5 inyecciones i.p. de paclitaxel. Una vez más se sometieron a prueba los animales previamente a la administración de paclitaxel / compuesto 63 (valor previo al tratamiento, 3 días antes del primer tratamiento con paclitaxel / compuesto
50 63) y en diferentes días (días 7, 10, 14, 17, 21 y 24) tras la primera inyección de paclitaxel / compuesto 63 o vehículo. Se evaluó el efecto del compuesto 63 sobre la expresión de alodinia al frío inducida por paclitaxel en el día 10, porque el máximo efecto alodínico se observó en ese día. Por tanto, el día 10, tras el periodo de habituación al aparato, se registraron latencias de nivel inicial, 30 min. después se inyectó por vía s.c. compuesto 63 o solución salina y volvieron a evaluarse las latencias de retirada de la pata 60, 120 y 180 minutos tras la inyección. Alrededor
55 del 33% de los animales control tratados con paclitaxel no mostraron alodinia al frío; por tanto, se diferenció entre "ratones que responden al tratamiento" y "ratones que no responden al tratamiento" en esta prueba. Los "ratones que no responden al tratamiento" se identificaron fácilmente porque empleaban menos de 2 s en lamer/morder la

pata estimulada con acetona en los días 7 y 10 tras la administración de paclitaxel. No se usaron los “ratones que no responden al tratamiento” para someter a prueba el efecto del compuesto 63 sobre la expresión de alodinia al frío ya que no expresaban suficiente alodinia al frío.

5 Procedimiento para la evaluación de alodinia mecánica. Para evaluar la alodinia mecánica, se midieron umbrales de retirada de la pata usando un estesiómetro plantar dinámico (Ugo Basile, Italia). El dispositivo de Von Frey electrónico emplea un único filamento no flexible que aplica una fuerza progresivamente creciente (desde 0 hasta 10 g) contra la superficie plantar de la pata trasera a lo largo de un periodo de 20 s. El reflejo de retirada nocifensivo apaga automáticamente el estímulo y se muestra el valor umbral mecánico en una pantalla. El día del experimento, se colocaron ratones individualmente en compartimentos de prueba (9 x 9 x 14 cm) con un fondo de malla de alambre y se les permitió aclimatarse a los mismos durante 2 h. Tras la habituación, se sometió a prueba cada ratón tres veces alternativamente en cada pata trasera.

15 Para deducir el transcurso en el tiempo de alodinia mecánica inducida por paclitaxel en ratones control, se sometieron a prueba los animales previamente a la administración de paclitaxel (valor previo al tratamiento; día 3 antes del tratamiento con paclitaxel) y en diferentes días (días 7, 10, 14 y 17) tras la primera inyección de paclitaxel o vehículo.

20 Se siguió el mismo procedimiento para comparar ratones deficientes para sigma-1 con ratones de tipo natural, deduciendo así el transcurso en el tiempo de alodinia mecánica inducida por paclitaxel en ratones control. En consecuencia, se sometieron a prueba los animales (dos grupos iguales de ratones deficientes y de tipo natural) previamente a la administración de paclitaxel (valor previo al tratamiento, 3 días antes del primer tratamiento con paclitaxel) y en diferentes días (días 7, 10, 14 y 17) tras la primera inyección de paclitaxel o vehículo.

25 Se siguió el mismo procedimiento para someter a prueba el efecto del compuesto 63 sobre el desarrollo de alodinia mecánica inducida por paclitaxel. En este caso, se inyectó por vía s.c. compuesto 63 o su vehículo 30 min. antes de cada una de las 5 inyecciones i.p. de paclitaxel. Una vez más se sometieron a prueba los animales previamente a la administración de paclitaxel / compuesto 63 (valor previo al tratamiento, 3 días antes del primer tratamiento con paclitaxel / compuesto 63) y en diferentes días (días 7, 10, 14 y 17) tras la primera inyección de paclitaxel / compuesto 63 o vehículo. Se evaluó el efecto del compuesto 63 sobre la expresión de alodinia mecánica inducida por paclitaxel en el día 10, porque el cambio máximo del umbral mecánico se observó en ese día. Por tanto, el día 10, tras el periodo de habituación al aparato, se registraron latencias de nivel inicial, 30 min. después se inyectó por vía s.c. compuesto 63 o solución salina y volvieron a evaluarse latencias de retirada de la pata 30, 60, 90, 120 y 180 minutos tras la inyección. La mayoría de los animales (96%) tratados con paclitaxel mostraron una reducción del umbral mecánico; los animales que no mostraron alodinia mecánica no se usaron para someter a prueba el efecto del compuesto 63 sobre la expresión de alodinia mecánica inducida por paclitaxel.

Resultados sobre alodinia al frío

40 A) Transcurso en el tiempo de alodinia al frío inducida por paclitaxel en ratones control.

Se trataron animales una vez al día desde los días 1 hasta 5 con paclitaxel (2 mg/kg) o su vehículo por vía i.p. Se registró la duración de lamido/mordido de la pata trasera en la prueba de acetona 3 días antes (PRE) de, y en varios días tras, la primera inyección de paclitaxel o su vehículo. Se sometió a prueba cada animal en un modelo nociceptivo. Los valores obtenidos en el día previo al tratamiento en animales tratados con paclitaxel y con vehículo no fueron significativamente diferentes en la prueba de acetona. La administración durante 5 días de vehículo de paclitaxel no modificó significativamente la respuesta de los animales en la prueba de acetona en ningún día tras el tratamiento en comparación con el valor previo al tratamiento.

50 En la prueba de acetona (figura 1), la administración de paclitaxel (2 mg/kg, por vía i.p.) una vez al día durante 5 días permitió distinguir entre dos grupos de animales dependiendo de su respuesta. La mayoría de los animales (67%) tratados con paclitaxel aumentó significativamente ($p < 0,01$) el tiempo empleado en lamer/morder la pata estimulada (figura 1) y la frecuencia de lamido/mordido de la pata en todos los días tras el tratamiento, en comparación con el valor del día previo al tratamiento. Estos animales constituyen los animales que responden a paclitaxel. Por otra parte, un 33% de los animales tratados con paclitaxel no mostraron alodinia al frío, y su respuesta a la acetona no pudo distinguirse de la de los animales tratados con el vehículo de paclitaxel (figura 1). Cuando se comparó la duración de los valores de lamido/mordido entre los diferentes grupos obtenidos en el mismo

día de evaluación, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los ratones que respondieron a paclitaxel y los otros dos grupos (ratones que no respondieron a paclitaxel o vehículo de paclitaxel) para cada día de evaluación tras el tratamiento (figura 1). La alodinia al frío inducida por paclitaxel fue máxima 10-14 días tras la primera inyección del agente antineoplásico (figura 1); por tanto, se evaluó el efecto del compuesto 63 sobre la expresión de alodinia al frío en el día 10.

B) Efecto del compuesto 63 sobre la expresión de alodinia al frío inducida por paclitaxel.

Se trataron animales una vez al día desde los días 1 hasta 5 con paclitaxel por vía i.p., y en el día 10 recibieron una única inyección s.c. de compuesto 63 o solución salina. Se registró la duración de lamido/mordido de la pata trasera en cada animal 3 días antes (PRE) de, y 10 días tras, la primera inyección de paclitaxel. En ese día, se registró la duración de lamido/mordido de la pata trasera inmediatamente antes (tiempo 0) de, y en varios momentos (60, 120 y 180 min.) tras, la inyección de compuesto 63 o solución salina.

La duración de lamido/mordido de la pata en el día 10, antes del tratamiento con el fármaco sometido a prueba o solución salina, fueron significativamente diferentes de sus valores en el día previo al tratamiento en todos los grupos de animales tratados. Como se esperaba, paclitaxel indujo una alodinia al frío 10 días tras su primera inyección. Una única inyección s.c. de solución salina en el día 10 no modificó significativamente la expresión de alodinia al frío inducida por paclitaxel. El tratamiento a corto plazo con diversas cantidades de compuesto 63 (32-128 mg/kg) inhibió la expresión de alodinia al frío inducida por paclitaxel. Este efecto del compuesto 63 fue dependiente de la dosis, significativamente diferente del de solución salina (figura 2).

C) Efecto del compuesto 63 sobre la respuesta a acetona de ratones tratados con vehículo de paclitaxel.

Se trataron animales una vez al día desde los días 1 hasta 5 con vehículo de paclitaxel por vía i.p., y en el día 10 recibieron una única inyección s.c. de compuesto 63 o solución salina. Se registró la duración de lamido/mordido de la pata trasera en cada animal 3 días antes (PRE) de, y 10 días tras, la primera inyección de vehículo de paclitaxel.

En ese día, se registró la duración de lamido/mordido de la pata trasera inmediatamente antes (tiempo 0) de, y en varios momentos (60, 120 y 180 min.) tras, la inyección de compuesto 63 o solución salina. Como se esperaba, los animales tratados con vehículo de paclitaxel no desarrollaron alodinia al frío (es decir la duración de lamido/mordido de la pata inducido por acetona no aumentó) cuando se evaluaron 10 días tras la administración de la primera dosis de vehículo de paclitaxel (figura 3).

Un tratamiento a corto plazo con compuesto 63 (64 mg/kg, por vía s.c.) no afectó a la respuesta a la acetona de animales control (tratados con vehículo de paclitaxel) (figura 3).

D) Efecto del compuesto 63 sobre el desarrollo de alodinia al frío inducida por paclitaxel.

Se trataron ratones una vez al día desde los días 1 hasta 5 con una inyección s.c. de compuesto 63 (64 mg/kg) o solución salina 30 min. antes de cada inyección i.p. de paclitaxel (2 mg/kg). Se registró la respuesta en cada animal 3 días antes (PRE) de, y en diferentes días tras, la primera inyección de paclitaxel + compuesto 63 o paclitaxel + solución salina. Los valores previos al tratamiento fueron similares en todos los grupos experimentales en la prueba de acetona (figura 4).

Como se esperaba, el grupo de animales tratados por vía s.c. con solución salina 30 min. antes de cada dosis de paclitaxel desarrollaron alodinia al frío (manifestada por un aumento en la duración de lamido/mordido de la pata inducido por acetona) cuando se evaluaron durante 24 días tras la administración de la primera dosis de paclitaxel (figura 4). Además, se encontró la alodinia al frío máxima en los días 10-14 tras la primera dosis del agente antineoplásico (figura 4).

La coadministración de paclitaxel (2 mg/kg, por vía i.p.) y el compuesto 63 antagonista del receptor σ_1 (64 mg/kg, por vía s.c.) inhibió el desarrollo de alodinia al frío inducida por paclitaxel (figura 4).

E) Efecto de la coadministración de vehículo de paclitaxel y compuesto 63 sobre la respuesta a la acetona.

Se trataron ratones una vez al día desde los días 1 hasta 5 con una inyección s.c. de compuesto 63 (64 mg/kg) o solución salina 30 min. antes de cada inyección i.p. de vehículo de paclitaxel. Se registró la respuesta en cada animal 3 días antes (PRE) de, y en diferentes días tras, la primera inyección de vehículo de paclitaxel + compuesto 63 o vehículo de paclitaxel + solución salina. Como se esperaba, ninguno de los grupos de animales tratados con
5 vehículo de paclitaxel desarrolló alodinia al frío (es decir no mostraron un aumento en la duración de lamido/mordido de la pata inducido por acetona) cuando se evaluaron durante 24 días tras la administración de la primera dosis de vehículo de paclitaxel.

La coadministración de vehículo de paclitaxel y compuesto 63 (64 mg/kg, por vía s.c.) no modificó significativamente
10 la respuesta de los animales a acetona en comparación con la encontrada en animales a los que se coadministró vehículo de paclitaxel y solución salina (figura 5).

F) Efecto de paclitaxel y vehículo de paclitaxel en ratones de tipo natural y deficientes para receptor sigma-1.

Se trataron animales una vez al día desde los días 1 hasta 5 con paclitaxel (2 mg/kg) por vía i.p. Se registró la
15 duración de lamido o mordido de la pata trasera en la prueba de acetona 3 días antes (PRE) de, y en varios días tras, la primera inyección de paclitaxel. La duración de lamido/mordido de la pata inducido por acetona antes (PRE) del tratamiento con paclitaxel fue muy similar en ratones de tipo natural y deficientes para sigma-1 (figura 6).

La respuesta a acetona (duración de lamido/mordido de la pata trasera) aumentó en ratones de tipo natural desde
20 los días 7 hasta 21 tras la primera dosis de paclitaxel (figura 6). En cambio, la duración de lamido/mordido inducido por acetona no se modificó por el tratamiento con paclitaxel en ratones deficientes para receptor σ 1. En consecuencia, los ratones deficientes para receptor σ 1 no expresaron y/o no desarrollaron alodinia al frío inducida por paclitaxel.

Por otra parte, los animales tratados con vehículo de paclitaxel no desarrollaron alodinia al frío (figura 7) y la
25 respuesta a acetona de animales tratados con vehículo de paclitaxel fue la misma en ratones de tipo natural y deficientes para receptor σ 1 (figura 7).

Resultados sobre alodinia mecánica

G) Transcurso en el tiempo de alodinia mecánica inducida por paclitaxel en ratones control.

Se trataron animales una vez al día desde los días 1 hasta 5 con paclitaxel (2 mg/kg) o su vehículo por vía i.p. Se
35 registró la fuerza umbral para la retirada de la pata trasera en el estesiómetro plantar dinámico 3 días antes (PRE) de, y en varios días tras, la primera inyección de paclitaxel o su vehículo. La administración de paclitaxel (2 mg/kg, por vía i.p., durante 5 días) indujo alodinia mecánica en ratones, ya que redujo significativamente la fuerza umbral para la retirada de la pata en la prueba de Von Frey en el día 10, en comparación tanto con el valor del día previo al tratamiento como con el valor obtenido el mismo día en los animales tratados con vehículo de paclitaxel (figura 8). Por tanto, se sometió a prueba el efecto del compuesto 63 sobre la expresión de alodinia mecánica en el día 10. Al
40 contrario que los resultados de alodinia al frío, se consideró que sólo aproximadamente el 4% de los ratones tratados con paclitaxel eran animales que no respondían al tratamiento; es decir sus valores de umbral mecánico en el día 10 no eran inferiores a sus valores previos al tratamiento (obtenidos 3 días antes de comenzar el tratamiento con paclitaxel).

H) Efecto del compuesto 63 sobre la expresión de alodinia mecánica inducida por paclitaxel.

Se trataron animales una vez al día desde los días 1 hasta 5 con paclitaxel y en el día 10 recibieron una única
inyección s.c. de compuesto 63 o solución salina. Se registró la fuerza umbral para la retirada de la pata trasera en
50 cada animal 3 días antes (PRE) de, y 10 días tras, la primera inyección de paclitaxel. En ese día, se registró la latencia de retirada de la pata inmediatamente antes (time 0) de, y en varios momentos (30, 60, 90, 120 y 180 min.) tras, la inyección de compuesto 63 o solución salina. Las fuerzas umbral de retirada de la pata en el día 10, antes del tratamiento con el fármaco sometido a prueba o solución salina, fueron significativamente diferentes de sus valores en el día previo al tratamiento en todos los grupos de animales tratados. Por lo tanto, paclitaxel indujo alodinia mecánica 10 días tras su primera inyección. Una única inyección s.c. de solución salina en el día 10 no
55 modificó significativamente la expresión de alodinia mecánica inducida por paclitaxel (figura 9).

Un tratamiento a corto plazo con compuesto 63 (64 mg/kg, por vía s.c.) inhibió la expresión de alodinia mecánica inducida por paclitaxel (figura 9).

5 I) Efecto del compuesto 63 sobre la fuerza umbral para la retirada de la pata trasera de ratones tratados con vehículo de paclitaxel.

10 Se trataron animales una vez al día desde los días 1 hasta 5 con vehículo de paclitaxel por vía i.p., y en el día 10 recibieron una única inyección s.c. de compuesto 63 o solución salina. Se registró la fuerza umbral para la retirada de la pata trasera en cada animal 3 días antes (PRE) de, y 10 días tras, la primera inyección de vehículo de paclitaxel. En ese día, se registró la latencia de retirada de la pata inmediatamente antes (time 0) de, y en varios momentos (30, 60, 90, 120 y 180 min.) tras, la inyección de compuesto 63 o solución salina. Como se esperaba, ninguno de los grupos de animales tratados con vehículo de paclitaxel desarrolló alodinia mecánica (es decir no mostraron una reducción en la fuerza umbral necesaria para inducir retirada de la pata trasera) cuando se evaluaron 10 días tras la administración de la primera dosis de vehículo de paclitaxel (figura 10).

15 Una única inyección s.c. de compuesto 63 (64 mg/kg, por vía s.c.) en el día 10 tras la primera inyección de vehículo de paclitaxel no afectó a la respuesta mecánica de estos animales control (figura 10).

J) Efecto de paclitaxel y vehículo de paclitaxel en ratones de tipo natural y deficientes para receptor sigma-1.

20 Se trataron animales una vez al día desde los días 1 hasta 5 con paclitaxel (2 mg/kg) o su vehículo i.p. Se registró la fuerza umbral para la retirada de la pata trasera en el estesiómetro plantar dinámico 3 días antes (PRE) de, y en varios días tras, la primera inyección de paclitaxel o su vehículo. La fuerza umbral para la retirada de la pata antes (PRE) del tratamiento con paclitaxel fue muy similar en ratones de tipo natural y deficientes para sigma-1 (figura 11).

25 La fuerza umbral para la retirada de la pata se redujo significativamente en ratones de tipo natural desde los días 7 hasta 10 tras la primera dosis de paclitaxel (figura 11). En cambio, la fuerza umbral para la retirada de la pata no cambió significativamente mediante tratamiento con paclitaxel en ratones deficientes para receptor σ_1 (figura 11).

30 Por tanto, los animales desprovistos de receptor σ_1 no expresaron y/o no desarrollaron alodinia mecánica inducida por paclitaxel.

El umbral mecánico de ratones de tipo natural y deficientes para receptor σ_1 no fue significativamente diferente antes (PRE) de, y tras la, administración de vehículo de paclitaxel (figura 12). Estos datos indican que los ratones deficientes para receptor σ_1 pueden responder normalmente a un estímulo de punción mecánico.

35 Ejemplo 3. Evaluación de los efectos anti-alodínicos preventivos y curativos del compuesto 63 en un modelo crónico de neuropatía inducida por oxaliplatino en ratas.

40 *Procedimientos comunes*

Se usaron sesenta ratas Sprague-Dawley macho (CERJ, Francia), que pesaban 136-169 g al comienzo de la fase experimental (primera administración de compuestos en el D-2). Se alojaron las ratas en una sala con control de temperatura (19,5°C - 24,5°C) y de humedad relativa (45% - 65%) con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h, con acceso a voluntad a agua y comida de laboratorio en gránulos convencional a lo largo del estudio.

45 Se alojaron 3 ó 4 animales por jaula y se observó un periodo de aclimatación de cuatro días antes de cualquier prueba. Cada rata se identificó mediante marcas en la cola.

Se usó agua destilada como vehículo de oxaliplatino. Se usó hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) al 0,5% como vehículo del compuesto 63.

50 Sistemas de tratamiento de datos principales: software SigmaStat (versión 3.5, SPSS Science Software, Erkrath GmbH)

En este estudio se incluyeron seis grupos de 10 ratas cada uno:

55

- Grupo 1: HPMC al 0,5% , por vía i.p. (vehículo de compuesto sometido a prueba) / agua destilada, por vía i.p. (vehículo de oxaliplatino) (n=10)

ES 2 543 645 T3

- Grupo 2: HPMC al 0,5% , por vía i.p. (vehículo de compuesto sometido a prueba) / oxaliplatino 3 mg/kg, por vía i.p. (n=10)
- Grupo 3: Compuesto 63 40 mg/kg, por vía i.p. (BID x 18) / oxaliplatino 3 mg/kg, por vía i.p. (n=10)
- Grupo 4: Compuesto 63 20 mg/kg, por vía i.p. (diario x 8) / oxaliplatino 3 mg/kg, por vía i.p. (n=10)
- 5 • Grupo 5: Compuesto 63 40 mg/kg, por vía i.p. (diario x 8) / oxaliplatino 3 mg/kg, por vía i.p. (n=10)
- Grupo 6: Compuesto 63 80 mg/kg, por vía i.p. (diario x 8) / oxaliplatino 3 mg/kg, por vía i.p. (n=10)

Se inyectaron por vía intraperitoneal HPMC al 0,5%, compuesto 63 y oxaliplatino (10 ml/kg). Todos los tratamientos se administraron en un orden codificado cuando es posible.

10 Se realizó la preparación del compuesto 63 de manera reciente cada día y se usó la preparación durante la mañana y la tarde para el grupo tratado dos veces al día. Entre ambas administraciones, se almacenó la preparación a +4°C.

15 Se indujo neuropatía periférica crónica mediante inyecciones intraperitoneales repetidas de oxaliplatino (3 mg/kg, por vía i.p.) 3 veces por semana en los días (D) 0, 2, 4, 7, 9, 11 y 14 (7 inyecciones, Dosis total = 21 mg/kg, por vía i.p.). Se sometieron a prueba los animales 2 veces durante el tratamiento con compuesto 63 (es decir D8 y D15) y una vez a las 24 h de completar el tratamiento con compuesto 63 (es decir D16).

20 Con el fin de evaluar el efecto preventivo del compuesto 63, se administró por vía intraperitoneal el compuesto (10 ml/kg) desde 2 días antes de la primera inyección intraperitoneal de oxaliplatino 3 mg/kg (D-2) hasta el día después de la última inyección de oxaliplatino (D15).

25 Con el fin de evaluar el efecto terapéutico del compuesto 63, se administró por vía intraperitoneal el compuesto (10 ml/kg) desde el primer día de prueba (D8) hasta el día después de la última inyección de oxaliplatino (D15).

A los animales que pertenecían al grupo tratado con oxaliplatino se les administraron dosis diariamente del vehículo de compuesto 63 (HPMC al 0,5%, 10 ml/kg) desde el primer día de prueba (D8) hasta el día después de la última inyección de oxaliplatino (D15).

30 Durante el tratamiento diario, se administraron compuesto 63 y HPMC al 0,5% durante la mañana mientras que se administró oxaliplatino por la tarde.

35 Con respecto al grupo de animales tratados dos veces al día con el compuesto 63, el tiempo que pasó entre ambas administraciones fue de 8 horas. Durante el día del tratamiento con oxaliplatino, se administraron dosis a los animales del compuesto 63 30 min. antes de la inyección de oxaliplatino.

Durante el día de pruebas (es decir D8, D15), se administraron compuesto 63 y HPMC al 0,5% 30 min. antes de la prueba.

40 Se evaluó la alodinia al frío midiendo las respuestas a la estimulación térmica no nociceptiva (prueba de acetona) en el D8, D15 y D16.

45 Se evaluó la alodinia al frío usando la prueba de acetona. En esta prueba, se midió la latencia de retirada de la pata trasera tras la aplicación de una gota de acetona a la superficie plantar de ambas patas traseras (tiempo de reacción) y se puntuó la intensidad de la respuesta (puntuación de frío).

50 Se midió el tiempo de reacción hasta el efecto de enfriamiento de acetona en el plazo de 20 seg. (punto de corte) tras la aplicación de acetona. También se clasificaron las respuestas a acetona en la siguiente escala de 4 puntos: 0 (sin respuesta); 1 (retirada rápida, sacudida de la pata); 2 (retirada prolongada o sacudida marcada de la pata); 3 (sacudida repetida de la pata con lamido o mordido).

Para cada grupo experimental, los resultados se expresaron como:

- El tiempo de reacción definido como el tiempo expresado en seg. requerido para provocar reacción en la pata (media de 6 mediciones para cada rata juntas \pm EEM).
- La puntuación de frío acumulada definida como la suma de las 6 puntuaciones para cada rata juntas \pm EEM.

Siendo la puntuación mínima 0 (sin respuesta a ninguno de los 6 ensayos) y siendo la máxima puntuación posible 18 (sacudida repetida y lamido o mordido de patas en cada uno de los seis ensayos).

5 Se determinó la significación estadística entre los grupos tratados y el grupo tratado con vehículo mediante un ANOVA de rangos de mediciones repetidas bilateral seguido, cuando el valor F es significativo, por una comparación a posteriori apropiada (prueba de Bonferroni) usando el software SigmaStat. El nivel de significación fue de $p < 0,05$.

Se realizaron análisis estadísticos usando el software SigmaStat.

10 *Resultados sobre alodinia al frío inducida por oxaliplatino*

A) Prueba de acetona / tiempo de reacción

15 Tal como se muestra en las figuras 13 y 14, oxaliplatino indujo alodinia al frío tal como se demuestra por la reducción significativa en el tiempo de reacción de retirada de la pata tras la aplicación de acetona en el grupo tratado con HPMC al 0,5%/oxaliplatino durante el transcurso en el tiempo. Esta reducción fue progresiva y significativa desde el D8 (-19%, $p < 0,01$) hasta el D15 (-37%, $p < 0,001$) y el D16 (-36%, $p < 0,001$) en comparación con el grupo tratado con HPMC/agua destilada.

20 *A.1.) Tratamiento preventivo con compuesto 63*

El compuesto 63, administrado por vía intraperitoneal dos veces al día a 40 mg/kg desde el D-2 hasta el D15, indujo un efecto beneficioso durante el transcurso en el tiempo tal como se muestra en la figura 13. En el D8, este efecto fue menos marcado pero siguió estando presente estadísticamente en el D15 y en el D16, 24 horas tras completar el
25 tratamiento con compuesto 63.

A.2.) Tratamiento curativo con compuesto 63

30 Se administraron dosis a los animales por primera vez con compuesto 63 a 20 mg/kg, 40 mg/kg y 80 mg/kg por vía intraperitoneal en el D8, durante el primer día de prueba y después recibieron el tratamiento diariamente hasta el D15 (última administración). En esas condiciones experimentales (figura 14), se observó un efecto relacionado con la dosis. De hecho, la dosis inferior (es decir 20 mg/kg, por vía i.p.) indujo un efecto bajo a lo largo del estudio. Sin embargo, la dosis media (es decir 40 mg/kg, por vía i.p.) indujo un efecto intermedio a lo largo del estudio.

35 Con respecto a la dosis superior (es decir 80 mg/kg, por vía i.p.), se observó un aumento sumamente significativo en el tiempo de reacción de retirada de la pata en comparación con el grupo tratado con HPMC al 0,5% / oxaliplatino ($19,1 \pm 0,3$ seg. frente a $14,7 \pm 0,9$ seg., $p < 0,001$). El efecto beneficioso observado en el D8 siguió estando presente estadísticamente en el D15 ($17,5 \pm 0,5$ seg. frente a $11,5 \pm 1,6$ seg., $p < 0,01$) y en el D16 ($15,5 \pm 1,0$ seg. frente a $11,5 \pm 0,9$ seg., $p < 0,05$).

40

B) Prueba de acetona / puntuación de frío acumulada

En el D8, tal como se muestra en las figuras 15 y 16, oxaliplatino indujo un drástico aumento en la puntuación de frío acumulada, sumamente correlacionado con la reducción en el tiempo de reacción de retirada de la pata. Debido a la
45 continuación del tratamiento con oxaliplatino, la puntuación de frío acumulada alcanzó un efecto máximo en el D15 ($7,0 \pm 1,2$ frente a $1,4 \pm 0,4$, $p < 0,001$) y siguió siendo estadísticamente significativa en el D16 ($6,7 \pm 0,9$ frente a $1,3 \pm 0,4$, $p < 0,001$).

B.1.) Tratamiento preventivo con compuesto 63

50

Tal como se observa en el tiempo de reacción de retirada de la pata, el compuesto 63, inyectado por vía intraperitoneal dos veces al día desde el D-2 hasta el D15 a 40 mg/kg, indujo un efecto beneficioso con valores de puntuación de frío acumulada ($2,3 \pm 0,6$ en el D8; $3,0 \pm 0,6$ en el D15 y $3,5 \pm 0,7$ en el D16) más próximos a los valores observados entre el grupo tratado con HPMC/agua destilada que los obtenidos con el grupo tratado con
55 HPMC/oxaliplatino (figura 15).

B.2.) Tratamiento curativo con compuesto 63

El compuesto 63, administrado por vía intraperitoneal a 20 mg/kg, 40 mg/kg y 80 mg/kg desde el D8 hasta el D15, también indujo un efecto relacionado con la dosis en la puntuación de frío acumulada (figura 16).

5 En el D8, mientras que la dosis inferior de compuesto 63 (es decir 20 mg/kg, por vía i.p.) mostró un efecto bajo ($4,3 \pm 0,6$), la dosis superior (es decir 80 mg/kg, por vía i.p.) indujo una reducción sumamente significativa en la puntuación de frío acumulada ($1,0 \pm 0,4$ frente a $5,0 \pm 0,8$, $p < 0,001$ en comparación con el grupo tratado con HPMC al 0,5% / oxaliplatino). En el D15, el efecto anti-alodínico se mantiene en la dosis superior ($1,8 \pm 0,3$, $p < 0,001$) y sólo se redujo en el D16, 24 horas tras la última inyección de compuesto 63 ($3,1 \pm 0,6$, $p < 0,05$).

10 Con respecto a la dosis intermedia (es decir 40 mg/kg, por vía i.p.), indujo un efecto intermedio con valores de puntuación de frío acumulada limitados por los obtenidos con el grupo tratado con HPMC/agua destilada y los obtenidos con el grupo tratado con HPMC al 0,5% / oxaliplatino, tal como se observa en el tiempo de reacción de retirada de la pata (figura 16).

15 Ejemplo 4. Evaluación de los efectos anti-alodínicos preventivos y curativos del compuesto 63 en un modelo crónico de neuropatía inducida por cisplatino en ratas.

Procedimientos comunes

20 Se obtuvieron ratas Wistar macho (250-300 g) de Harlan-Iberica (Barcelona, España). A su llegada a nuestro laboratorio, los animales fueron alojados en jaulas transparentes estándar (40 cm × 28 cm × 25 cm) en condiciones de ambiente controladas (temperatura = 20°C; humedad = 60%) con un ciclo 12h luz/12h oscuridad (luces de 08:00-20:00 h). Se permitió a los animales el libre acceso a agua del grifo y dieta estándar para rata de laboratorio (Harlan-Iberica, Barcelona, España).

25 Antes del experimento, las ratas fueron habituadas al aislamiento. Las ratas recibieron por vía intraperitoneal, un día por semana durante 5 semanas, cisplatino (1 mg/kg) + vehículo (grupo de control para el tratamiento agudo) o cisplatino (1 mg/kg) + compuesto 63 (25 mg/kg). La última semana (día 36) el grupo control recibió una administración aguda de 64 mg/kg del compuesto 63.

30 La alodinia mecánica se evaluó antes de la administración de cisplatino (basal) y al final de cada semana de experimentación (s1, s2, s3, s4). Para la evaluación aguda del compuesto 63 (s5), la alodinia mecánica se evaluó 50 minutos después de la administración de fármacos. En esos días, las ratas fueron colocadas individualmente sobre una malla de hierro elevada en una jaula de plástico transparente y se les permitió adaptarse al entorno de prueba durante al menos 10 min. La habituación a este ambiente se realizó también en los dos días antes de la evaluación. Se aplicaron pelos de von Frey calibrados (0,9, 1,4, 2,1, 2,5, 3, 4, 5,5, 7,5, 8, 10,5, 13, 14, 15, 17, 25, 27, 32 y 40 g) a la cara plantar de cada pata trasera desde debajo del piso de malla. Cada estímulo se aplicó durante aproximadamente 1 s con un intervalo de aproximadamente 3 s entre los estímulos. Sólo se registraron las respuestas de retirada del estímulo sólidas e inmediatas. Se consideró un resultado positivo cuando fueron obtenidas 3 o más respuestas de retirada de 5 ensayos consecutivos con cada monofilamento. La alodinia mecánica se definió como una disminución significativa en el umbral de pelo von Frey evocada por estímulos mecánicos.

Resultados sobre alodinia mecánica inducida por cisplatino

45 *Tratamiento agudo de compuesto 63*

50 Como era de esperar, el cisplatino, administrado una vez a la semana indujo una reducción progresiva significativa en la respuesta a la presión de von Frey en el grupo de control, que fue clara en las semanas 3 y 4. La administración aguda de 64 mg/kg del compuesto 63 en la semana 5 revirtió el efecto inducido por el cisplatino a niveles basales (fig. 17).

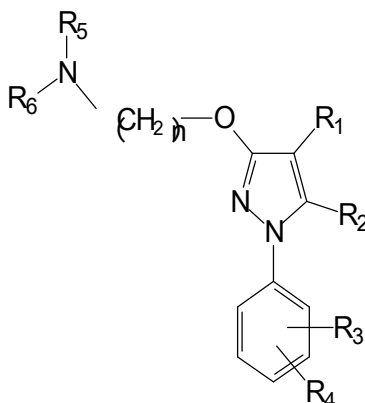
Tratamiento preventivo con el compuesto 63

55 El cisplatino, administrado una vez a la semana durante 5 semanas, indujo una reducción en la respuesta a la presión von Frey. Después de la última administración de cisplatino, en la semana 5, este parámetro recuperó los niveles basales en la semana 8. De manera interesante, la administración de 25 mg/kg del compuesto 63 dos veces al día, un día por semana, los mismos días que el cisplatino se administra, impidió el desarrollo de alodinia mecánica

por el cisplatino. Los resultados del presente estudio muestran que el compuesto 63 impide el desarrollo de alodinia mecánica inducida por cisplatino, en un modelo de neuropatía periférica en rata (fig. 18).

REIVINDICACIONES

1. Combinación de al menos un ligando sigma y al menos un fármaco quimioterápico para su administración simultánea, separada o secuencial, en la que el ligando sigma tiene la fórmula general (I):



5

(I)

en la que

- R_1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ y halógeno;
- R_2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ y halógeno;
- R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ y halógeno, o juntos forman un sistema de anillos condensados opcionalmente sustituido;
- R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ y halógeno, o juntos forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido;
- n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8;
- t es 1, 2 ó 3;
- R_8 y R_9 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido y halógeno;
- o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- el fármaco quimioterápico se selecciona del grupo formado por taxanos, alcaloides de la vinca, fármacos derivados de platino y talidomida.

40

2. Combinación según la reivindicación 1, en la que R_1 se selecciona de H, $-\text{COR}_8$ y alquilo sustituido o no sustituido.
3. Combinación según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que R_2 es H o alquilo.

4. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que R₃ y R₄ juntos forman un sistema de anillos de naftilo condensados.
5. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que R₅ y R₆ juntos forman un grupo morfolin-4-ilo.
- 5 6. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ligando sigma de fórmula (I) es 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ligando sigma de fórmula (I) es clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina.
- 10 8. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el fármaco quimioterápico se selecciona del grupo formado por paclitaxel, oxaliplatino, cisplatino, vincristina, y talidomida.
9. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la combinación comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina y un fármaco quimioterápico seleccionado de paclitaxel, oxaliplatino o cisplatino.
- 15 10. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en la fabricación de un medicamento.
11. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en la prevención o el tratamiento de dolor inducido por quimioterapia.
12. Combinación según la reivindicación 11, en la que el dolor se selecciona de dolor neuropático periférico, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, neuralgia, neuritis y neuropatía.
- 20 13. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de dolor inducido por quimioterapia, en el que el fármaco quimioterápico se selecciona del grupo formado por taxanos, alcaloides de la vinca, fármacos derivados de platino y talidomida.
- 25 14. Compuesto según la reivindicación 13, o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención de dolor inducido por quimioterapia, en el que el fármaco quimioterápico se selecciona del grupo formado por taxanos, alcaloides de la vinca, fármacos derivados de platino y talidomida.
- 30 15. Compuesto según las reivindicaciones 13 ó 14, en el que el dolor se selecciona de dolor neuropático periférico, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, neuralgia, neuritis y neuropatía.

FIGURA 1

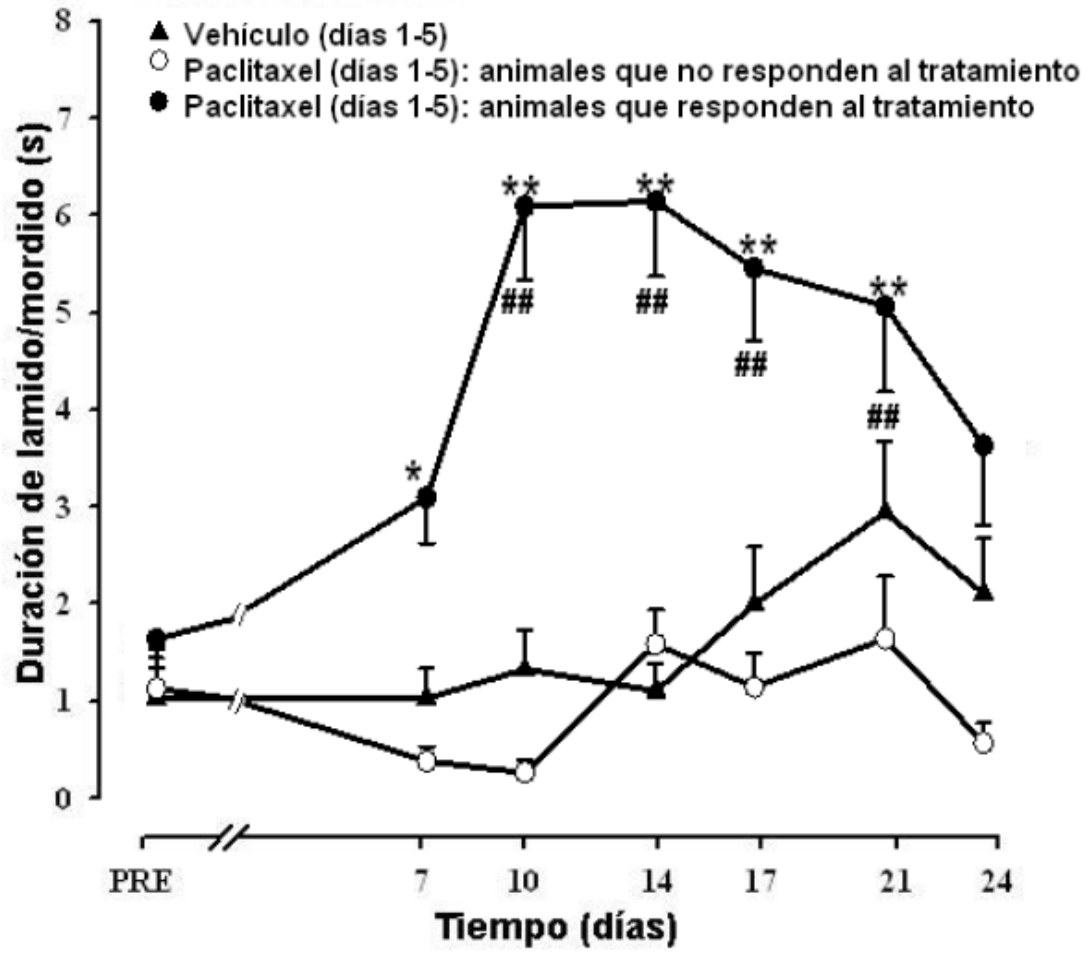


FIGURA 2

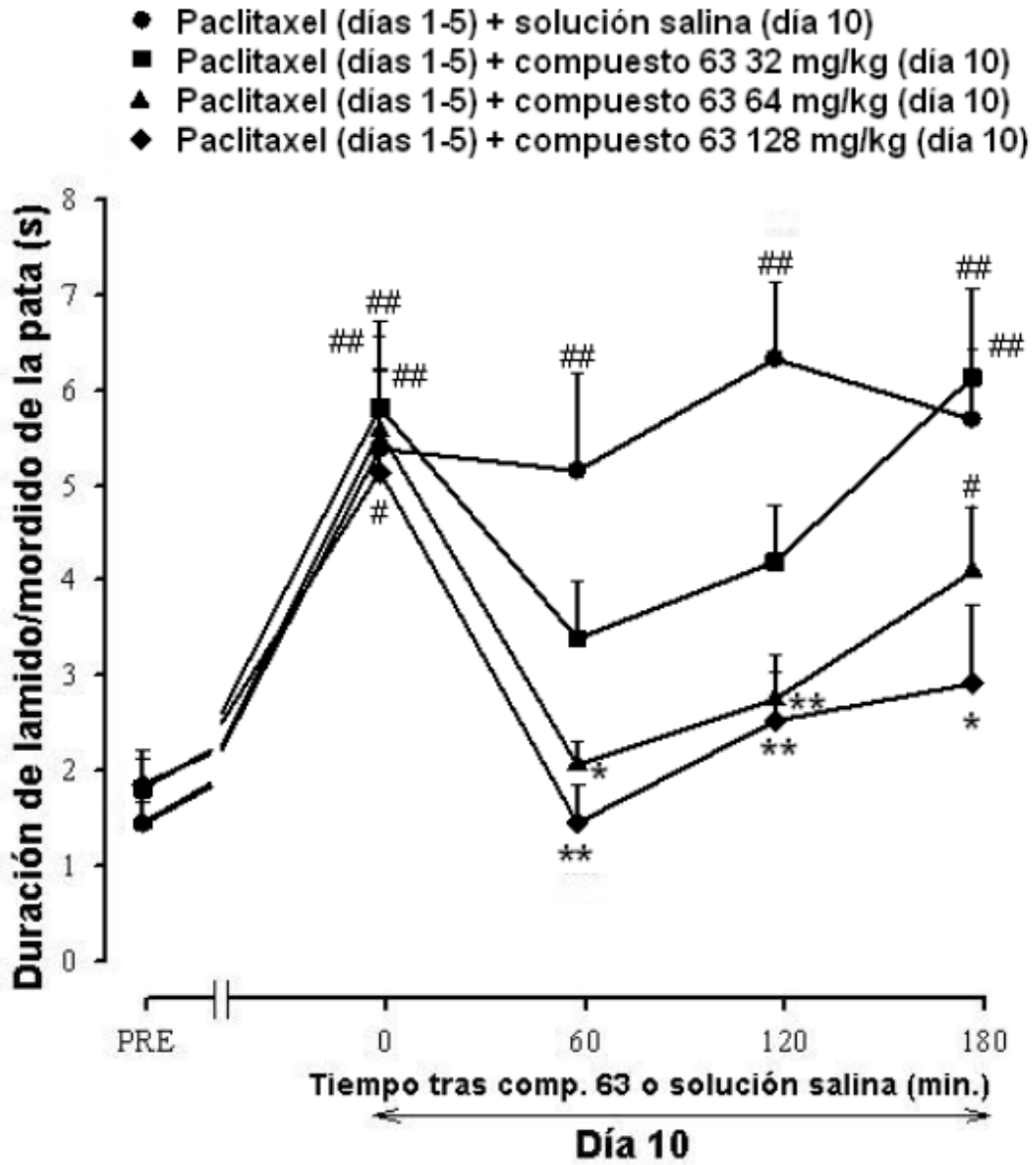


FIGURA 3

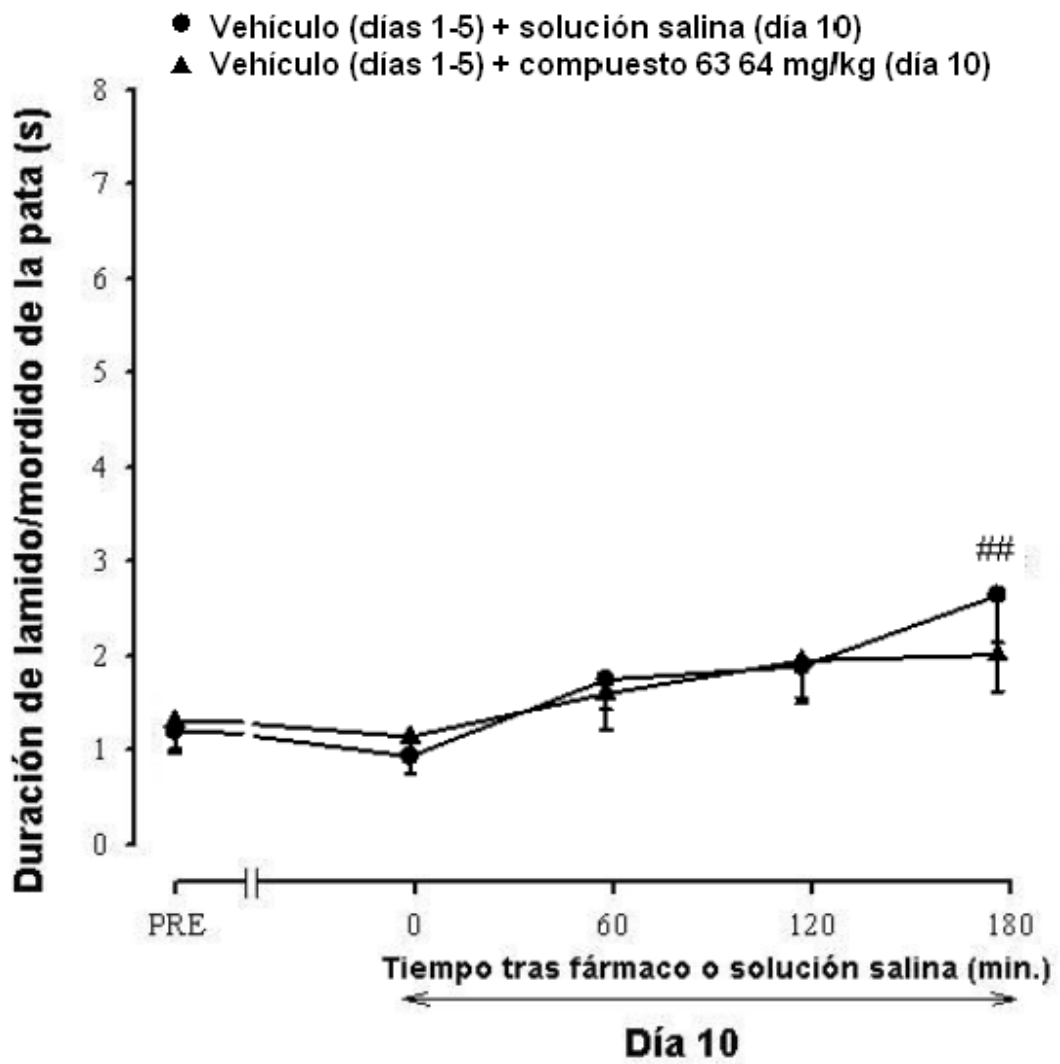


FIGURA 4

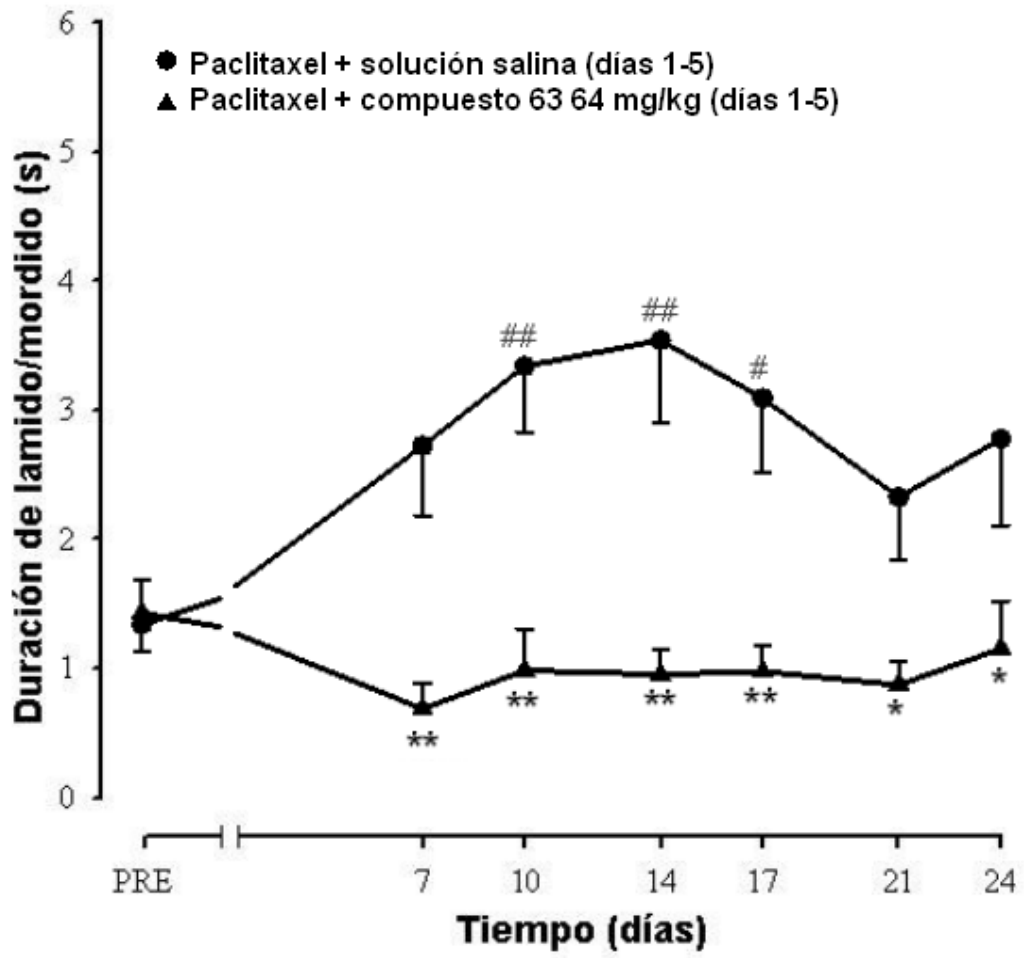


FIGURA 5

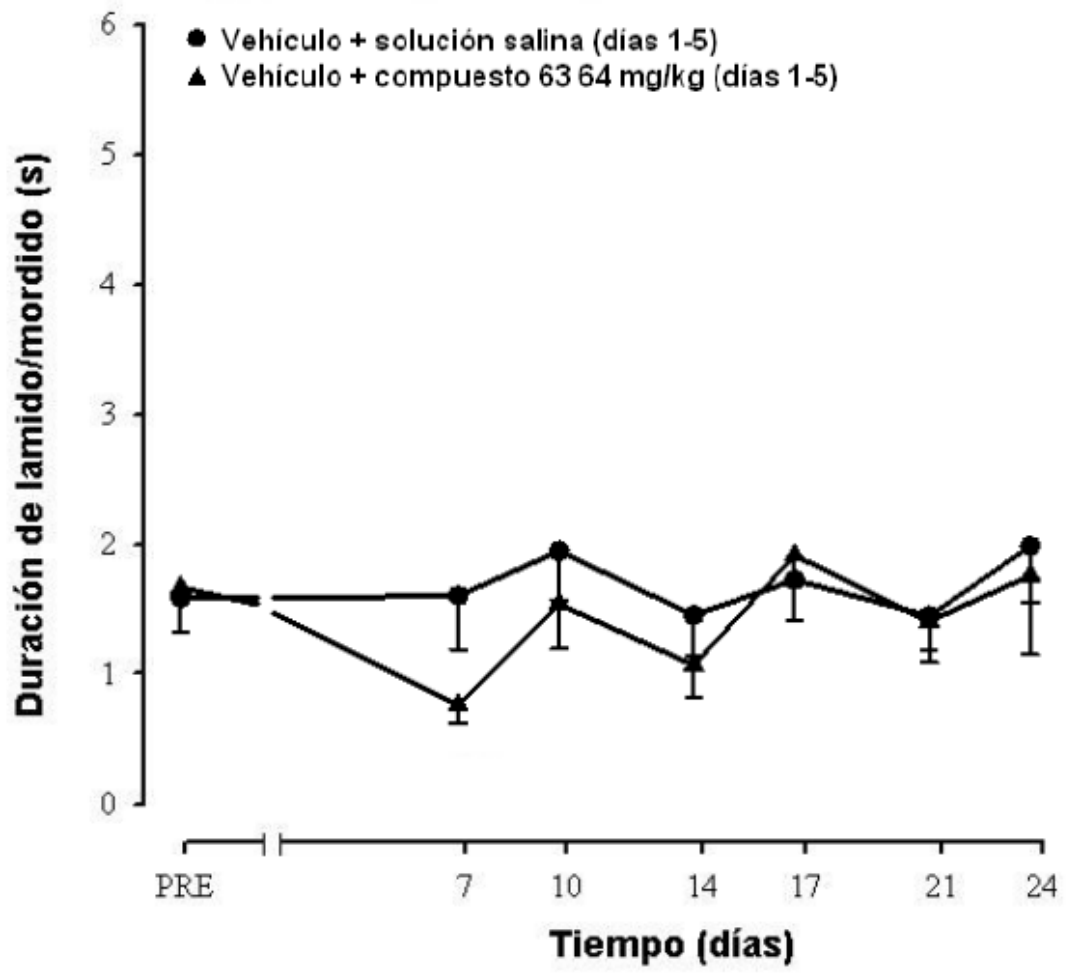


FIGURA 6

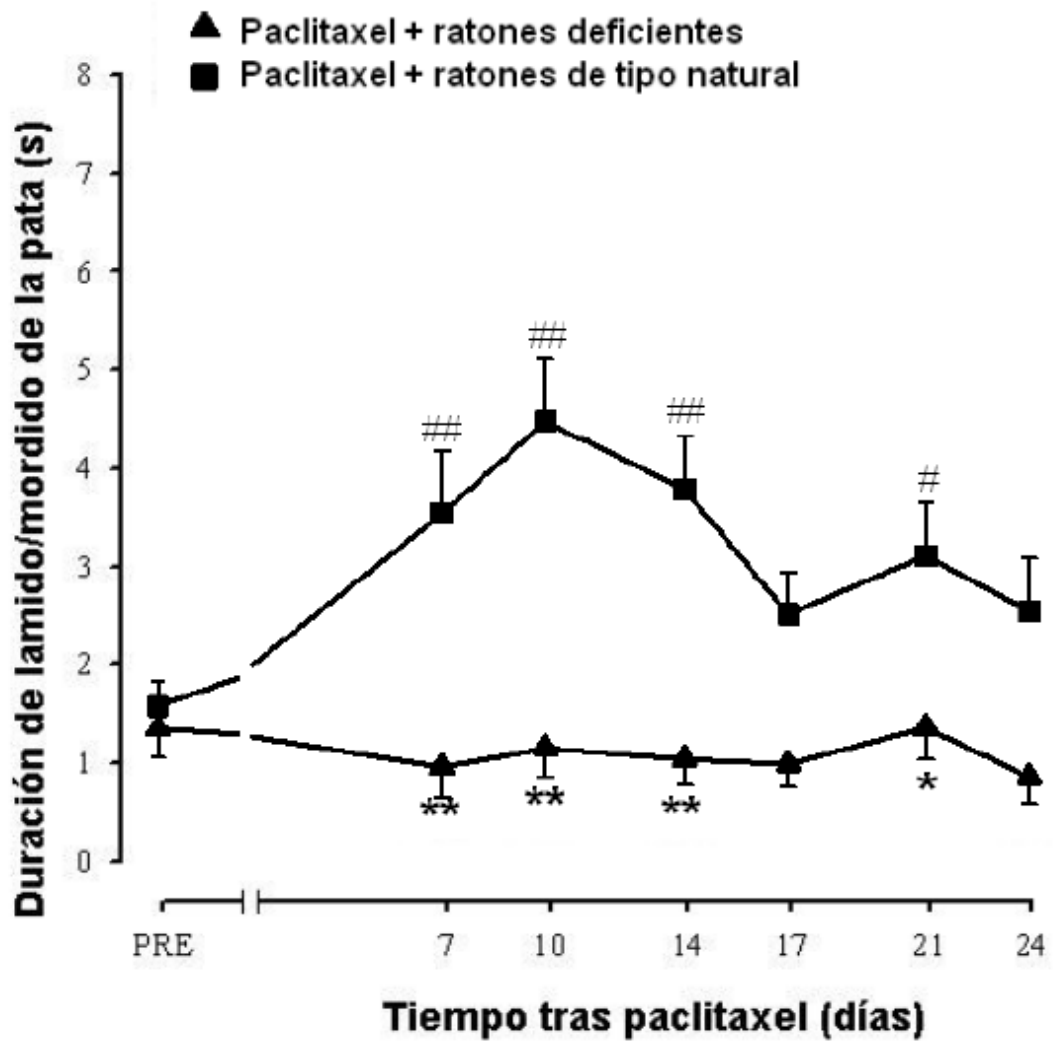


FIGURA 7

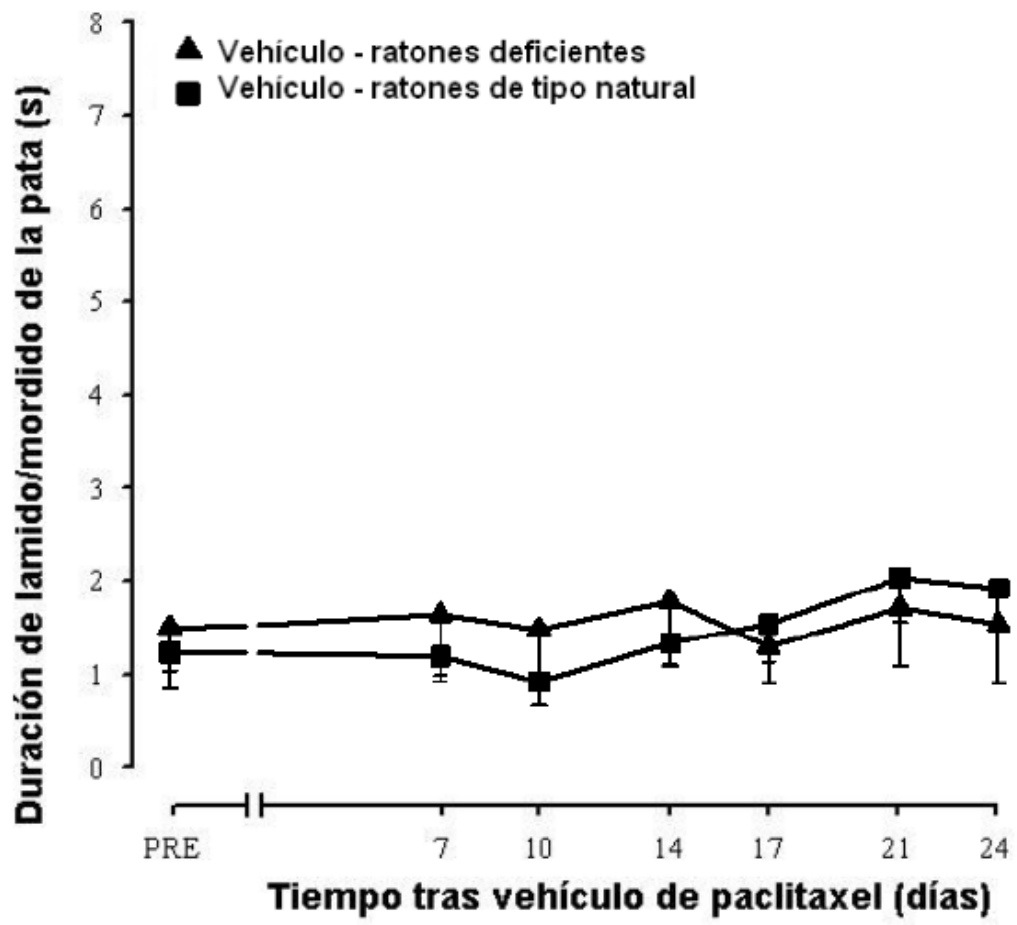


FIGURA 8

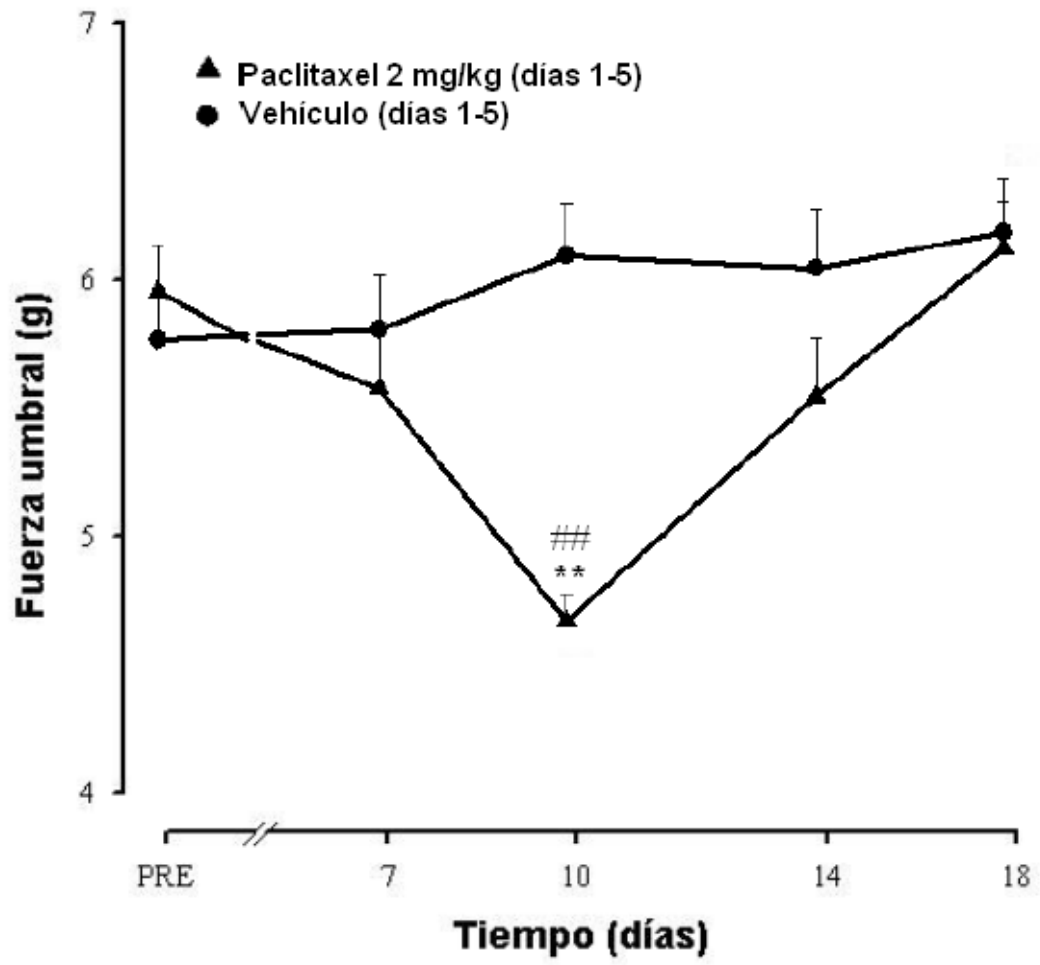


FIGURA 9

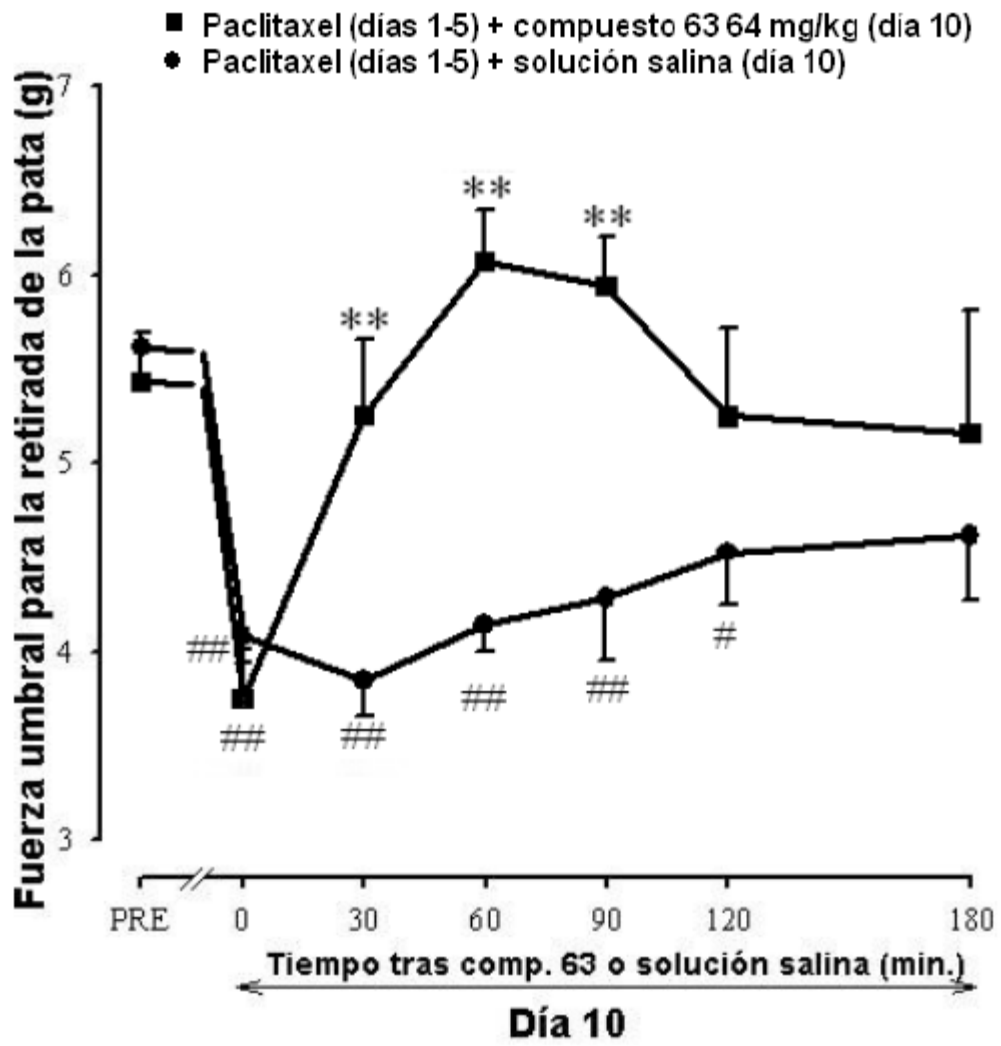


FIGURA 10

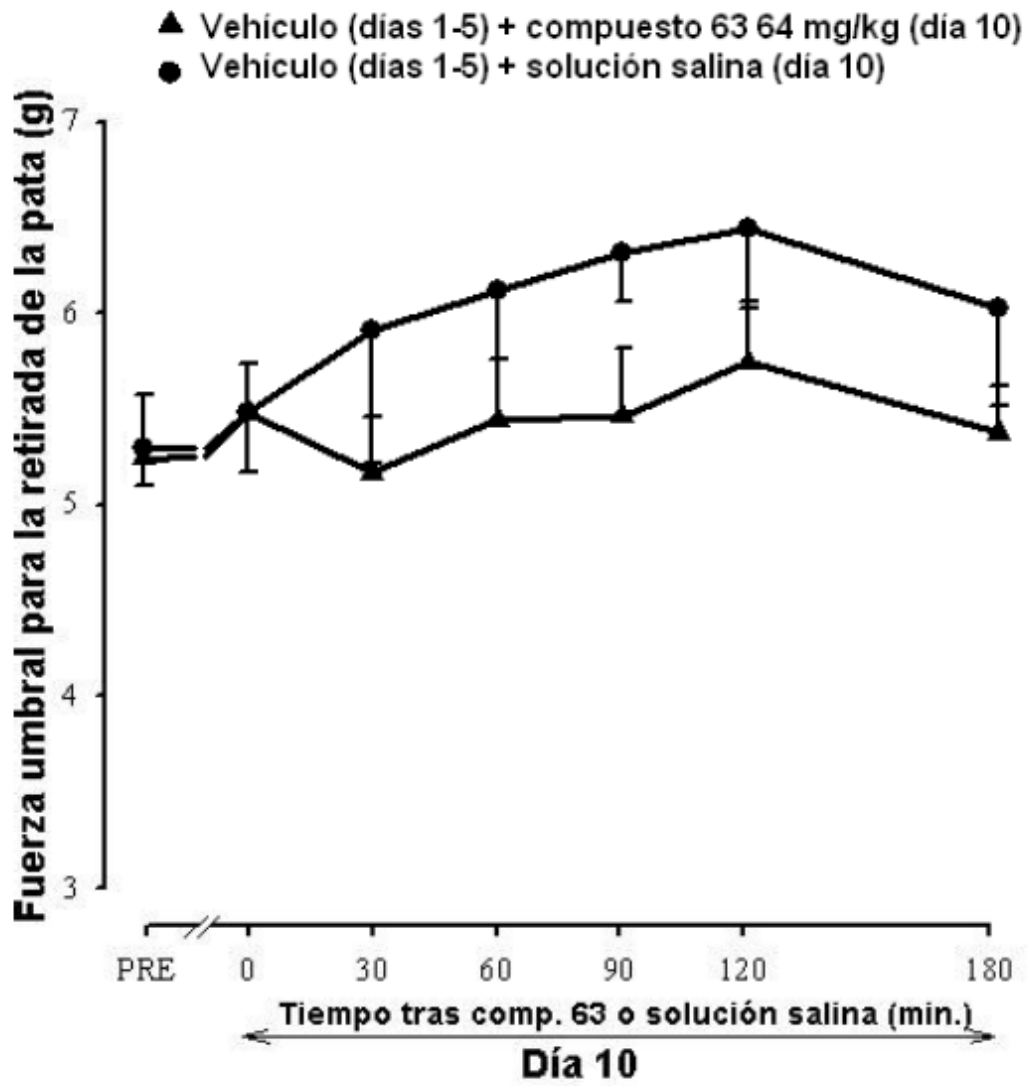


FIGURA 11

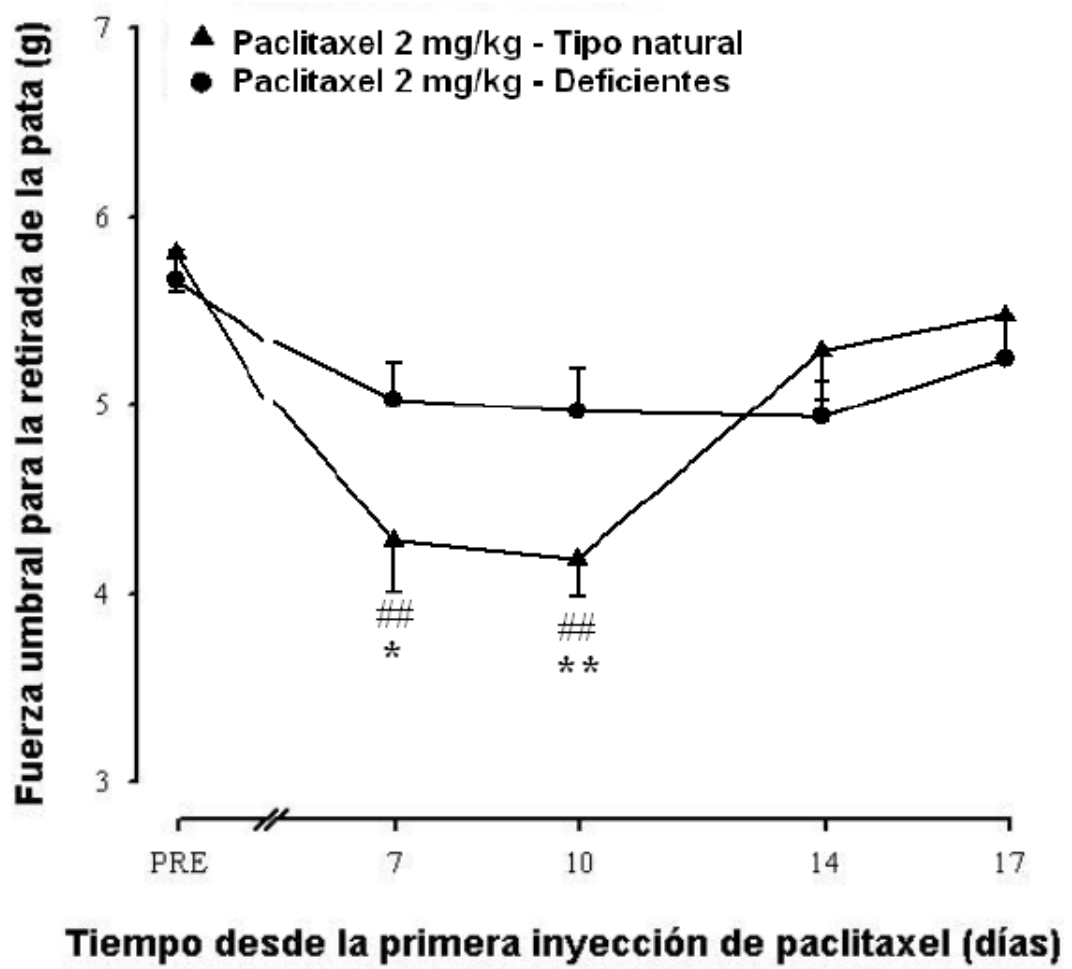


FIGURA 12

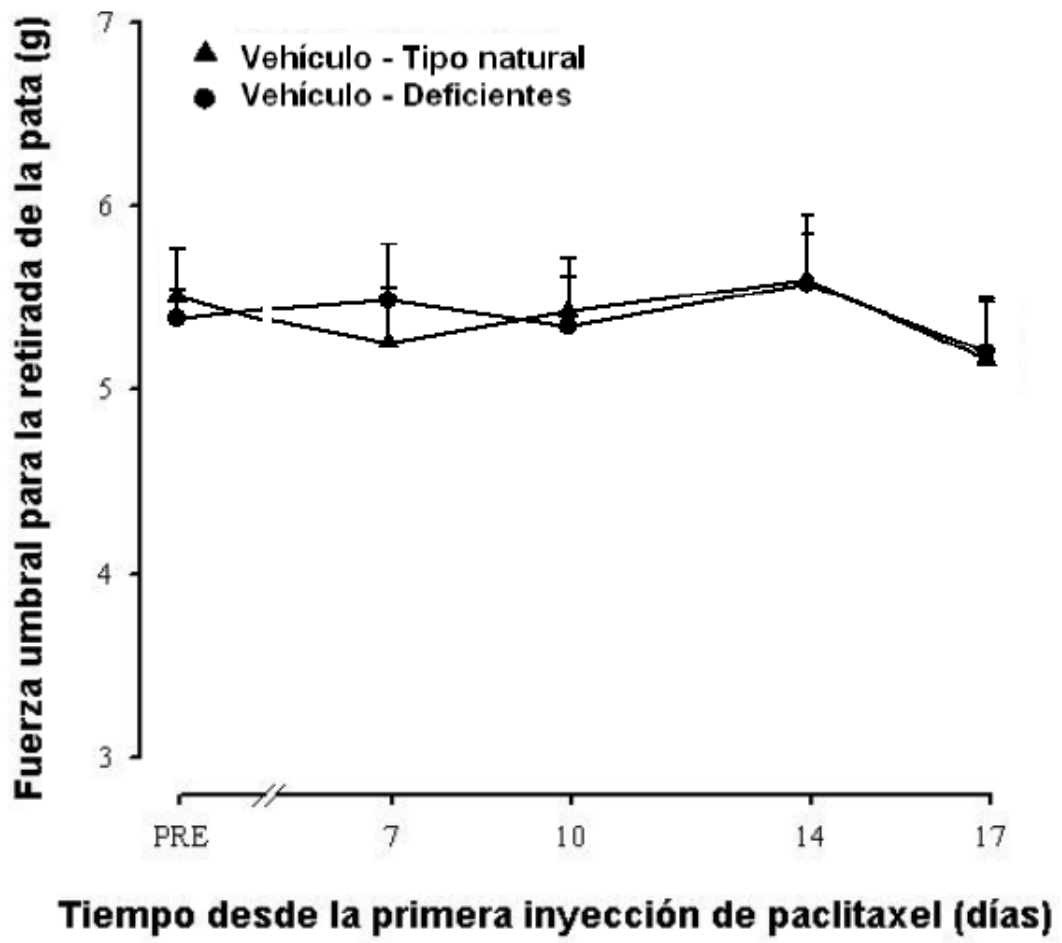


FIGURA 13

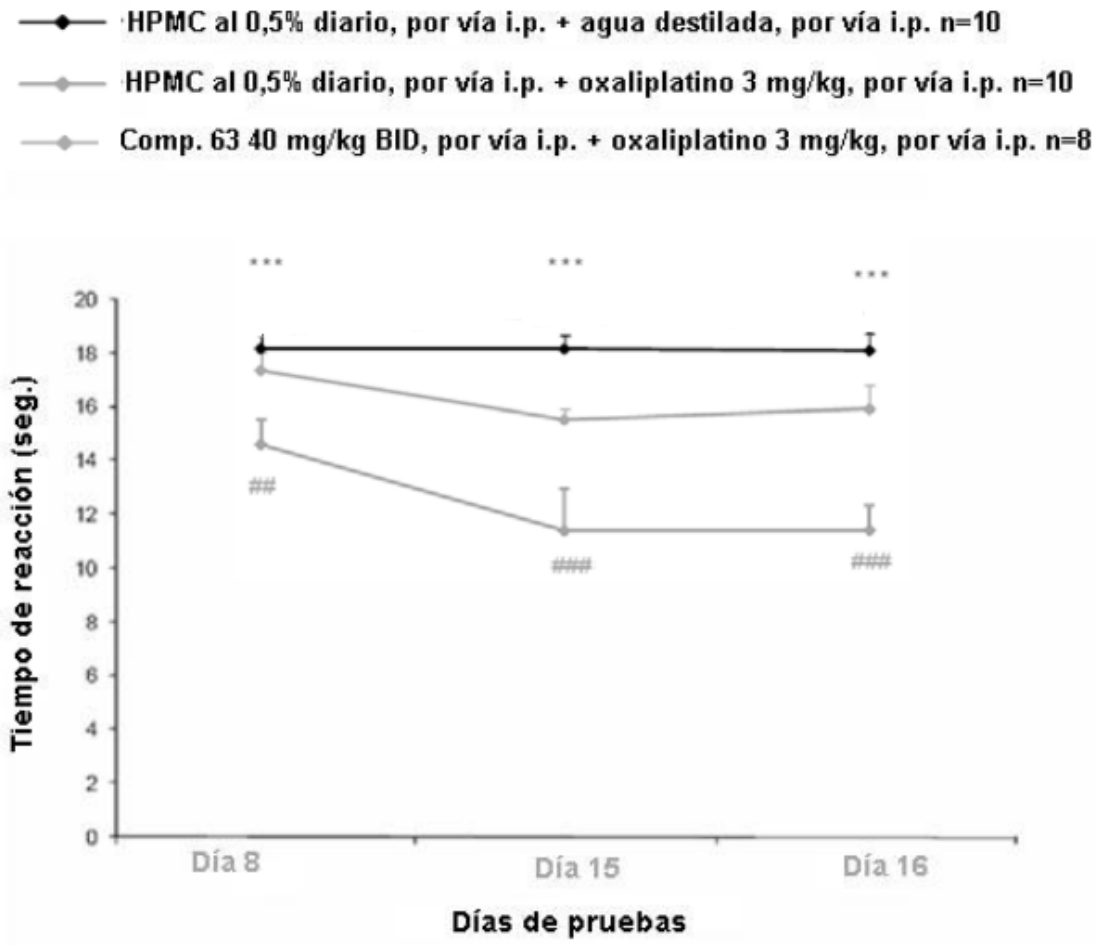


FIGURA 14

- HPMC al 0,5% diario, por vía i.p. + agua destilada, por vía i.p. n=10
- HPMC al 0,5% diario, por vía i.p. + oxaliplatino 3 mg/kg, por vía i.p. n=10
- Comp. 63 20 mg/kg diario, por vía i.p. + oxaliplatino 3 mg/kg, por vía i.p. n=10
- Comp. 63 40 mg/kg diario, por vía i.p. + oxaliplatino 3 mg/kg, por vía i.p. n=10
- Comp. 63 80 mg/kg diario, por vía i.p. + oxaliplatino 3 mg/kg, por vía i.p. n=10

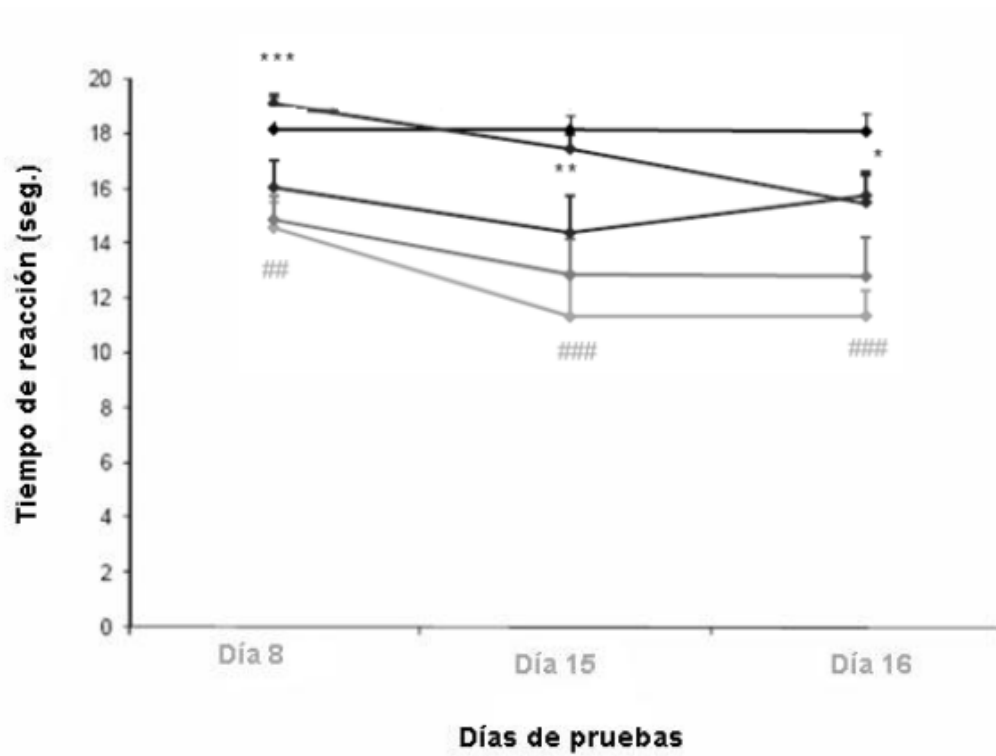


FIGURA 15

- HPMC al 0,5% diario, por vía i.p. + agua destilada, por vía i.p. n=10
- HPMC al 0,5% diario, por vía i.p. + oxaliplatino 3 mg/kg, por vía i.p. n=10
- Comp. 63 40 mg/kg BID, por vía i.p. + oxaliplatino 3 mg/kg, por vía i.p. n=8

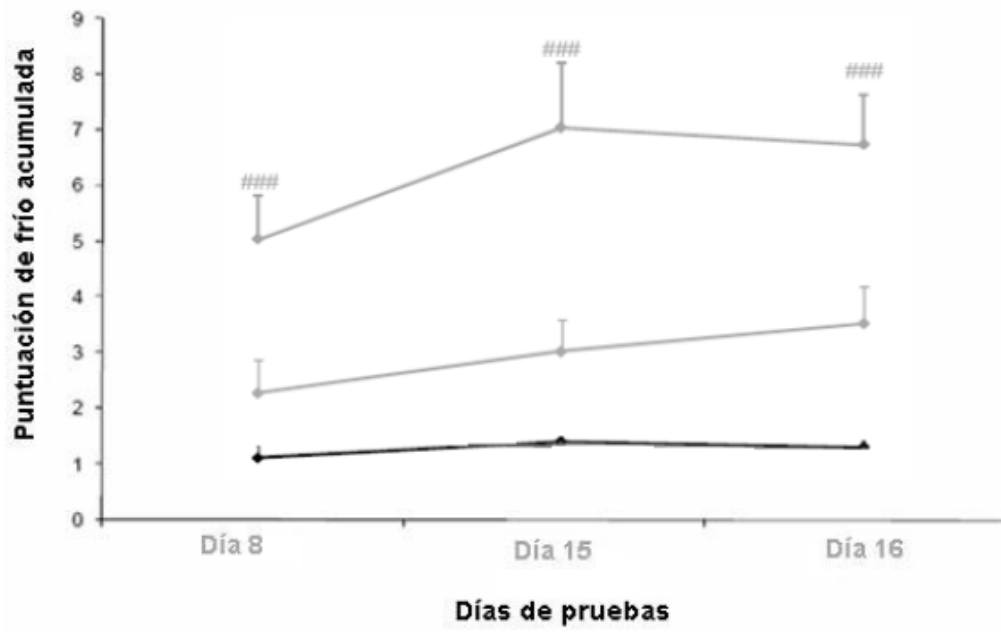


FIGURA 16

- HPMC al 0,5% diario, por vía i.p. + agua destilada, por vía i.p. n=10
- HPMC al 0,5% diario, por vía i.p. + oxaliplatino 3 mg/kg, por vía i.p. n=10
- Comp. 63 20 mg/kg diario, por vía i.p. + oxaliplatino 3 mg/kg, por vía i.p. n=10
- Comp. 63 40 mg/kg diario, por vía i.p. + oxaliplatino 3 mg/kg, por vía i.p. n=10
- Comp. 63 80 mg/kg diario, por vía i.p. + oxaliplatino 3 mg/kg, por vía i.p. n=10

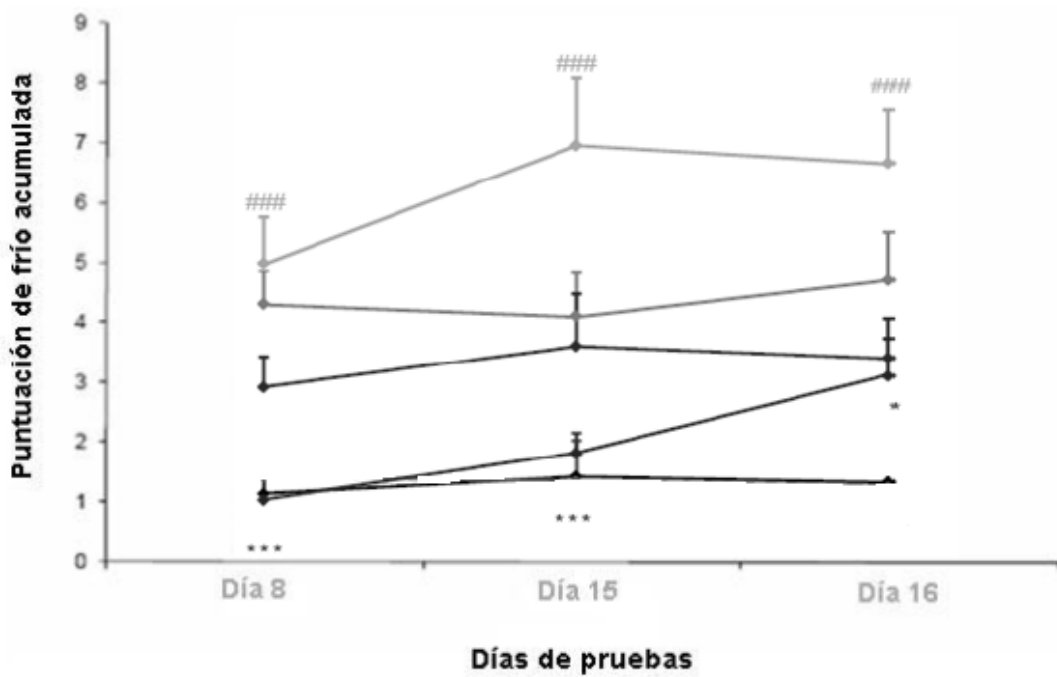


FIGURA 17

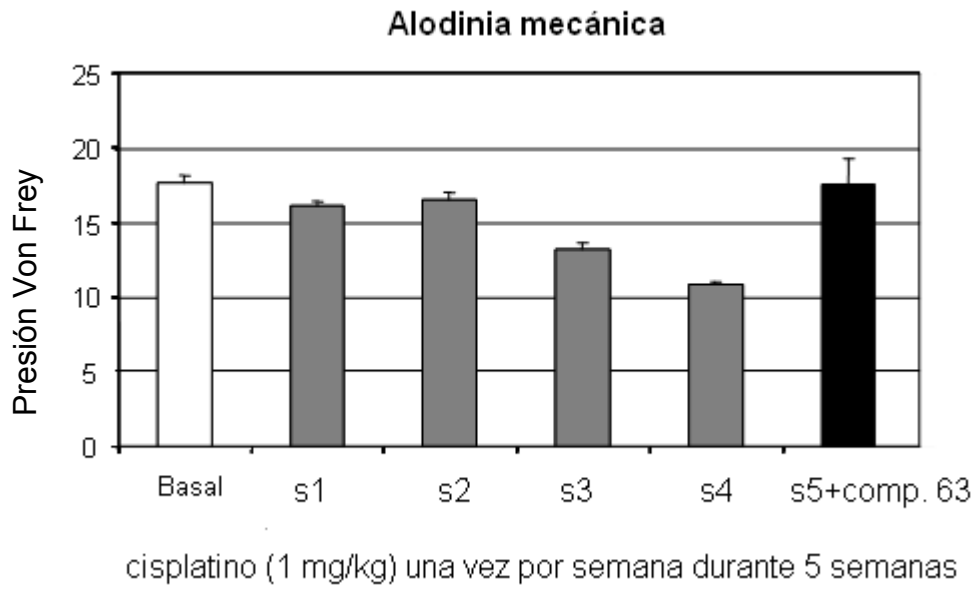


FIGURA 18

