

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 715**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/475 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

C07D 231/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2011 E 11722042 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2571501**

54 Título: **Ligandos sigma para la prevención y/o el tratamiento del vómito inducido por la quimioterapia o la radioterapia**

30 Prioridad:

21.05.2010 EP 10382136

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

09.06.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VELA HERNÁNDEZ, JOSÉ MIGUEL;
CODONY-SOLER, XAVIER y
ZAMANILLO- CASTANEDO, DANIEL**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 573 715 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 y/o el tratamiento del vómito inducido por la quimioterapia o la radioterapia

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al uso de ligandos de receptores sigma en la prevención y/o el tratamiento del vómito que resulta de la quimioterapia o la radioterapia. La presente invención también se refiere a una combinación de un ligando de receptores sigma y un agente quimioterapéutico, para su uso en la prevención y/o el tratamiento del cáncer mientras que se previene o reduce el vómito que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia o la radioterapia.

Antecedentes

10 El cáncer y sus terapias asociadas son algunos de los mayores problemas de salud en el mundo. Las dos formas principales de tratamiento para el cáncer son la quimioterapia y la radioterapia.

15 La quimioterapia, en combinación con o como alternativa a la cirugía, es el procedimiento de elección en la mayoría de los casos para controlar o ayudar a los pacientes afectados por carcinomas. La quimioterapia se define como el uso de sustancias químicas para tratar la enfermedad y en el sentido de esta invención, se refiere principalmente al uso de fármacos citotóxicos o citostáticos, denominados fármacos quimioterapéuticos, para tratar el cáncer. En general es un tratamiento sistémico. La quimioterapia en el tratamiento del cáncer consiste en una combinación personalizada de potentes fármacos quimioterapéuticos, diseñados para retardar el rápido crecimiento de tumores cancerosos, encoger los tumores, destruir las células cancerosas y prevenir la diseminación del cáncer. Los agentes quimioterapéuticos previenen que las células se repliquen de la manera descontrolada típica en la que se dividen las células cancerosas.

20 Por otra parte, la radioterapia (o terapia con radiación), implica el uso dirigido de radiación ionizante en el tratamiento del cáncer. La radioterapia también se usa comúnmente en combinación con otros procedimientos tales como la quimioterapia.

25 La terapia anticancerígena, tal como el uso de radiación o la administración de agentes quimioterapéuticos, se asocia con acontecimientos adversos que incluyen toxicidades asociadas a la radioterapia y la quimioterapia. Tales toxicidades y/o efectos secundarios pueden contrarrestar o limitar considerablemente los beneficios potenciales para el paciente que se somete a un tratamiento, por ejemplo, dando como resultado retrasos en el tratamiento, interrupciones del tratamiento, modificaciones de las dosis, modificaciones de los programas de dosificación, o incluso el cese completo del tratamiento. Así, además de sus efectos farmacológicos adversos, el desarrollo de dichas toxicidades puede limitar o reducir la eficacia del tratamiento primario del cáncer del paciente o excluirlo por completo. El cese, la interrupción o los retrasos en el tratamiento del paciente, o la reducción de la dosificación de la terapia quimioterapéutica o las fracciones de radioterapia, por ejemplo, pueden ser perjudiciales para las probabilidades de supervivencia a largo plazo de un sujeto o el control del cáncer, dado que tales alteraciones en el tratamiento pueden permitir la progresión del cáncer en el sujeto.

35 El vómito es un efecto secundario bien conocido y frecuente de los agentes quimioterapéuticos contra el cáncer, tales como el cisplatino, así como de la radioterapia. Provoca problemas graves y en algunos pacientes el vómito es tan intenso que el tratamiento debe suspenderse. Por tanto a menudo se administran agentes antieméticos con el fin de aliviar este efecto secundario del agente quimioterapéutico contra el cáncer o de la radiación. Se ha informado de diferentes ligandos sigma en la prevención o el tratamiento del vómito inducido por la quimioterapia o la radioterapia, tales como haloperidol y droperidol (K.W. Crawford et al., *Cancer Research*, 2002, 62, 313-322; N.J. Owens et al., *Clinical Pharmacy*, 1984, 3, 167-170; documento EP 0 441 333), buspirona (documento WO 2008/149062), trifluoperidol (documento EP 0 441 333), fenfluramida (J.M. Barnes et al., *Neuropharmacology*, 1988, 27, 783-790), cisaprida (J.R. Hecht et al., *Cancer*, 1997, 79, 1698-1702), ciproheptadina (P. Koralewski et al., *Nowotwory*, 2000, 50, 499-503) y nefazodona (H.R. Khouzam, *Psychosomatic Medicine*, 1998, 60, 89-91). Los agentes antieméticos empleados son habitualmente derivados de benzamida, tales como metoclopramida, que tienen actividad antagonista de la dopamina. En vista de su actividad antagonista de la dopamina los derivados de benzamida tales como la metoclopramida presentan ellos mismos efectos secundarios graves y no deseados, tales como efectos extrapiramidales, es decir, discinesia tardía, distonía aguda, acatisia y temblor. Otros agentes antieméticos incluyen antagonistas de 5-HT₃, por ejemplo, ondansetrón; corticosteroides, por ejemplo, dexametasona y antagonistas de NK1, por ejemplo, aprepitant. Estos tratamientos no tratan de manera adecuada las necesidades del paciente. Efectos secundarios graves que pueden producirse debido al uso de antieméticos incluyen fiebre, pérdida de audición, náuseas extremas, estreñimiento, zumbidos en los oídos, intenso dolor de estómago, vómitos intensos, pirosis y un aumento de peso fuera de lo normal.

45 También puede producirse una reacción alérgica marcada por la hinchazón de la cara o la garganta como resultado del uso de antieméticos. Otros efectos secundarios menos graves que pueden producirse como resultado del uso de antieméticos incluyen oscurecimiento de las heces o la lengua, somnolencia, sequedad de boca, náuseas leves, dolor de estómago y cefalea.

55 Se han publicado varios informes sobre los inconvenientes de los fármacos antieméticos. Aunque no existe un consenso sobre la gravedad de dichos inconvenientes tales como los efectos secundarios, comúnmente se acuerda que deben paliarse. En este sentido, J. Raynov [*Archive of Oncology* 2001; 9(3):151-3] estudia los efectos secundarios y las reacciones provocadas por los antieméticos en pacientes con tratamiento de quimioterapia y concluye que los efectos secundarios más comunes (reacciones extrapiramidales, cefalea, estreñimiento...) son habitualmente leves y se

controlan mediante tratamiento sintomático, pero tienen que ser identificados por el personal médico y los pacientes.

También se han evaluado la eficacia y los efectos adversos de los antieméticos conocidos (droperidol, ondansetrón, hioscina TTS, tropisetron, metoclopramida, propofol, prometazina) durante la terapia de analgesia controlada por el paciente, un tratamiento altamente emetogénico, [Martin R. Tramèr et al. (*Anaesth Analg* 1999, 88: 1354-61)]. Aunque los resultados deben confirmarse y completarse, los autores afirman respecto al droperidol que el riesgo de efectos adversos depende de la dosis. Asimismo, los antagonistas de los receptores de 5-HT₃ (ondansetrón, tropisetron) no mostraron evidencia de ningún efecto contra las náuseas.

En otro frente, se conoce en la técnica que se desarrollan dolor neuropático, alodinia, hiperalgesia y especialmente neuropatía periférica, en un número considerable de casos como resultado de la quimioterapia. Estos son síntomas muy específicos que surgen de la neurotoxicidad del fármaco quimioterapéutico. El tratamiento de estos síntomas es crucial para preservar la calidad de vida de los pacientes afectados (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 tiene que encontrarse un tratamiento eficaz para la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia (Wolf et al., *Eur. J. Cancer*, 2008, 44(11), 1507-15). El documento WO 2009/103487 y la solicitud en tramitación EP09382144.5 se refieren al uso de ligandos de receptores sigma en la prevención o el tratamiento del dolor que resulta de la quimioterapia.

X. Guitart et al. (*Psychopharmacology*, 2004, 174, 301-319) sugieren el uso de ligandos sigma en el tratamiento de varias enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central, movimientos gastrointestinales y dolor y T.J. Hudzik et al. (*European Journal of Pharmacology*, 1993, 236, 279-287) estudian respuestas eméticas de diferentes ligandos sigma, mostrando su efecto emético diferente. Sin embargo, estos documentos no mencionan el uso de ligandos sigma en el tratamiento o la prevención del vómito inducido por la quimioterapia o la radioterapia.

Los documentos WO 2006/021462 y WO 2007/046550 divulgan que los derivados de pirazol según la fórmula (I) de la presente invención son ligandos sigma y su uso en terapia, pero ninguna de estas solicitudes de patente menciona su uso en el tratamiento o la prevención del vómito inducido por la quimioterapia o la radioterapia.

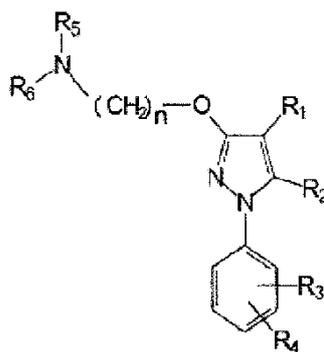
También se han divulgado compuestos de fórmula (I) como que están asociados a actividades biológicas distintas de la modulación de receptores sigma (documentos WO 2007/098939; US 2003/0144309; y Selwood et al., *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 78-93).

En vista de lo anterior, es altamente deseable un tratamiento eficaz para el vómito que minimice o elimine uno o más de estos efectos secundarios de las terapias para el cáncer actualmente disponibles. Por tanto, existe una necesidad urgente de proporcionar una nueva forma de tratamiento y/o prevención para el vómito asociada a la quimioterapia o la radioterapia. Preferiblemente, la terapia también debe ser útil para tratar y/o prevenir otras afecciones desarrolladas como resultado de la quimioterapia o la radioterapia, tales como dolor inducido por la quimioterapia o la radioterapia.

Breve descripción de la invención

Los autores de la presente invención han descubierto y demostrado sorprendentemente por primera vez que la administración de ligandos de receptores sigma es altamente eficaz para prevenir o tratar el vómito que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia o la radioterapia. Incluso más sorprendentemente, la presente invención demuestra que la co-administración de estos ligandos sigma y un fármaco quimioterapéutico previene el vómito frecuentemente asociado con la quimioterapia o la radioterapia. Este beneficio de la invención es más evidente cuando el ligando sigma es específicamente un antagonista de receptores sigma en forma de un antagonista (neutro), un agonista inverso o un antagonista parcial. Una ventaja adicional y relativa al documento WO 2009/103487 y a la solicitud en tramitación EP 09382144.5 es el uso de los ligandos sigma, al mismo tiempo, en la prevención y/o el tratamiento de dolor inducido por la quimioterapia o la radioterapia. Por consiguiente, los ligandos sigma son útiles frente a los dos principales problemas que se relacionan con la quimioterapia y radioterapia: el dolor y el vómito inducidos.

Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a un ligando sigma para su uso en la prevención y/o el tratamiento del vómito inducido por la quimioterapia o la radioterapia, en el que dicho ligando sigma tiene la fórmula general (I):



(I)

en la que

R₁ está seleccionado del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo no aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno;

R₂ está seleccionado del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno;

R₃ y **R₄** están seleccionados independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno, o juntos forman un sistema de anillos condensado opcionalmente sustituido;

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

n está seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8;

t es 1, 2 o 3;

R₈ y **R₉** están seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, ariloxi sustituido o sin sustituir y halógeno;

o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un ligando de receptores sigma según se define anteriormente para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento del vómito inducido por la quimioterapia o la radioterapia.

Otro aspecto de la invención se refiere a una combinación de al menos un ligando sigma según se define anteriormente y al menos un fármaco quimioterapéutico para su uso en el tratamiento del cáncer y la prevención y/o el tratamiento simultáneos del vómito inducido por la quimioterapia o la radioterapia.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de una combinación según se define anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer y la prevención y/o el tratamiento simultáneos del vómito inducido por la quimioterapia o la radioterapia.

Otro aspecto de la invención no reivindicado es un procedimiento de tratamiento de un paciente, en particular un ser humano, que sufre vómito inducido por la quimioterapia o la radioterapia, o que es probable que sufra vómito como

resultado de un tratamiento quimioterapéutico o radioterapéutico, que comprende administrar al paciente en necesidad de un tratamiento o una profilaxis de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando sigma según se define anteriormente.

- 5 En una realización particular, los ligandos sigma son útiles al mismo tiempo frente a los dos principales problemas relacionados con la quimioterapia o la radioterapia: el dolor y el vómito inducidos. Por consiguiente, puede estar indicada una combinación que comprende al menos un ligando sigma y al menos un fármaco quimioterapéutico para el tratamiento del cáncer y la prevención y/o el tratamiento simultáneos del vómito y el dolor inducidos por la quimioterapia o la radioterapia.

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

10 Breve descripción de las figuras

Figura 1: número medio de acontecimientos eméticos por periodo de 1 hora tras la administración de cisplatino (media + EEM, n =4); vehículo frente al compuesto 63 (80 mg/kg, 9 tratamientos)

En las figuras se usan las siguientes abreviaturas:

(A + E): arcadas y expulsiones

- 15 Media: media aritmética

EEM: error estándar de la media

n = 4: número de animales por grupo

Descripción detallada de la invención

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

- 20 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en 1 a 12 átomos de carbono, que no contiene insaturación y que se une al resto de la molécula mediante 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, halo, hidroxilo, alcoxi, carboxi, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquilio, etc. Radicales alquilo preferidos tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Si está sustituido con arilo, se corresponde con un radical "arilalquilo", tal como bencilo o fenetilo. Si está sustituido con heterociclilo, se corresponde con un radical "heterocicilalquilo".

- 30 "Alquenilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en 2 a 12 átomos de carbono, que contiene al menos una insaturación y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como arilo, halo, hidroxilo, alcoxi, carboxi, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquilio, etc. Radicales alquenilo preferidos tienen de 2 a 6 átomos de carbono.

- 35 "Cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros estable que está saturado o parcialmente saturado y que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, tales como ciclohexilo o adamantilo. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" se entiende que incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como alquilo, halo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, etc.

- 40 "Arilo" se refiere a radicales de anillo aromático único y múltiples, incluyendo radicales de múltiples anillos que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Grupos arilo típicos contienen de 1 a 3 anillos separados o condensados y de 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono de anillo, tales como radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxycarbonilo, etc.

- 45 "Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo de 3 a 15 miembros estable que consiste en átomos de carbono y de uno a 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 o 6 miembros con uno o más heteroátomos. Puede ser aromático o no aromático. Para los fines de la presente 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 y 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 heterocicilos 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.

- 50 "Alcoxi" se refiere a un radical de fórmula $-OR_a$ en la que R_a es un radical alquilo según se define anteriormente, por

ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.

"Arioxi" se refiere a un radical de fórmula $-OR_a$ en la que R_a es un radical arilo según se define anteriormente, por ejemplo, fenoxi, naftoxi, etc.

5 "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 o arilo según se definen anteriormente, por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, propilamino, fenilamino, etc.

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

10 Las referencias en el presente documento a los grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como flúor, 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 que incluyen aquellos grupos que tienen 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono y más preferiblemente 1-3 átomos de carbono; grupos alqueno y alquino que incluyen grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxi que tienen uno o más enlaces de oxígeno y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; arioxi tal como fenoxi; grupos alquilo que incluyen aquellos restos que tienen uno o más enlaces éter y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo que incluyen aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfonilo y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo que incluyen aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfonilo y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo tales como grupos que tienen uno o más átomos de N y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo y cada sustitución es independiente de las demás.

25 El término "sal" debe entenderse como cualquier forma de un compuesto activo usado según la presente 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" o "sales farmacéuticamente aceptables".

35 El término "sales farmacéuticamente aceptables" en el contexto de la presente invención significa cualquier sal que es tolerada fisiológicamente (que normalmente significa que no es tóxica, particularmente, como resultado del contraión) cuando se usa de manera apropiada para un tratamiento, se aplica o se usa, particularmente, en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y en el contexto de la presente invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención, normalmente un ácido (desprotonado), tal como un anión y al menos un catión fisiológicamente tolerado, preferiblemente inorgánico, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Particularmente se prefieren sales con metales alcalinos o alcalinotérreos, así como aquellas formadas con cationes amonio (NH_4^+). Son sales preferidas 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 la presente invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención, normalmente protonado, por ejemplo en nitrógeno, tal como un catión y al menos un anión fisiológicamente tolerado, particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye específicamente en el contexto de la presente invención una sal formada por un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados, particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de este tipo de sales son las formadas con: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

50 El término "solvato" según la presente invención debe entenderse como que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en la que dicho compuesto se une mediante un enlace no covalente a otra molécula (normalmente un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, como, por ejemplo, metanolato. Un solvato preferido es el hidrato.

55 Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina o bien como compuestos libres o bien como solvatos y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Generalmente en la técnica se conocen procedimientos de solvatación. Solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, el solvato es un hidrato.

El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y engloba aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Ejemplo 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, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Preferiblemente, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Normalmente los profármacos pueden prepararse usando procedimientos bien conocidos, tales como los descritos en Burguer "Medicinal Chemistry and Drug Discovery" 6^a ed. (Donald J. Abraham ed. 2001, Wiley), "Design and Applications of Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publisher) y Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (abril 2002).

Cualquier compuesto mencionado en el presente documento pretende representar tal compuesto específico así como determinadas variaciones o formas. En particular, los compuestos mencionados en el presente documento pueden tener centros asimétricos y por tanto existen en diferentes formas enantioméricas o diaestereoméricas. Así, cualquier compuesto mencionado en el presente documento pretende representar un cualquiera de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diaestereoméricas, y mezclas de los mismos. Asimismo, también es posible la estereoisomería o isomería geométrica alrededor del doble enlace, por tanto en algunos casos la molécula podría existir como isómero (E) o isómero (Z) (isómeros trans y cis). Si la molécula contiene varios dobles enlaces, cada doble enlace tendrá su propia estereoisomería, que podría ser la misma que, o diferente a, la estereoisomería de los otros dobles enlaces de la molécula. Además, los compuestos mencionados en el presente documento pueden existir como atropisómeros. Se consideran dentro del alcance de la presente invención todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diaestereoisómeros, isómeros geométricos y atropisómeros de los compuestos mencionados en el presente documento y mezclas de los mismos.

Además, cualquier compuesto mencionado 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 que se convierten fácilmente de una forma isomérica en otra. Los pares tautoméricos comunes son amina-imina, amida-ácido imídico, ceto-enol, lactama-lactima, etc.

A menos que se establezca lo contrario, también se entiende que los compuestos de la invención incluyen formas isotópicamente marcadas es decir compuestos que solo se diferencian en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, están dentro del alcance de la presente invención los compuestos que tienen las presentes estructuras salvo por el reemplazo de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de al menos un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C, o el reemplazo de al menos un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en ¹⁵N.

Los ligandos sigma, en particular 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, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable que excluye aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y vehículos y que no incluye material considerado tóxico a los niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo 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 sus sales, solvatos o profármacos.

Como se observó anteriormente, el término "sales, solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier sal, solvato o cualquier otro compuesto que, tras la administración al receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto como se describe en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que sales, solvatos y profármacos no farmacéuticamente aceptables también se encuentran dentro del alcance de la invención dado que aquellos pueden ser útiles en la preparación de sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, solvatos y profármacos puede llevarse a cabo mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Como se usa en el presente documento con respecto al vómito, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" incluyen la erradicación, eliminación, inversión, alivio, modificación o control del vómito inducido por la quimioterapia o la radioterapia.

Como se usa en el presente documento, los términos "prevención", "previniendo", "preventivo", "prevenir" y profilaxis se refieren a la capacidad de un agente terapéutico de evitar, minimizar o dificultar el comienzo o desarrollo de una enfermedad o afección antes de su comienzo, en este caso el vómito inducido por la quimioterapia o la radioterapia.

Los términos anteriores "tratar" y similares así como "prevenir" y similares también se usan con respecto a las demás enfermedades mencionadas en la presente invención, es decir cáncer y dolor.

Como se usa en el presente documento, los términos "quimioterapia" o "fármaco quimioterapéutico" se refieren ampliamente al uso de un fármaco químico para el tratamiento de cáncer, tumores o neoplasia maligna. Ejemplos de fármacos químicos usados para tratar cáncer son fármacos citostáticos y citotóxicos, pero sin limitarse solo a estos.

"Que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia" o "que resulta de la quimioterapia" según la presente invención se define como: a) que se desarrolla después o con el inicio de la quimioterapia y b) que coincide así con o tras el uso de un fármaco quimioterapéutico. Por tanto, es probable que el síntoma que va a tratarse esté provocado por o

sea debido a la toxicidad, citotoxicidad o especialmente, la neurotoxicidad periférica, del fármaco quimioterapéutico.

Como se usa en el presente documento, los términos "radioterapia" o "terapia con radiación" se refieren ampliamente al uso de radiación ionizante en el tratamiento del cáncer para controlar células malignas. Incluye su uso para fines curativos, adyuvantes o paliativos.

- 5 "Que se desarrolla como consecuencia de la radioterapia" o "que resulta de la radioterapia" según la presente invención se define como que se desarrolla después o con el inicio de la radioterapia.

Como se mencionó anteriormente, pueden combinarse la quimioterapia y la radioterapia y por tanto, el vómito y/o el dolor resultantes en tales casos pueden ser debidos a la acción de uno o ambos del fármaco quimioterapéutico y la radiación.

- 10 Como se usa en el presente documento, los términos "síndrome emético", "estado emético", "vomitar", "náuseas" y "vómito" son intercambiables y se pretende que tengan el mismo significado. Los síndromes eméticos son aquellos caracterizados por el acto reflejo de expulsar el contenido del estómago a través de la boca, o la sensación de que es probable que se produzca una acción refleja de este tipo. Las afecciones eméticas están a menudo asociadas con el tratamiento quimioterapéutico (náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (CINV)) o cirugía (náuseas y vómitos posoperatorios (PONV))

- 15 Según el conocimiento general las náuseas y el vómito (vómitos) inducidos por la quimioterapia (CINV) pueden clasificarse como sigue:

- Vómito y náuseas agudas que se producen durante las primeras 24 horas (día 1) después de la administración del fármaco quimioterapéutico;
- 20 ◦ Vómito y náuseas retardadas que se producen a partir de las 24 horas después de la administración del fármaco quimioterapéutico y pueden persistir durante algunos días (días 2 a 5); y
- Vómito y náuseas anticipatorias que se producen antes de una administración de fármaco quimioterapéutico como resultado del condicionamiento clásico (también conocido como condicionamiento de Pavlov o de respuesta).

Los síndromes eméticos que resultan del tratamiento radioterapéutico pueden clasificarse análogamente.

- 25 Para referencias bibliográficas relativas a la clasificación del vómito véanse por ejemplo: Herrstedt J, Koeller JM, Roila F. Acute emesis: moderately emetogenic chemotherapy. *Supp Care Cancer*. **2005**; 13: 97-103; Roila F, Warr D, Clark-Snow RA. Delayed emesis: moderately emetogenic chemotherapy. *Supp Care Cancer*. **2005**; 13: 104 - 8; Apro M, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Supp Care Cancer*. **2005**; 13: 117-21.

- 30 El vómito y náuseas retardadas, que pueden aparecer incluso en ausencia de vómito y náuseas agudas, siguen siendo objetivos importantes para una intervención terapéutica mejorada (Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, et al.; *Cancer*, 100 (10); 2261-8, **2004**).

Según la presente invención, el vómito agudo se produce en el plazo de aproximadamente 16 horas desde que se recibe la quimioterapia y el vómito retardado se produce entre aproximadamente 18 horas y aproximadamente 72 horas desde que se recibe la quimioterapia.

- 35 La expresión "carga de síntomas de cáncer" se usa como una medida de la calidad de vida de un sujeto con cáncer o la cantidad de mejora de los síntomas de cáncer avanzado. Puede medirse una carga de síntomas de cáncer de un sujeto mediante el sistema de evaluación de síntomas de Anderson (ASAS).

- 40 La intensidad de la carga de síntomas de cáncer global o de afecciones eméticas puede caracterizarse mediante varias escalas que se conocen en la técnica. Por ejemplo, el sistema de evaluación de síntomas de Anderson (ASAS) es una forma modificada del sistema de evaluación de síntomas de Edmonton que incluye una evaluación del dolor, fatiga, náuseas, depresión, ansiedad, somnolencia, falta de aliento, apetito, sueño y sensación de bienestar (véase, Palmer et al. (2005) *J. Pain and Symptom Management* 6:565-571). ASAS requiere pacientes para identificar la intensidad de cada uno de estos síntomas en una escala de 0-10, con 0 = ninguno (mejor) y 10 = máximo (o lo peor que puede imaginarse). Una puntuación ASAS de un sujeto es la suma total de sus respuestas numéricas para los diez síntomas.

- 45 Alternativamente, puede usarse la escala de Hesketh para clasificar la emetogenicidad aguda de la quimioterapia contra el cáncer (Hesketh et al. (1997) *J. Clin. Oncology* 15:1003-109). La escala de Hesketh establece cinco niveles de emetogenicidad. El nivel 1 consiste en agentes que no son emetogénicos; el nivel 2 consiste en agentes que provocan vómitos en el 10-30 % de los pacientes; el nivel 3 consiste en agentes que son moderadamente emetogénicos con el 30-60 % de los pacientes que experimentan vómito; el nivel 4 consiste en agentes que producen vómito en el 60-90 % de los pacientes; y el nivel 5 consiste en agentes que provocan vómitos en > 90 % de los pacientes.

- 50 Como se usa en el presente documento, las expresiones "ligando sigma" o "ligando de receptores sigma" se refieren a cualquier compuesto que se une a receptores sigma. Como se estableció anteriormente, el ligando sigma es preferiblemente un antagonista de receptores sigma en forma de un antagonista (neutro), un agonista inverso o un

antagonista parcial.

Un "agonista" se define como un compuesto que se une a un receptor y tiene un efecto intrínseco y así, aumenta la actividad basal de un receptor cuando se pone en contacto con el receptor. Un "antagonista" se define como un compuesto que compite con un agonista o agonista inverso por unirse a un receptor, bloqueando de ese modo la acción de un agonista o un agonista inverso en el receptor. Sin embargo, un antagonista (también conocido como un antagonista "neutro") no tiene efecto sobre la actividad constitutiva del receptor. Los antagonistas median sus efectos mediante la unión al sitio activo o a los sitios alostéricos en los receptores, o pueden interactuar en sitios de unión únicos que normalmente no están implicados en la regulación biológica de la actividad del receptor. La actividad antagonista puede ser reversible o irreversible dependiendo de la longevidad del complejo antagonista-receptor, que, a su vez, depende de la naturaleza de la unión antagonista-receptor.

Un "antagonista parcial" se define como un compuesto que se une al receptor y genera una respuesta antagonista; sin embargo, un antagonista parcial no genera la respuesta antagonista completa. Los antagonistas parciales son antagonistas débiles, bloqueando de ese modo parcialmente la acción de un agonista o agonista inverso en el receptor.

Un "agonista inverso" se define como un compuesto que produce un efecto opuesto al del agonista mediante la ocupación del mismo receptor y así, disminuye la actividad basal de un receptor (es decir, la señalización mediada por el receptor). Tales compuestos también se conocen como antagonistas negativos. Un agonista inverso es un ligando para un receptor que provoca que el receptor adopte un estado inactivo en relación a un estado basal que se produce en ausencia de cualquier ligando. Por tanto, mientras que un antagonista puede inhibir la actividad de un agonista, un agonista inverso es un ligando que puede alterar la conformación del receptor en ausencia de un agonista.

"El/los receptor(es) sigma", como se usa en esta solicitud, se conoce(n) bien y se define(n) usando la siguiente cita: "este sitio de unión representa una proteína típica diferente de las familias de receptores de opioides, NMDA, dopaminérgicos y de otros neurotransmisores u hormonas conocidos" (G. Ronsisvalle et al., Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). Los datos farmacológicos basados en estudios de unión a ligandos, características de distribución anatómica y bioquímicas distinguen al menos dos subtipos de receptores σ (R. Quiron *et al.*, Trends Pharmacol. Sci. 13, 85-86 (1992); M.L. Leitner, Eur. J. Pharmacol. 259, 65-69 (1994); S.B. Hellewell y W.D. Bowen; Brain Res. 527, 244-253 (1990)) (G. Ronsisvalle et al. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). En la técnica se conocen las secuencias de proteínas de los receptores sigma (Sigma 1 (σ_1) y Sigma 2 (σ_2)) (por ejemplo, Prasad, P.D. et al., J. Neurochem. 70 (2), 443-451 (1998)). Muestran una afinidad muy alta por diversos analgésicos (por ejemplo, pentazocina).

"Compuesto(s) que se une(n) al receptor sigma" o "ligando sigma", como se usan en esta solicitud, se define(n) como un compuesto que tiene un valor de $Cl_{50} \leq 5000$ nM, más preferiblemente ≤ 1000 nM, más preferiblemente ≤ 500 nM en el receptor sigma. Más preferiblemente, el valor de Cl_{50} es ≤ 250 nM. Más preferiblemente, el valor de Cl_{50} es ≤ 100 nM. Lo más preferiblemente, el valor de Cl_{50} es ≤ 50 nM. La concentración inhibitoria que es la mitad de la máxima (Cl_{50}) es una medida de la eficacia de un compuesto en inhibir la función biológica o bioquímica. La Cl_{50} es la concentración de ligando competidor que desplaza el 50 % de la unión específica del radioligando. Adicionalmente, la expresión "compuesto(s) que se une(n) al receptor sigma", como se usa en la presente solicitud, se define como que tiene un desplazamiento de al menos ≥ 50 % usando radioligando 10 nM específico para el receptor sigma (por ejemplo, preferiblemente [3H]-(+)-pentazocina) mediante lo cual el receptor sigma puede ser cualquier subtipo de receptores sigma. Preferiblemente, dichos compuestos se unen al subtipo de receptores sigma-1.

Se conocen bien en la técnica compuestos que se unen al receptor sigma, generalmente también denominados ligandos sigma. Muchos de ellos están englobados por la definición de "compuesto(s) que se une(n) al receptor sigma" anterior. Aunque existen muchos usos conocidos para los ligandos sigma, tales como fármacos antipsicóticos, ansiolíticos antidepresivos, tratamiento de accidente cerebrovascular, fármacos antiepilépticos y muchas otras indicaciones, que incluyen antiataques y dolor general, en la técnica no se menciona que estos compuestos sean útiles para el tratamiento de los síntomas de vómito que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia o la radioterapia.

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

Tabla 1

Hemifumarato de (-)-cianopindolol	Clorhidrato de cutamesina
(-)-(1R,2S)-cis-N-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-2-pirrolidinociclohexilamina	HCl de ciclobenzaprina
(-)-1-[1-(3-Clorofenil)pirrolidin-2-ilmetil]-4-(2-feniletil)piperazina	Cicloheximida
Sulfato de (-)-esparteína pentahidratado	HCl de ciproheptadina
(+)-Himbacina	HCl de rojo de Darrow

ES 2 573 715 T3

(±)-1-Ciclohexil-4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)propil]piperazina	Bromuro de demecario
Clorhidrato de (1S,5R)-3-[2-(2-adamantil)etil]-1,8,8-trimetil-3-azabicyclo[3.2.1]octano	Benzoato de denatonio
Éster 2-(4-benzofuran-2-ilmetil-piperazin-1-il)-etilico del ácido (2-dibutilamino-etil)carbámico	Citrato de depropina
Éster 1-(3-metoxi-2-nitro-bencil)-piperidin-3-ilmetílico del ácido (4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencil)-carbámico	Desloratadina
(4aalfa,8aalfa)-6-(4-Fluorofenil)-2-(4-piridilmetil)-6-hidroxidecahidroisoquinolina; (4a,8a-cis)-6-(4-fluorofenil)-2-(piridin-4-ilmetil)perhidroisoquinolin-6-ol	Maleato de dexbromfeniramina
(4aalfa,8abeta)-2-Bencil-6-(4-fluorofenil)-6-hidroxidecahidroisoquinolina	Maleato de dexclorfeniramina
(6aR,9R)-5-Bromo-7-metil-N-(2-propinil)-4,6,6a,7,8,9-hexahidroindolo[4,3-fg]quinolin-9-carboxamida	HCl de dexfenfluramina
Clorhidrato de (S)-(-)-N-(2-amino-3-fenilpropil)-2-(3,4-diclorofenil)-N-metilacetamida	HCl de diclomina
HCl de (S)-metanfetamina	HCl de dietilpropión
Éster 1-(3-benciloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-3-ilmetílico del ácido [1-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-carbámico	HCl de dimetisoquina
Éster 2-(terc-butoxicarbonil-naftalen-1-ilmetil-amino)-etilico del ácido [1-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-carbámico	Maleato de dimetindeno
[4-(4-Etil-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenil]-[4-(3-fenil-alil)-piperazin-1-il]-metanona	Metilsulfato de difemanilo
Maleato de 1-(1,2-difeniletil)piperidina, (+/-)	HCl de difenidol
1-(1,4-Etano-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilmetil)-4-metilpiperazina hidratada; 1-(benzobicyclo[2.2.2]octen-2-ilmetil)-4-metilpiperazina hidratada	HCl de difenoxilato

(continuación)

Clorhidrato de S,S-dióxido de 1-(1-adamantil)-2-[4-(2H-nafto[1,8-cd]isotiazol-2-ilmetil)piperidin-1-il]etanona	HCl de difenilpiralina
HCl de 1-(1-naftil)piperazina	HBr de dipropildopamina
Diclorhidrato de 1-(2-benciloxietil)-4-(3-fenilpropil)piperazina	HCl de doxepina
Oxalato de 1-(2-feniletil)piperidina	HCl de diclonina
HCl de 1-(3-clorofenil)piperazina	Ebastina
1-(3-Clorotien-2-il)-2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanol	Nitrato de econazol
1-(4-Bromo-bencenosulfonil)-4-(2-terc-butilsulfanil-bencil)-piperazina	HCl de epinastina
1-(4-Cloro-3-hidroxifenil)-2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanol	HCl de etaverina
1-(4-Clorofenil)-3-(hexahidroazepin-1-ilmetil)pirrolidin-2-ona	HCl de etopropazina
(-)-D-Tartrato de 1-(4-clorofenil)-3(R)-[4-(2-metoxietil)-1-piperazinilmetil]pirrolidin-2-ona	HCl de eticloprida, S(-)
Diclorhidrato de 1-(4-clorofenil)-3(R)-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilmetil]pirrolidin-2-ona	Etofenamato
1'-(4-Fluorobencil)-1,3-dihidroespiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]	Isotiocianato de etonitazenilo

ES 2 573 715 T3

Clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-4-[4-(5-fluoro-2-pirimidinil)-1-piperazinil]butan-1-ol	HCl de femoxetina
1-(4-Fluorofenil)-4-[4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il]butan-1-ol; 1-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutil]-4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazina	HCl de fenfluramina
1'-(4-Fenilbutil)espiro[1,3-dihidroisobenzofurano-1,4'-piperidina]	Nitrato de fenticonazol
Clorhidrato de 1-(ciclobutilmetil)-2-[3-fenil-2(E)-propenil]pirrolidina	HCl de fipexida
1-(Ciclohexilmetil)-3'-metoxi-5'-fenil-4',5'-dihidro-3'H-espiro[piperidin-4,1'-pirano[4,3-c]pirazol]	HCl de flavoxato
Bromhidrato de 1-(ciclopropilmetil)-4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]piperidina	DiHCl de flunarizina
1,4-Bis[espiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]butano	Compuesto B relacionado con fluoxetina
1-[(1R,3R)-2,2-Dimetil-3-(2-fenoxietil)ciclobutilmetil]piperidina	Fluperlapina
1-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-3-(pirrolidin-1-il)piperidina	DiHCl de decanoato de flufenazina
1-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-4-(3-fenilpropil)piperazina	DiHCl de enantanto de flufenazina
1-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-4-metilpiperazina	HCl de flufenazina
Clorhidrato de 1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4,4-dimetilhexahidroazepina	DiHCl de N-mostaza de flufenazina
Oxalato de 1-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil]etil]piperidina	Compuesto C relacionado con flurazepam
Diclorhidrato de 1-[2-benciloxi-1(R)-feniletil]-4-ciclohexilpiperazina	Fluspirileno
Clorhidrato de 1-[3-(2-oxo-3-fenilimidazolin-1-il)propil]espiro[piperidin-4,1'(3H)-isobenzofurano]; clorhidrato de 1-fenil-3-[3-[espiro[piperidin-4,1'(3H)-isobenzofuran]-1-il]propil]imidazolin-2-ona	DiHCl de GBR 12783

(continuación)

Diclorhidrato de 1-[3-(3,4-dimetoxifenil)propil]-4-(4-fenilbutil)perhidro-1,4-diazepina	DiHCl de GBR 12909
Clorhidrato de 1-[3-(4-clorofenoxi)propil]-4-metilpiperidina	DiHCl de GBR 13069
1-[3-(4-Fenil-2H-1,2,3-triazol-2-il)propil]piperidina	DiHCl de GBR-12935
Clorhidrato de 1-[4-(6-metoxinaftalen-1-il)butil]-3,3-dimetilpiperidina	Fumarato de GR 89696
Oxalato de 1-[4-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil]piperazin-1-il]etanona	Acetato de guanabenz
11-[5-(4-Fluorofenil)-5-oxopentil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-7,10-iminociclohept[b]indol	Sulfato de guanadrel
1-Bencil-3beta-[3-(ciclopropilmetoxi)propil]-2alfa,3alfa,4beta-trimetilpiperidina	HCl de halofantrina
1-Bencil-3-metoxi-3',4'-dihidroespiro(piperidin-4,1'-tieno[3,2-c]pirano)	HCl de HEAT
1'-Bencil-3-metoxi-4-fenil-3,4-dihidroespiro[furo[3,4-c]pirazol-1,4'-piperidina]	HCl de hexilcaína
1-Bencil-4-(4-fluorofenoximetil)piperidina	Hicantona
Maleato de 1-bencil-4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]piperidina	Sulfato de hidroxiclorequina
Clorhidrato de 1-bencil-4-[3-fenil-2(E)-propeniloximetil]piperidina	IBZM, S(-)-

ES 2 573 715 T3

Diclorhidrato de 1-bencil-4-[4-(4-fluorofenil)-3-ciclohexen-1-il]piperazina hemihidratado	HCl de ICI-199.441
1'-Bencilespiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina]	Tartrato de ifenprodilo
1'-Bencilespiro[indano-1,4'-piperidina]	HCl de indatralina
1'-Butil-3-metoxi-4-fenil-3,4-dihidroespiro[furo[3,4-c]pirazol-1,4'-piperidina]	HCl de iofetamina
Diclorhidrato de 1-ciclohexil-4-(3-fenoxipropil)piperazina	Hemifumarato de isamoltano
Clorhidrato de 1-hidroxi-1'-(2-feniletil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,4'-piperidina]	HCl de isoxsuprina
Oxalato de 1-metil-4-[2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol	Sal de fumarato de ketotifeno
Oxalato de 1-fenil-3-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1-propanona-oxima	Maleato de L-693.403
1-Fenil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol	L-741.626
Ácido 2-(2-[[1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-4,6-dimetilbenzoico	HCl de L-741.742
2-(3,4-Diclorofenil)-N-metil-N-[2-(1,2alfa,3alfa,4beta-tetrametilpiperidin-3beta-il)etil]acetamida	TriHCl de L-745.870
Clorhidrato de 2-(ciclohexilmetilaminometil)-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano	HCl de levetimida, R(-)
Éster etílico del ácido 2(S)-[(3aS,6aR)-5-butil-4-oxo-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propiónico	HCl de levobunolol

(continuación)

Clorhidrato de 2-[2-[5-metil-1-(2-naftil)-1H-pirazol-3-iloxi]etilamino]etanol	Lidoflazina
2-[2-[N-(Ciclobutilmetil)-N-metilamino]etil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ona	HCl de lobelina
2-[3-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]propoxi]-9H-carbazol	DiHCl de iomerizina
2-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-ilmetil]-4H-1-benzopirano-4-ona	Succinato de loxapina
2-[N-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-N-metilaminometil]-1-etilpirrolidina	Maleato de LY-53.857
Éster etílico del ácido 2-bencil-3,4,8-trimetil-2-azabicyclo[2.2.2]octano-6-carboxílico	HCl de maprotilina
2-Butil-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-c]piridina	Mazindol
Maleato de 2-cloro-11-(4-metilpiperazino)dibenz[B,F]oxepina	HCl de MDL 12.330A
Clorhidrato de éster etílico del ácido 3-(1-bencil-2r,3c,4t-trimetilpiperidin-3t-il)propiónico	Sal de 1,5-naftalenodisulfonato de mebidrolina
Clorhidrato de 3-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-1-(hexahidroazepin-1-il)-1(Z)-propeno; clorhidrato de 1-[3-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-2(Z)-propenil]hexahidroazepina	HCl de meclizina
Oxalato de 3-(4-metilfenil)-5-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)isoxazol	HCl de mefloquina
3-(N-Bencil-N-metilamino)-1-(4-nitrofenil)piperidina	HCl de meprilcaína
Yoduro de 3,3'-dietiltiacarbocianina	Besilato de mesoridazina

ES 2 573 715 T3

3-[1-(Benzociclobutan-1-ilmetil)piperidin-4-il]-6-fluoro-1,2-bencisoxazol	Metanosulfonato de metaphit
3-[2-(2-Adamantil)etil]-3-azabicyclo[3.2.2]nonano	Metaphit
3-[3-(4-Metilfenil)isoxazol-5-il]-1-propil-1,2,5,6-tetrahidropiridina	Bromuro de metantelina
3a,6-Epoxi-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-isoindol	Metdilazina
3a,6-Epoxi-2-[2-(4-fluorofenil)etil]perhidroisoindol	Mesilato de metiotepina
Sal de 1,2-difeniletilamina del ácido 3-mercapto-2-metilpropanoico	HCl de metixeno
Monoclorhidrato de 3-fenil-1-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridil)-1-propanono-oxima	HCl de violeta de metileno 3Rax
Bencilato de 3-quinuclidinilo	Metipranolol
3-Tropanil-3,5-Diclorobenzoato	HCl de mianserina
HCl de 3-tropanil-indol-3-carboxilato	Miconazol
Éster 2-(5-bromo-2-etoxi-fenilamino)-ciclohexilmetílico del ácido 4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-carboxílico	HCl de ML-9
Éster 2-tiofen-2-il-etílico del ácido 4-(2-terc-butilsulfanil-bencil)-piperazin-1-carboxílico	Hidrógeno-L-tartrato de morantel
Éster 1-(2-fluoro-bencil)-piperidin-2-ilmetílico del ácido 4-(3,5-dimetoxifenil)-piperazin-1-carboxílico	HCl de MR 16728
Éster 1-(2-fluoro-5-metoxi-bencil)-piperidin-3-ilmetílico del ácido 4-(3-nitro-5-sulfamoil-tiofen-2-il)-piperazin-1-carboxílico	MT-210

(continuación)

4-(4-Bencilpiperazin-1-ilmetil)-7-metoxi-2H-1-benzopiran-2-ona	Clorhidrato de N-(2-adamantil)-N-[2-(2-adamantil)etil]-N-metilamina
Diclorhidrato de 4-(4-bromofenil)-5-[2-(dihexilamino)etil]tiazol-2-amina	Fumarato del éster isobutílico del ácido N-[1-(2-indanil)piperidin-4-il]-N-metilcarbámico
Oxalato de 4-(4-fluorobenzoil)-1-(4-fenilbutil)piperidina	N-[1-[4-Metoxi-3-(2-feniletoksi)bencil]-4-metilpentil]-N-propilamina
4-(4-Metilfenil)-1-(3-morfolinopropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina	N-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-N-etil-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]amina
Éster pent-2-inílico del ácido 4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico	Dibromhidrato de N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-metil-N-(2-pirrolidinoetil)amina
4-(Dimetilamino)-1-fenilciclohexanol	N-[4-[4-(Dietilamino)piperidin-1-il]fenil]metanosulfonamida
4,7-Epoxi-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol	N1-(1-Adamantil)-N2-(2-metilfenil)acetamidina
4-[1-(3-[18F]Fluoropropil)piperidin-4-ilmetoxi]benzonitrilo	N1-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-N1,N2,N2-trimetil-1,2-etanodiamina
Ácido 4-[1-(4-clorobencil)-4-(bencilpiperidin-4-il)-2-hidroxi-4-oxobut-2-enoico	Sal de oxalato de nafronilo
4-[1-(4-Fluorofenil)-1-hidroximetil]-1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]piperidina	Naftifina
Clorhidrato de 4-[2-(dipropilamino)etil]-2-(2-feniletoksi)anisol	DiHCl de naftopidilo
Clorhidrato de 4-[2-(dipropilamino)etil]-5,8-dimetilcarbazol	Mesilato de naltribén

ES 2 573 715 T3

4-[2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil]morfolina	NE-100
Fumarato de 4-[2-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]acetil]benzonitrilo	Nefazodona
4-[4-(N-Bencil-N-metilamino)piperidin-1-il]benzonitrilo	N-Etil-N-[2-(1-piperidinil)etil]-N-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil]amina
Diclorhidrato de 4-[N-[2-[N'-(4-fluorobencil)-N'-metilamino]etil]-N-metilamino]-1-(4-fluorofenil)-1-butanona	Nicergolina
Clorhidrato de 4-bencil-1-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutil]piperidina	HCl de niguldipina, (+/-)-
4-Bromo-N-[1-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-2-trifluorometoxi-bencenosulfonamida	HCl de nisoxetina
HCl de 4'-cloro-3-alfa-(difenilmetoxi)tropano	NP-07
Éster 2-{4-[3-(2-trifluorometil-fenotiazin-10-il)-propil]-piperazin-1-il}-etílico del ácido 4-furano-2-ilmetil-piperazin-1-carboxílico	HCl de nilidrina
Clorhidrato de 4-metoxi-1-[2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil]-6H-dibenzo[b,d]pirano	Maleato de octoclostepina, (±)-
4-Metoxi-N-[1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-bencenosulfonamida	Oxamniquina
4-Fenil-1-(3-fenilpropil)-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidina	Compuesto A relacionado con oxamniquina

(continuación)

Diclorhidrato de 5-(2-pirrolidinoetil)-4-(2,4,6-trimetoxifenil)tiazol-2-amina	Compuesto B relacionado con oxamniquina
5-(N-Etil-N-isopropil)-amilorida	Oxatomida
6-[1-Hidroxi-2-[4-(2-feniletíl)piperidin-1-il]etil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona	Nitrato de oxiconazol
6-[2-(4-Bencilpiperidin-1-il)etil]-3-metilbenzotiazol-2(3H)-ona	Clorhidrato de panamesina
6-[2-[4-(2-Feniletíl)piperidin-1-il]etil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona	Panaxatriol
6-[3-(Morfolin-4-il)propil]benzotiazol-2(3H)-ona	PAPP
6-[6-(4-Hidroxipiperidin-1-il)hexiloxi]-3-metil-2-fenil-4H-1-benzopiran-4-ona	Paroxetina
7-(4-Metoxifenil)-4-[4-(4-piridil)butil]hexahidro-1,4-tiazepina	Paxilina
Clorhidrato de 7-[3-[4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-il]propoxi]-4H-1-benzopiran-4-ona	p-Clorobenzhidrilpiperazina
9-[4-({4'-(Trifluorometil)-1,1-bifenil-2-il}carbonil)amino]piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida	Sulfato de penbutolol
9-Hidroxi-2,3,6,7,7a,8,12b,12c-octahidro-1H,5H-nafto[1,2,3-ij]quinolizina	Isetionato de pentamidina
Maleato de acetofenazina	Metanosulfonato de pergolida
Acrinol	Perospirona
Ajmalina	Metanosulfonato de fenamilo
HCl de alaproclato	HCl de fenosafranina
Aloe-Emodina	Piboserod
Sal de D-tartrato de alprenolol hidratada	Pimozida

ES 2 573 715 T3

HCl de alprenolol	Cloruro de pinacianol
AMI-193	Pindobind, (+/-)-
Aminobenzotropina	Piperacetazina
HCl de amiodarona	HCl de piperidolato
HCl de amodiaquina	Pirenperona
HCl de amorolfina	HCl de PPHT, (±)-
Amoxapina	Sal de lactato de prenilamina
AN2/AVex-73; AE-37; ANAVEX 2-73; N-(2,2-difeniltetrahidrofuran-3-ilmetil)-N,N-dimetilamina	Sal de metanosulfonato de pridinol
Anavex 1-41; AE-14; clorhidrato de N-(5,5-difeniltetrahidrofuran-3-ilmetil)-N,N-dimetilamina	HCl de prociclidina
Anavex 19-144; AE-37met; AN19/AVex-144	Sal de hemisulfato proflavina
Anavex 7-1037	HCl de propafenona
Metilbromuro de anisotropina	HCl de proparacaína

(continuación)

Anpirtolina	Propiomazina
DiHCl de ARC 239	Protoquilol
HCl de auramina O	HCl de protriptilina
Azaperona	Maleato de pirlamina
Maleato de azatadina	Pirimetamina
HCl de azelastina	Éster 2-bencílico y éster del ácido 1-[1-(4-aliloxi-bencil)-piperidin-2-ilmetil]pirrolidin-1,2-dicarboxílico
Sulfato de bametano	Pamoato de pirvinio
DiHBr de BD 1008	Fumarato de quetiapina
BD-1063	HCl de quinacrina
TetraHCl de benextramina	Rojo de quinaldina
HCl de benfluorex	Dimaleato de quipazina
HCl de benidipina	Maleato de 6-nitro-quipazina
HCl de benoxatian	Raloxifeno
Fosfato de benproperina	HCl de rimantadina
Bromuro de benzododecinio	Clorhidrato de rimcazol
HCl de benzfetamina	Risperidona
Mesilato de benzotropina	Ritanserina
Hidroxinaftoato de befenio	HCl de ritodrina
HCl de bepridilo	HCl de RS 23597-190
Cloruro de berberina	HCl de RS 67333

ES 2 573 715 T3

HCl de betaxolol	HCl de RS 67506
Bifemelano	HCl de safranina O
DiHCl de BMY 7378	Salmeterol
Malonato de bopindolol	SB203186
Maleato de BP 554	HCl de SCH-23390, R(+)-
HCl de bromhexina	Nitrato de sertaconazol
HCl de bromodifenhidramina	Sertindol
Bromperidol	Sertralina
Maleato de bromfeniramina	HCl de sibutramina
HCl de BTCP	Clorhidrato de siramesina
HCl de buclizina	HCl de SKF-525A
HCl de buflomedilo	HCl de SKF-96365

(continuación)

HCl de bupropión	SNC 121
HCl de buspirona	HCl de espiperona
Sulfato de butacaína	T-226296
HCl de butaclamol, (±)-	Maleato de tegaserod
HCl de butenafina	HCl de terbinafina
Nitrato de butoconazol	Terconazol
HCl de BW 723C86	Terfenadina
Citrato de carbetapentano	Compuesto A relacionado con terfenadina
Maleato de carbinoxamina	Mesilato de tetrindol
DiHCl de carpipramina DiH ₂ O	Malato de tietilperazina
Carvedilol	Maleato de tioperamida
Cefapirina benzatina	Tioproperezina
Maleato de CGS-12066A	Tioridazina
HCl de cloroprocaína	Tiotixeno
Maleato de clorfeniramina	Tiotixeno, (E)-
HCl de corfenoxamina	Bromuro de tonzonio
Clorprotixeno	Compuesto A relacionado con tioconazol
HCl de cinanserina	HCl de TMB-8
Cinarizina	L-Tartrato de tolterodina
HCl de cirazolina	Citrato de toremifeno
DiHBr de cis-(+/-)-N-metil-N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-2-(1-pirrolidinil)ciclohexamina	HCl de tramazolina
DiHCl de cis(Z)-flupentixol	Metanosulfonato de trans-U-50488, (±)-

cis-2-(Ciclopropilmetil)-7-(4-fluorobenzoi)perhidropirido[1,2-a]pirazina	Cloruro de tridihexetilo
cis-2-[4-(Trifluorometil)bencil]-3a,4,7,7a-tetrahidroisoindolina	HCl de trifluoperazina
Hidrato de cisaprida	HCl de trifluperidol
HBr de citalopram	HCl de trihexifenidilo
Fumarato de clemastina	Hemi-L-tartrato de trimeprazina
HCl de clemizol	Maleato de trimipramina
HCl de clenbuterol	HCl de tripelenamina
Bromuro de clidinio	HCl de triprolidina
2HBr de clobenpropit	Isómero Z de HCl de triprolidina
Clofazimina	3,5-Dimetilbenzoato de tropanilo

(continuación)

Tosilato de clofilio	Maleato de 2-(4-clorofenoxi)butanoato de tropina
Citrato de clomifeno	HCl de U-50488, (-)-
Compuesto A relacionado con clomifeno	U-62066
Clomipramina	Maleato de UH 232, (+)-
HCl de cloperastina	HCl de vesamicol
HCl de clorgilina	Vinpocetina
Clozapina	HCl de W-7
Conasina	HCl de WB-4101

Preferiblemente, la tabla anterior también incluye haloperidol reducido. El haloperidol reducido es un metabolito activo de haloperidol que se produce en seres humanos, muestra una alta afinidad (en el intervalo nanomolar bajo) por los receptores sigma-1 y produce un bloqueo irreversible de los receptores sigma-1 tanto en animales experimentales como en células humanas.

- 5 Aquellos expertos en la técnica conocen ejemplos de procedimientos bien conocidos de producción de un profármaco de un compuesto activo dado (por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen et al., Textbook of Drug Design and Discovery, Taylor & Francis (abril de 2002)).

El ligando sigma en el contexto de la presente invención tiene la fórmula general (I) como se representó anteriormente.

- 10 En una realización preferida, R_1 en los compuestos de fórmula (I) se selecciona de H, $-\text{COR}_3$ y alquilo sustituido o sin sustituir. Más preferiblemente, R_1 se selecciona de H, metilo y acetilo. Una realización más preferida es cuando R_1 es H.

En otra realización preferida, R_2 representa H o alquilo, más preferiblemente metilo.

Aún en otra realización de la invención, R_3 y R_4 están situados en las posiciones meta y para del grupo fenilo y preferiblemente, se seleccionan independientemente de halógeno y alquilo sustituido o sin sustituir.

- 15 En una realización especialmente preferida de la invención, tanto R_3 como R_4 junto con el grupo fenilo forman un sistema de anillos condensados opcionalmente sustituido (por ejemplo, puede condensarse un grupo arilo sustituido o sin sustituir o un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o sin sustituir), más preferiblemente, un sistema de anillos de naftilo.

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

- 20 Finalmente, en otra realización se prefiere que R_5 y R_6 sean cada uno, independientemente, alquilo C_{1-6} , o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos formen un grupo heterociclilo sustituido o sin sustituir, en particular un grupo elegido entre grupo morfolino, piperidinilo y pirrolidinilo. Más preferiblemente, R_5 y R_6 forman juntos un grupo morfolin-4-ilo.

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

- 5 [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
- 10 [6] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol
 [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina
 [8] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-4-metilpiperazina
 [9] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazin-carboxilato de etilo
 [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona
- 15 [11] 4-{2-[1-(4-Metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
 [12] 1-(4-Metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
 [13] 1-(4-Metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
 [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
- 20 [16] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
 [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
- 25 [21] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
 [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
- 30 [26] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1H-imidazol
 [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
- 35 [31] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
 [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
- [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
- 5 [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
- 10 [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
- 15 [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
- 20 [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
- 25 [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
- 30 [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 farmacéuticamente aceptables, isómeros o solvatos.

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 designa en los ejemplos de la presente invención como compuesto 35 63.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales o solvatos pueden prepararse como se divulga en la solicitud anterior WO 2006/021462.

Según se define anteriormente, "fármacos quimioterapéuticos" en el sentido de la presente invención son compuestos

usados en quimioterapia, especialmente aquellos que afectan a la mitosis (división celular) seleccionando como diana de manera eficaz células que se dividen rápidamente. Como estos fármacos provocan daño a las células, se denominan citotóxicos. Algunos fármacos hacen que las células experimenten apoptosis (denominado "suicidio celular").

5 En una realización preferida de la invención, el fármaco quimioterapéutico se selecciona de fármacos derivados de platino, especialmente los derivados de platino cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; alcaloides vegetales y terpenos (terpenoides).

Los "alcaloides vegetales" (y terpenoides) son alcaloides derivados de plantas que bloquean la división celular evitando la función de los microtúbulos. Como los microtúbulos son vitales para la división celular, su inhibición también detiene la mitosis celular. Los principales ejemplos de alcaloides vegetales son los alcaloides de la vinca y taxanos.

10 Los "alcaloides de la vinca" se unen a sitios específicos en la tubulina, inhibiendo el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos (fase M del ciclo celular). Se derivan de la pervinca de Madagascar, *Catharanthus roseus* (conocida anteriormente como *Vinca rosea*). Los alcaloides de la vinca incluyen vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina.

15 Los "taxanos" se derivan del tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia*. Los taxanos mejoran la estabilidad de los microtúbulos, evitando la separación de los cromosomas durante la anafase. Los taxanos preferidos en la presente invención incluyen paclitaxel y docetaxel.

Ejemplos de fármacos quimioterapéuticos (por sus marcas comerciales) que pueden inducir el vómito que puede prevenirse o tratarse con ligandos sigma son:

20 ácido 13-cis-retinoico, 2-CdA, 2-clorodesoxiadenosina, 5-fluorouracilo 5-FU, 6-mercaptopurina, 6-MP, 6-TG 6-tioguanina, Abraxane, Accutane®, actinomicina-D, Adriamycin®, Aducril®, Agrylin®, Ala-Cort®, aldesleucina, alemtuzumab, ALIMTA, alitretinoína, Alkaban-AQ®, Alkeran®, ácido all-transretinoico, interferón alfa, altretamina, ametopterina, amifostina, aminoglutetimida, anagrelida, Anandron®, anastrozol, arabinosilcitosina, Ara-C, Aranesp®, 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, 25 oblea de carmustina, Casodex®, CC-5013, CCNU (o), CDDP (t), CeeNU (t), Cerubidine (t), cetuximab, clorambucilo, cisplatino, factor citrovorum, cladribina, cortisona, Cosmegen (t), CPT-11 (o), ciclofosfamida, Cytadren (t), citarabina, citarabina liposomal, Cytosar-U (t), Cytosan®, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, daunomicina, daunorrubicina, clorhidrato de daunorrubicina (t), daunorrubicina liposomal, DaunoXome (t), decadrón, Delta-Cortef (t), Deltason (t), Denileukin diftitox, DepoCyt (t), dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, Dexasone (t), Dexrazoxane, DHAD (o), DIC (t), Diodex (t), docetaxel, Doxil (t), doxorubicina, doxorubicina liposomal, Droxia (t), DTIC, DTIC-Dome (t), Duralone (t), Efudex (t), Eligard (t), Ellence (t), Eloxatin (t), Elspar (t), Emcyt (t), epirubicina, epoetina alfa, erbitux, erlotinib, L-asparaginasa de *Erwinia* (t), estramustina, etiol, Etopophos (t), etopósido, fosfato de etopósido (t), Eulexin (t), Evista (t), exemestano, Fareston (t), Faslodex (t), Femara®, filgrastim, floxuridina, Fludara (t), fludarabina, Fluoroplex (t), fluorouracilo, fluorouracilo (crema), fluoximesterona, 35 flutamida, ácido fólico (o), FUDR (t), fulvestrant, G-CSF (t), gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, Gemzar (t), Gleevec™, oblea de Gliadel (t), GM-CSF (o), goserelina, factor estimulante de colonias de granulocitos (t), factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (o), Halotestin (t), Herceptin (t), Hexadrol (t), Hexalen (t), hexametilmelamina (t), HMM (t), Hycamtin (t), Hydrea (t), acetato de hidrocort (t), hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato de hidrocortona (t), hidroxiurea, ibritumomab, ibritumomab 40 tiuxetan, Idamycin®, Idarubicin Ifex®, IFN-alfa, ifosfamida, IL-11, IL-2, mesilato de imatinib, 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), Leukine (t), leuprolida, leurocristina (o), Leustatin (t), Ara-C liposomal (t), Liquid Pred (t), lomustina, L-PAM (o), L-sarcolisina (o), Lupron (t), Lupron Depot (t), Matulane (t), Maxidex (t), mecloretamina, clorhidrato de mecloretamina, Medralone (t), Medrol®, Megace (t), megestrol, acetato de megestrol (o), melfalán, 45 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, Mutamycin (t), Myleran (t), Mylocel (t), Mylotarg (t), Navelbine (t), nelarabina, Neosar (t), Neulasta (t), Neumega (t), Neupogen (t), Nexavar®, Nilandron (t), nilutamida, Nipent®, mostaza nitrogenada (o), Novaldex (t), Novantrone (t), octreotida, acetato de octreotida (o), Oncospar (t), Oncovin (t), Ontak (t), Onxal (t), oprevelkina, Orapred (t), Orasone (t), oxaliplatino, paclitaxel, paclitaxel unido a proteínas, 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), prednisolona, prednisona, Prelone (t), procarbazona, PROCRI™, Proleukin (t), Prolifeprospan 20 con implante de carmustina (t), Purinethol (t), raloxifeno, Revlimid®, Reumatex (t), Rituxan (t), rituximab, Roferon-A®, Rubex (interferon 50 alfa-2a) (t), clorhidrato de rubidomicina (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, TESP (o), talidomida, Thalomid®, TheraCys (t), tioguanina, Thioguanine Tabloid (t), tiofosfamida (o), Thioplex (t), tiotepa, TICE®, Toposar (t), topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, Trexall (t), Trisenox (t), TSPA (o), VCR (o), Velban (t), Velcade®, VePesid (t), Vesanoide (t), Viadur (t), Vidaza (t), vinblastina, sulfato de vinblastina (o), Vincasar Pfs (t), vincristina, vinorelbina, tartrato de vinorelbina (o), VLB (o), VM-26 (o), VP-16 (t), Vumon (t), Xeloda®, Xyotax, Zanosar (t), Zevalin™, Zinecard (t), Zoladex®, ácido

zoledrónico y Zometa®.

Otros fármacos usados en la terapia contra el cáncer (principalmente como quimioterapéuticos) son:

(como marcas comerciales): Aldara, Alimta, Androcuro, Arimidex, Borea, Caelyx, Campto, Casodex, Decapeptyl, Eloxatin, Eutirox, Faslodex, Femara, Gemzar, Gonapeptyl, Grisetin, Herceptin, Isovorin, Lysodren, Megefren, Metvix, Navelbine, Novaldex, Novantrone, Paraplatin, Procrin, Prostagur, Suprefact, Tamoxifeno Funk, Taxol, Taxotere, Testex, Elmu/Prolongatum, Tomudex, Utefos, Vepesid, Xeloda, Zoladex;

(como compuestos activos): anastrozol, bicalutamida, busrelina, 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.

En una realización preferida de la invención, el fármaco quimioterapéutico se selecciona de taxanos, alcaloides de la vinca y fármacos derivados de platino. Preferiblemente, el fármaco quimioterapéutico se selecciona de paclitaxel, oxaliplatino y vincristina.

En una realización más preferida de la invención, el fármaco quimioterapéutico es paclitaxel. Paclitaxel (Taxol®) es uno de los fármacos antineoplásicos más efectivos y comúnmente usados para el tratamiento de tumores sólidos.

En otra realización más preferida de la invención, el fármaco quimioterapéutico es oxaliplatino.

En otra realización preferida de la invención, el fármaco quimioterapéutico es vincristina.

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 quimioterapéutico seleccionado de paclitaxel, oxaliplatino 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 y la combinación de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina con oxaliplatino.

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

- Como una combinación que es parte de la misma formulación de medicamento, administrándose entonces los dos principios activos siempre de manera simultánea.
- Como una combinación de dos unidades, dando lugar cada una con uno de los principios activos a la posibilidad de administración simultánea, secuencial o separada.

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

En otra realización particular, el ligando sigma se administra primero y luego se administra de manera separada o secuencial el fármaco quimioterapéutico.

Preferiblemente se usan estos modos de administración particulares para prevenir el vómito que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia.

Aún en otra realización particular, el fármaco quimioterapéutico se administra primero y luego se administra el ligando sigma, de manera separada o secuencial, según se define.

Preferiblemente se usa este modo de administración particular para tratar el vómito que se desarrolla como consecuencia de la quimioterapia.

Los materiales auxiliares o aditivos pueden seleccionarse de entre vehículos, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, 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 vehículos para administración parenteral. La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos y las cantidades que van a usarse dependerán de la forma de administración de la composición farmacéutica.

La combinación farmacéutica según la invención puede adaptarse a cualquier forma de administración, sea por vía oral o parenteralmente, por ejemplo, pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa. Por tanto, la formulación según la invención puede adaptarse para administración tópica o sistémica, particularmente para administración dérmica, subcutánea, intramuscular, intrarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral.

Preparaciones adecuadas para administraciones por vía oral son comprimidos, píldoras, chicles, cápsulas, gránulos,

gotas o jarabes.

Preparaciones adecuadas para administraciones parenterales son disoluciones, suspensiones, preparaciones secas que pueden reconstituirse o esprays.

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

Las administraciones en la piel incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

La forma adecuada de administración rectal es por medio de supositorios.

10 Como se mencionó anteriormente, la combinación de al menos un ligando sigma (tal como un compuesto de fórmula general (I)) y al menos un fármaco quimioterapéutico es adecuada para su uso en el tratamiento de cáncer y la prevención y/o el tratamiento simultáneos del vómito inducido por la quimioterapia. Esta combinación podría administrarse de manera simultánea, separada o secuencial. No obstante, como la quimioterapia se combina habitualmente con radioterapia, la combinación también es útil para el tratamiento del cáncer y la prevención y/o el tratamiento simultáneos del vómito que resulta de la radioterapia.

15 En una realización particular, el ligando sigma según la presente invención se usa en la prevención del vómito inducido por la quimioterapia o la radioterapia. En otra realización particular, el ligando sigma según la presente invención se usa en el tratamiento del vómito inducido por la quimioterapia o la radioterapia.

En una realización particular, el ligando sigma según la presente invención se usa en la prevención del vómito agudo inducido por la quimioterapia o la radioterapia. En otra realización particular, el ligando sigma según la presente invención se usa en el tratamiento del vómito agudo inducido por la quimioterapia o la radioterapia.

20 En una realización particular, el ligando sigma según la presente invención se usa en la prevención del vómito retardado inducido por la quimioterapia o la radioterapia. En otra realización particular, el ligando sigma según la presente invención se usa en el tratamiento del vómito retardado inducido por la quimioterapia o la radioterapia.

25 En una realización particular, la combinación de la presente invención se usa en el tratamiento del cáncer y la prevención simultánea del vómito inducido por la quimioterapia o la radioterapia. En otra realización particular, la combinación según la presente invención se usa en el tratamiento del cáncer y el tratamiento simultáneo del vómito inducido por la quimioterapia o la radioterapia.

30 Como se observa anteriormente, en una realización particular, los ligandos sigma (tales como los compuestos de fórmula general (I)) son útiles al mismo tiempo frente a los dos principales problemas relativos a la quimioterapia y la radioterapia: el dolor y el vómito inducidos. Así, una combinación según la presente invención que comprende al menos un ligando sigma (tal como un compuesto de fórmula general (I)) y al menos un fármaco quimioterapéutico para la administración simultánea, separada o secuencial, puede estar indicada para el tratamiento del cáncer y la prevención y/o el tratamiento simultáneos del vómito y el dolor inducidos por la quimioterapia o la radioterapia.

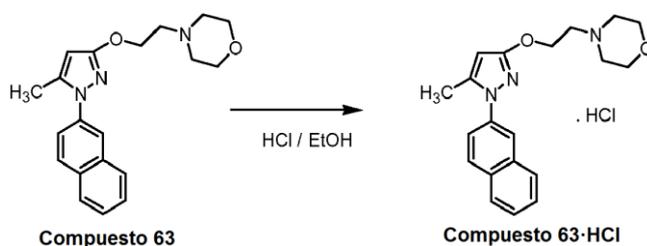
35 En una realización de la invención se prefiere que se use el ligando sigma en cantidades terapéuticamente eficaces. El médico determinará la dosificación de los presentes agentes terapéuticos que será la más adecuada y variará con la forma de administración y el compuesto particular elegido y además, variará con el paciente en tratamiento, la edad del paciente, el tipo de cáncer y el vómito que van a tratarse. Generalmente deseará iniciar el tratamiento con dosificaciones pequeñas sustancialmente inferiores a la dosis óptima del compuesto y aumentará la dosificación en pequeños incrementos hasta que se logre el efecto óptimo en esas circunstancias. Cuando la composición se administra por vía oral, se requerirán mayores cantidades del principio 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 generalmente se emplea con estos otros agentes terapéuticos.

45 Por ejemplo, la pauta de dosificación que debe administrarse al paciente dependerá del peso del paciente, el tipo de administración, la afección y la gravedad de la enfermedad. Una pauta de dosificación preferida comprende una administración de un compuesto de fórmula (I) dentro de un intervalo de 0,5 a 100 mg/kg y del fármaco quimioterapéutico de 0,15 a 15 mg/kg y se administra diariamente en una o varias dosis.

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

Ejemplos

50 **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**



El compuesto 63 puede prepararse como se divulga en la solicitud anterior WO2006/021462. Su clorhidrato puede obtenerse según el siguiente procedimiento:

- 5 se disolvió el compuesto 63 (6,39 g) en etanol saturado con HCl, entonces la mezcla se agitó durante algunos minutos y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en isopropanol. Las aguas de cristalización de la primera 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).

RMN ¹H (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).

- 10 Pureza por HPLC: 99,8 %.

Ejemplo 2. Evaluación de las propiedades antieméticas del compuesto 63

Se evaluaron las propiedades antieméticas del compuesto 63 en combinación con la administración intraperitoneal del agente quimioterapéutico cisplatino en el hurón (*Mustela putorius furo*) consciente, sin restricciones. La Figura 1 muestra estos resultados.

- 15 Los agentes quimioterapéuticos incluyendo cisplatino provocan una respuesta emética inmediata en el día de la terapia, es decir, vómito agudo y también náuseas y vómitos prolongados que duraron hasta 5 días después de esto, es decir, vómito retardado. El cisplatino daña el epitelio gastrointestinal y desencadena el vómito agudo a través de la estimulación de los receptores de 5-HT₃ en las fibras aferentes abdominales, aunque no se ha revelado completamente el mecanismo preciso del vómito retardado. En la prevención del vómito agudo, los antagonistas de los receptores de 5-HT₃ son eficaces tanto en animales como en seres humanos. Por el contrario, la incidencia de vómito retardado no se reduce suficientemente mediante los antagonistas de los receptores de 5-HT₃. Estudios recientes han sugerido la participación de la sustancia P y los receptores NK1 en la generación de vómito retardado tras el tratamiento con agentes quimioterapéuticos.

2.1 Procedimientos

- 25 Al menos 12 días antes de su primer tratamiento, se les implantó quirúrgicamente a los hurones dispositivos de telemetría. Se registraron los pesos corporales individuales antes del tratamiento, en el momento de la implantación del dispositivo de telemetría, un día antes del inicio del tratamiento y tras la finalización de la sesión de tratamiento, en el momento del sacrificio, para cada animal, respectivamente.

Grupo	Descripción	Número de animal	Nivel de dosis (mg/kg)	Volumen de dosis (ml/kg)	Concentración de dosis (mg/ml)	Administración por día	Número de días de tratamiento
A	Vehículo (0,9 % de NaCl)	1 a 4	0	2	0	3	3
B	Dosis alta	5 a 8	80	2	40	1	1
C	Dosis baja	9 a 12	40	2	20	3	3
D	Dosis alta	13 a 16	80	2	40	3	3

Los animales de los grupos A, B, C y D se administraron por vía intraperitoneal.

Los animales se dosificaron y se monitorizaron como sigue:

- 30

N.º de día	Grupo	Números de animales
0 a 3	A, B, C y D	1 y 2; 5 y 6; 9 y 10; 13 y 14
7 a 10	A, B, C y D	3 y 4; 7 y 8; 11 y 12; 15 y 16

En todos los grupos (incluyendo el grupo A), en los días 0 y 7, el cisplatino se administró al nivel de dosis de 5 mg/kg por vía intraperitoneal (5 ml/kg) en animales en ayunas.

- 5 En todos los grupos, en los días 0 y 7, el primer tratamiento con el vehículo o artículo de prueba se administró 1 hora antes del tratamiento con cisplatino.

Además, en el grupo B, solo se hizo una administración del artículo de prueba (1 hora antes del cisplatino), mientras que en los grupos A, C y D se realizaron 8 administraciones adicionales cada 8 horas durante 3 días.

- 10 Se registraron la temperatura corporal, la presión abdominal y la actividad del músculo abdominal (EGM) en los animales tratados, en el día 0 y el día 7, respectivamente, empezando aproximadamente 1 hora antes de la primera administración del vehículo y el artículo de prueba y durante al menos 72 horas tras la primera administración del vehículo y el artículo de prueba.

Tras la última medición programada, los animales se sacrificaron sin autopsia.

2.2 Sistema de prueba

Especie/raza: Hurón doméstico (*Mustela putorius furo*), sin glándulas odoríferas y castrado.

Proveedor: Marshall Bioresources, 5800 Lake Bluff Road, North Rose NY 14516 EE.UU.

Número de animales en el estudio: 20 machos.

Edad al inicio de la prueba: Al menos 19 semanas.

Intervalo de peso corporal al inicio del tratamiento (día 0 o 7): 1,0 a 1,5 kg.

Justificación: el hurón se considera como la especie de referencia para la detección de vómito.

15 2.3 Cría de los animales

Alojamiento: Una sala para el periodo de aclimatación y otra sala para el periodo de prueba (dosificación y observación del vómito), en un edificio con aire acondicionado (edificio G7):

Temperatura: 19 a 25 °C,

Humedad relativa: $\geq 35 \%$,

Cambios de aire: Mínimo 10 cambios de aire por hora,

Ciclo de iluminación: 12 horas de luz (artificial) / 12 horas de oscuridad.

Condiciones medioambientales (dentro de los intervalos objetivo durante la prueba)

El ciclo de oscuridad normal se interrumpió (durante hasta 1 hora) para permitir los tratamientos a +16 h, +40 h y +64 h y los demás procedimientos programados. Se consideró que estas diferencias no afectaban a la salud de los animales ni al resultado del estudio.

Jaulas: Los animales se alojaron en 4 jaulas de plástico (1100 x 730 x 650 mm cada una). Cada jaula se conectó mediante tubos a las otras jaulas, permitiendo que los animales ejercieran su actividad de escarabajo natural durante el periodo previo a la prueba.

Desde la noche anterior del primer tratamiento en adelante, los animales se alojaron individualmente en una jaula de plástico (900 x 520 x 520 mm).

Lechos: Virutas de madera libres de polvo e irradiadas (LAB SHAVING) preparadas a partir de madera de coníferas. Desde el 3 de agosto de 2009 (día 6), el lecho se esterilizó en vez de irradiarse.

Dieta:	<p>Dieta completa para hurones (Diet F, Dietex).</p> <p>Cantidad distribuida: aproximadamente 100 g de dieta/animal/día.</p> <p>La dieta se distribuyó dos veces al día (aproximadamente 50 g en cada distribución) durante el periodo previo a la prueba.</p> <p>Desde la noche del día anterior al primer tratamiento, la dieta se distribuyó una vez al día (aproximadamente 100 g). En los días -1 y 6, los animales tratados recibieron 150 g de dieta (50 g por la mañana, luego 100 g al final del día).</p> <p>Se mantuvo a los animales en ayuno durante aproximadamente 1 hora antes de la primera administración del vehículo, el artículo de prueba y el control positivo en el día 0 o en el día 7.</p> <p>Después de la implantación del dispositivo de telemetría, todos los animales recibieron dos veces al día y durante 3 días 10 ml de un complemento alimenticio líquido (Fortol® C+, Intervet SA).</p>
Agua:	<p>Se dispuso de agua potable de la red ablandada y filtrada (0,2 µm) a voluntad (mediante cuencos). El agua se analiza dos veces al año para contaminantes químicos y bacterianos por Laboratoire Santé Environment Hygiène de Lyon, Francia.</p>

2.4 Procedimientos de pre-tratamiento

Procedimiento de salud animal:	<p>Por el proveedor, todos los animales recibieron una vacunación convencional (rabia y moquillo) y se les extirparon las glándulas odoríferas y se castraron (cirugías el 12, 20 y 22 de mayo, 3 y 24 de junio de 2009).</p> <p>Todos los animales recibieron una inspección clínica para problemas de salud a su llegada. Durante el período de aclimatación, se observaron diariamente los animales para signos clínicos y al menos dos veces al día (al inicio y al final de la jornada de trabajo normal) para mortalidad/morbilidad.</p>
Período de aclimatación:	<p>Al menos 20 días entre la llegada del animal y el inicio del tratamiento.</p>
Peso corporal:	<p>Los animales se pesaron a su llegada (los datos se mantienen en los datos sin procesar del estudio), el día de la implantación, el día antes de la asignación durante el periodo de aclimatación, el día antes del tratamiento y el día del sacrificio.</p>
Identificación de animales:	<p>Los animales se identificaron por implantes de microchip (Electronic Laboratory Animal Monitoring System, Bio Medic Data Systems), insertados en la región interescapular por el proveedor el 4 o 30 de junio de 2009.</p>
Asignación a grupos de tratamiento:	<p>Realizada al azar.</p>

2.5 Preparación de animales

Procedimientos de implantación de telemetría:

- 5 Al menos 12 días antes de su primer tratamiento, se implantó a todos los animales un dispositivo de telemetría.

Procedimientos quirúrgicos

24 horas antes de los procedimientos quirúrgicos, los animales recibieron terapia con antibióticos con amoxicilina de acción prolongada (Clamoxyl® LA, Pfizer Italia SRL, 10 mg/kg, intramuscular).

- 10 Se anestesiaron los animales con una inyección intramuscular de clorhidrato de ketamina (Imalgène 500®, Merial SAS; 10 mg/kg) y clorhidrato de xilazina (Rompun® al 2 %, kpv Kiel; 2 mg/kg). Se rasuró el pelaje del abdomen. Durante la cirugía, se mantuvo el nivel de anestesia con anestésico gaseoso (1 a 3 % de isoflurano en oxígeno). Se implantó el cuerpo del transmisor en condiciones asépticas en la cavidad abdominal.

Se monitorizó la actividad electromiográfica (EMG) del músculo abdominal implantando las 2 derivaciones de biopotencial (derivaciones que se extienden fuera del cuerpo del dispositivo y consisten en una hélice de hilo de acero

inoxidable de calidad médica insertada en un tubo de silicona) dentro del músculo recto izquierdo del abdomen.

Se midió la presión abdominal desarrollada durante las contracciones de los músculos abdominales en las arcadas y/o expulsiones con el catéter de presión (tubo de poliuretano que se extiende fuera del cuerpo del dispositivo) situado de intraperitonealmente.

5 Procedimientos posquirúrgicos

- Profilaxis con antibióticos con amoxicilina de acción prolongada (Clamoxyl® LA, Pfizer Italia SRL, 10 mg/kg, intramuscular), una vez aproximadamente 24 horas después de los procedimientos quirúrgicos.
- Profilaxis con analgésicos con ácido tolfenámico (Tolfédine® al 4 %, Laboratoire Vétoquinol SA, 4 mg/kg; intramuscular), una vez justo después de la implantación y una vez 48 horas más tarde.

10 2.6 Administración del compuesto 63 y el vehículo

Vía: Intraperitoneal.

Procedimiento de administración: Inyección en bolo usando una jeringa y aguja estériles introducidas intraperitonealmente en el área pélvica.

Frecuencia: Grupos A, C y D: una administración cada 8 horas durante 3 días (día 0 a 3 y día 7 a 10); durante un total de 9 administraciones ("pauta de múltiples dosis"),
Grupo B: una administración en el día 0 o 7 ("dosis única").

Volumen de administración: 2 ml/kg.
Se calcularon los volúmenes de dosis individuales usando el último peso corporal registrado.

Fundamento de la elección de la vía de administración: se seleccionó la vía intraperitoneal como una vía de administración que permite una buena exposición plasmática.

2.7 Administración del artículo emetogénico

Vía: Intraperitoneal.

Procedimiento de administración: Inyección en bolo usando una jeringa y aguja estériles introducidas intraperitonealmente en el área pélvica.

Frecuencia: Una administración para cada animal, en el día 0 o 7, una hora después del primer tratamiento con el artículo de prueba

Volumen de administración: 5 ml/kg.
Se calcularon los volúmenes de dosis individuales usando el último peso corporal registrado.

2.8 Evaluación de los datos

15 2.8.1 Caracterización del vómito a partir de señales de telemetría

El vómito se caracteriza por contracciones abdominales rítmicas que están bien asociadas a la expulsión oral de material sólido o líquido del tracto gastrointestinal, es decir vómitos, o bien no asociadas al paso de material, es decir, movimientos de arcadas. Se usó el patrón característico de la presión abdominal y de la actividad electromiográfica de la pared abdominal durante el reflejo del vómito para caracterizar las propiedades emetogénicas del artículo de prueba y la respuesta emética (transcurso de tiempo).

20 Cuando se consideró necesario permitir una mejor evaluación, se filtraron, rectificaron e integraron las señales de EMG sin procesar.

2.8.2 Evaluación de episodios eméticos

Para la evaluación de los episodios eméticos, se consideraron en conjunto los acontecimientos de arcadas y expulsión.

25 Para cada animal, se determinaron el número de arcadas y expulsiones por periodo de 1 hora tras la administración de cisplatino.

El vómito inducido por cisplatino se dividió en dos fases distintas:

- la fase aguda de 0 a 16 horas después de la administración de cisplatino,
- la fase retardada de 18 a 72 horas después de la administración de cisplatino.

Para cada animal se determinó el número total de arcadas y expulsiones para las fases aguda y retardada.

Los resultados se expresaron como la media aritmética \pm error estándar de la media (e.e.m).

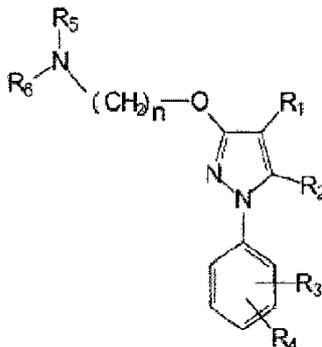
- 5 Para la evaluación de las propiedades antieméticas del compuesto 63 de artículo de prueba, el vómito inducido por cisplatino se dividió en dos fases distintas, la fase aguda de 0 a 16 horas y la fase retardada de 18 a 72 horas.

Resultados

- 10 Con la administración del compuesto 63, 80 mg/kg, pauta de múltiples dosis (9 tratamientos), se disminuyó notablemente el número de acontecimientos eméticos durante la fase retardada, con un número total máximo de 39 AE entre las 62 y 63 horas (Figura 1).

REIVINDICACIONES

1. Un ligando sigma para su uso en la prevención y/o tratamiento de vómito inducido por la quimioterapia o la radioterapia, en el que dicho ligando sigma tiene la fórmula general (I):



(I)

5 en la que

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

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

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

R_5 y R_6 están seleccionados independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_tR_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ y halógeno, o juntos forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o sin sustituir;

n está seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8;

t es 1, 2 o 3;

R_8 y R_9 están seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, ariloxi sustituido o sin sustituir y halógeno;

o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Ligando sigma para su uso según la reivindicación 1, en el que R_1 está seleccionado de H, $-COR_8$ y alquilo sustituido o sin sustituir.

3. Ligando sigma para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R_2 es H o alquilo.

4. Ligando sigma para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_3 y R_4 forman juntos un sistema de anillos de naftilo condensado.

5. Ligando sigma para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_5 y R_6 forman juntos un grupo morfolin-4-ilo.

6. Ligando sigma para su uso según cualquier reivindicación precedente, que está seleccionado del grupo que consiste en:

- 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
 2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
- 5 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
 3-{1-[2-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina,
- 10 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-4-metilpiperazina,
 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazin-carboxilato de etilo,
 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona,
 4-{2-[1-(4-Metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
 1-(4-Metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- 15 1-(4-Metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
 1-[2-(1-(4-Metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidina,
 1-{2-[1-(4-Metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
 1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- 20 1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
 4-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,
- 25 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol,
 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,
 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metilpiperazina,
 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1H-imidazol,
 4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina,
- 30 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-fenilpiperidina,
 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona,
 2-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
 2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
- 35 1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
 1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,

- 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
 2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi] N,N-dietiletanamina,
 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- 5 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
 1-(3,4-diclorofenil)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina,
 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}pirrolidin-3-amina,
 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- 10 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
 2-[1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
 1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
 1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- 15 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,
 (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-2,6-dimetilmorfolina,
 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,
 1-(3,4-Diclorofenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol,
 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina,
- 20 N-bencil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-metilbutan-1-amina,
 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-(2-metoxietil)-N-metilbutan-1-amina,
 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}tiomorfolina,
 1-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1H-pirazol-4-il]etanona,
 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il]etanona,
- 25 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il]etanona,
 1-{1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(dietilamino)etoxi]-5-metil-1H-pirazol-4-il]etanona,
 4-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
 N,N-Dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etanamina,
 1-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina y
- 30 5-Metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
7. Ligando sigma para su uso según cualquier reivindicación precedente, en el que el ligando sigma es 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.
8. Ligando sigma según cualquier reivindicación precedente para la prevención y/o el tratamiento simultáneos de vómito y dolor inducidos por la quimioterapia o la radioterapia.
- 35 9. Combinación de al menos un ligando sigma según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y al menos un fármaco quimioterapéutico para la administración simultánea, separada o secuencial, para su uso en el tratamiento del cáncer y la prevención y/o el tratamiento simultáneos de vómito inducido por la quimioterapia o la radioterapia.

10. Combinación para su uso según la reivindicación 9, en la que el fármaco quimioterapéutico está seleccionado del grupo formado por taxanos, alcaloides de la vinca y fármacos derivados de platino.
11. Combinación para su uso según la reivindicación 10, en la que el fármaco quimioterapéutico está seleccionado de paclitaxel, oxaliplatino y vincristina.
- 5 12. Combinación para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, que comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ilo]etil}morfolina y paclitaxel.
13. Combinación para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, que comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ilo]etil}morfolina y oxaliplatino.
- 10 14. Combinación para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, que comprende 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ilo]etil}morfolina y vincristina.

FIGURA 1

