

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 844**

51 Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2011 E 11702057 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2531191**

54 Título: **Ligandos sigma para uso para la prevención y/o el tratamiento de dolor postoperatorio**

30 Prioridad:

04.02.2010 EP 10382024

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

11.07.2016

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;
ZAMANILLO- CASTANEDO, DANIEL y
PUIG-RIERA DE CONIAS, MARGARITA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 576 844 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 uso para la prevención y/o el tratamiento de dolor postoperatorio

CAMPO DE LA INVENCÓN

5 La presente invención se refiere al uso de ligandos de receptores sigma en la prevención y/o el tratamiento del dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía.

ANTECEDENTES

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

15 El DOLOR se define por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, *International Association for the Study of Pain*) como “una experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada con daño tisular real o posible, o descrita en cuanto a tal daño” (IASP, *Classification of chronic pain*, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). Aunque es un proceso complejo influido tanto por factores fisiológicos como psicológicos y es siempre subjetivo, sus causas o síndromes pueden clasificarse. El dolor puede clasificarse basándose en criterios temporales, etiológicos o psicológicos. Cuando se clasifica el dolor por el tiempo, puede ser agudo o crónico. Las clasificaciones etiológicas del dolor son maligno o no maligno. Una tercera clasificación es psicológica, que incluye dolor nociceptivo (resulta de la detección por transductores especializados en tejidos unidos a fibras C y A-delta), que puede dividirse en los tipos de dolor somático y visceral, y dolor neuropático (resulta de la irritación o el daño al sistema nervioso), que puede dividirse en dolor neuropático periférico y central. El dolor es una reacción fisiológica normal del sistema somatosensorial a una estimulación nociva que alerta al individuo frente a un daño tisular real o posible. Cumple una función protectora de informar sobre una lesión o enfermedad, y habitualmente remite cuando se completa la cicatrización o se cura el estado. Sin embargo, el dolor puede resultar de un estado patológico caracterizado por uno o más de los siguientes: dolor en ausencia de un estímulo nocivo (dolor espontáneo), aumento de la duración de la respuesta a una estimulación breve (dolor en curso o hiperpatía), reducción del umbral de dolor (alodinia), aumento de la receptividad a una estimulación por encima del umbral (hiperalgesia), propagación del dolor e hiperalgesia en tejido no lesionado (dolor referido e hiperalgesia secundaria), y sensaciones anómalas (por ejemplo, disestesia, parestesia).

30 Más de veinte millones de pacientes se someten a procedimientos quirúrgicos cada año. El dolor postquirúrgico (denominado de manera intercambiable dolor postincisional), o el dolor que se produce tras la cirugía o una lesión por traumatismo, es un problema médico grave y a menudo de difícil cura. El dolor se localiza habitualmente en las proximidades del sitio quirúrgico. El dolor postquirúrgico puede tener dos aspectos clínicamente importantes, concretamente el dolor en reposo, o dolor que se produce cuando el paciente no está moviéndose, y el dolor mecánico que se agrava por el movimiento (al toser/estornudar, al salir de la cama, fisioterapia, etc.). El principal problema con la gestión del dolor postquirúrgico para la cirugía mayor es que los fármacos usados actualmente tienen una variedad de efectos secundarios importantes que retrasan la recuperación, prolongan la hospitalización y someten a ciertos grupos de pacientes vulnerables al riesgo de complicaciones graves.

40 Las tres clases principales de fármacos farmacéuticos usados para tratar el dolor postquirúrgico son los analgésicos opioides, los anestésicos locales y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Dos de estas clases de fármacos, los analgésicos opioides y los AINE, normalmente se administran de manera sistémica mientras que los anestésicos locales (por ejemplo bloqueantes de canales) se administran de manera no sistémica durante la cirugía.

45 La administración sistémica de fármacos para aliviar el dolor tras la cirugía es frecuentemente inadecuada. Por ejemplo, la administración sistémica de opioides tras la cirugía puede provocar náuseas, la inhibición de la función del intestino, retención urinaria, inhibición de la función pulmonar, efectos cardiovasculares y sedación.

50 “Dolor postquirúrgico” (denominado de manera intercambiable “dolor postoperatorio”, “posincisional” o “postraumático”) se refiere al dolor que surge o resulta de una lesión o un traumatismo externo como un corte, una punción, una incisión, un desgarro o una herida en el tejido de un individuo (incluyendo las que surgen de todos los procedimientos quirúrgicos, ya sean invasivos o no invasivos). Tal como se usa en el presente documento, el “dolor postquirúrgico” no incluye el dolor que se produce sin un traumatismo físico externo. En algunas realizaciones, el dolor postquirúrgico es dolor interno o externo, y la herida, el corte, el traumatismo, el desgarro o la incisión pueden producirse accidentalmente (como con una herida por traumatismo) o deliberadamente (como con una incisión quirúrgica). Las infecciones y/o las lesiones físicas o químicas que afectan a la zona de la herida pueden exacerbar y prolongar el dolor postquirúrgico. Tal como se usa en el presente documento, “dolor” incluye la nocicepción y la

sensación de dolor, y el dolor puede evaluarse objetiva y subjetivamente, usando puntuaciones de dolor y otros métodos, por ejemplo con protocolos bien conocidos en la técnica. El dolor postquirúrgico, tal como se usa en el presente documento, incluye dolor en reposo (también conocido como espontáneo, persistente o en curso) y dolor provocado (dolor provocado mediante estimulación). El dolor provocado puede clasificarse como alodinia (es decir, dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor) e hiperalgesia (es decir, aumento de la respuesta a un estímulo que normalmente es doloroso). Los estímulos pueden ser de naturaleza térmica o mecánica (táctil). La hiperalgesia y/o alodinia térmica y/o mecánica pueden producirse en la zona de la herida primaria (es decir, hiperalgesia o alodinia primaria) o expandirse a zonas adyacentes y/o circundantes que se sensibilizan (es decir, hiperalgesia o alodinia secundaria). Por tanto, el dolor se caracteriza por hipersensibilidad térmica, hipersensibilidad mecánica y/o dolor en reposo (por ejemplo, dolor en ausencia de estímulos externos). La hiperpatía se caracteriza por una reacción dolorosa de manera anómala a un estímulo, especialmente un estímulo repetitivo, así como por un aumento del umbral. La hiperpatía puede producirse con alodinia, hiperestesia, hiperalgesia o disestesia, y puede estar presente una incorrecta identificación y localización del estímulo, retraso, sensación radiante y postsensación, y el dolor es a menudo de carácter explosivo. El dolor puede ser dolor primario (por ejemplo, resultando directamente del acontecimiento que provoca el dolor) o secundario (por ejemplo, dolor asociado con, pero que no resulta directamente, del acontecimiento que provoca el dolor). Además, el dolor puede ser agudo o crónico. El dolor agudo resulta del traumatismo externo (corte, punción, incisión, desgarramiento o herida), incluyendo el que surge de todos los procedimientos quirúrgicos, y puede ser leve y durar segundos, minutos u horas, o puede ser fuerte y durar durante semanas o meses. En la mayoría de los casos, el dolor agudo no dura más de tres meses, y desaparece cuando la causa subyacente del dolor (por ejemplo, la herida), se ha curado o se ha cicatrizado. Sin embargo, el dolor agudo no aliviado podría conducir a dolor crónico. El dolor crónico (también conocido como dolor persistente) dura habitualmente más de tres meses, más allá del periodo de cicatrización del daño tisular. El dolor crónico se origina normalmente con el traumatismo/la lesión inicial pero persiste a pesar del hecho de que la lesión se ha cicatrizado y no se produce una nueva lesión tisular. Las señales de dolor permanecen activas en el sistema nervioso durante semanas, meses o años. Los efectos físicos incluyen músculos tensos, movilidad limitada, alteraciones del sueño y cambios en el apetito. Los efectos emocionales incluyen depresión, enfado, ansiedad y miedo de volver a lesionar. Tales efectos emocionales pueden dificultar la capacidad de una persona para volver al trabajo normal o a las actividades de tiempo libre. El dolor postquirúrgico puede dividirse también en "superficial" y "profundo", y el dolor profundo en "somático profundo" y "visceral". El dolor superficial proviene de los tejidos superficiales o la piel dañados y es intenso, bien definido y claramente localizado. El dolor somático profundo proviene de ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos, fascias y músculos dañados, y es sordo, doloroso y mal localizado. El dolor visceral se origina en las vísceras (órganos) lesionadas y habitualmente es más doloroso y cólico que el dolor somático. El dolor visceral puede localizarse bien, pero a menudo es extremadamente difícil de ubicar, y varias regiones viscerales producen dolor "referido" cuando se lesionan, en el que la sensación se ubica en una zona completamente no relacionada con el sitio de la lesión. El dolor postquirúrgico también puede ser de naturaleza neuropática (es decir, dolor neuropático) cuando se lesiona el sistema nervioso. El dolor neuropático periférico se produce cuando la lesión afecta al sistema nervioso periférico (por ejemplo, nervios periféricos, raíces nerviosas y/o ganglios) y por tanto tiene lugar neuropatía periférica. El daño a los nervios mediante cirugía también puede dar como resultado inflamación de los nervios (neuritis) y neuralgia (dolor en la distribución de los nervios). El dolor neuropático central puede producirse cuando la lesión afecta al sistema nervioso central (por ejemplo, cerebro, cerebelo, médula espinal). El dolor puede resultar de la formación de neuroma (también conocido como "pseudoneuroma") (por ejemplo, neuroma traumático tras la lesión de los nervios como resultado de la cirugía) que se produce normalmente al final de las fibras nerviosas lesionadas como forma de regeneración nerviosa ineficaz, no regulada comúnmente cerca de una cicatriz, o bien superficialmente (piel, grasa subcutánea) o bien de manera profunda (por ejemplo, tras una colecistectomía). También puede producirse dolor por desafrentación si las fibras nerviosas lesionadas o axotomizadas degeneran interrumpiendo así completa o parcialmente los impulsos nerviosos aferentes. También puede suceder causalgia, un síndrome de dolor urente sostenido, alodinia e hiperpatía tras una lesión por traumatismo de los nervios, combinadas a menudo con disfunción vasomotora y sudomotora y cambios tróficos posteriores. De hecho, el dolor puede surgir de cualquier tejido o parte del cuerpo en la que se produce una lesión o un traumatismo externo tal como un corte, una punción, una incisión, un desgarramiento o una herida en el tejido de un individuo (incluyendo las que surgen de todos los procedimientos quirúrgicos, ya sean invasivos o no invasivos). Finalmente, el dolor puede diferir en cantidad (por ejemplo, leve, moderado, fuerte) y calidad (por ejemplo, doloroso, urente, cosquilleo, eléctrico, punzante), puede incluir sensaciones anómalas (por ejemplo, disestesia, parestesia) y puede ser de intensidad continua, intermitente u oscilante.

Se notifican en el estado de la técnica diferentes modelos animales y estudios sobre el dolor incisional postoperatorio (T.J. Brennan *et al.* Pain 1996, 64, 493-501; P.K. Zahn *et al.* Regional Anesthesia and Pain Medicine 2002, vol. 27, N.º 5 (septiembre-octubre), 514-516).

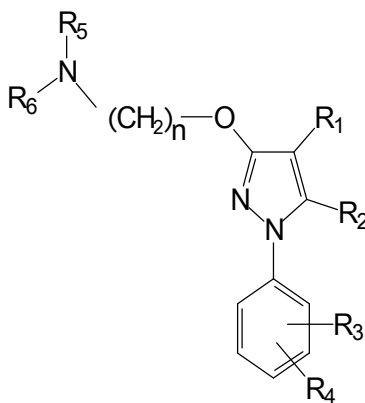
Los documentos WO 2008/015266 A1, WO 2009/103487 A1, EP 1787679 A1 y WO 2006/021462 A1 divulgan el uso de varios ligandos sigma para el tratamiento de dolor, tal como dolor neuropático, neuralgia, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía o neuritis en general o como consecuencia de quimioterapia o diabetes.

Finalmente, es importante enfatizar que hay una necesidad de proporcionar una nueva forma de prevención y/o tratamiento del dolor crónico y agudo postquirúrgico, la alodinia, la hiperalgesia y las sensaciones anómalas secundarias a la lesión tisular (visceral y somática superficial y profunda) y de los nervios (neuropatía periférica) que se desarrollan durante y/o tras la cirugía.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Los inventores de la presente invención han encontrado y demostrado sorprendentemente que la administración de ligandos de receptores sigma es sumamente eficaz para prevenir o tratar el dolor asociado a una cirugía. Este beneficio de la invención es más evidente cuando el ligando sigma es específicamente un antagonista de receptores sigma, preferiblemente en forma de un antagonista (neuro), un agonista inverso o un antagonista parcial.

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 dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía, teniendo dicho ligando sigma la fórmula general (I):



15

(I)

en la que

R₁ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -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;

20

R₂ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -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;

25

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

30

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_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 no sustituido;

35

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

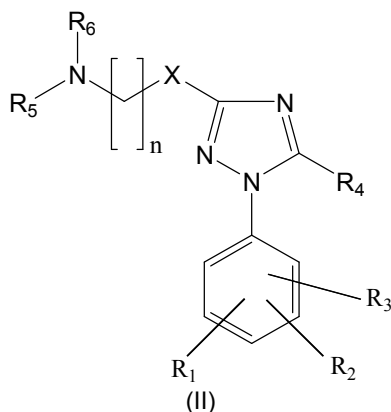
t es 1, 2 ó 3;

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

5

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

En una realización no reivindicada, el ligando sigma tiene la fórmula general (II):



10

en la que

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquilo sustituido o no sustituido, ciano, NR^aR^b, NHCONR^c, NHSO₂R^d, COOH, COOR^e, en el que R^a es hidrógeno o alquilo y R^b, R^c, R^d y R^e son independientemente un alquilo;

15

R₄ se selecciona de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido;

R₅ y R₆ son independientemente un alquilo sustituido o no sustituido o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido;

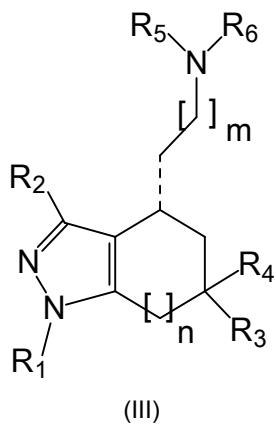
X se selecciona de -S-, -SO-, -SO₂- y O; y

n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8,

20

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

En otra realización no reivindicada, el ligando sigma tiene la fórmula general (III):



25

en la que

R₁ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterocicilalquilo sustituido o no sustituido;

R₂ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilalquilo sustituido o no sustituido;

5 R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilalquilo sustituido o no sustituido o, juntos, R₃ y R₄ forman un anillo de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido;

10 R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilalquilo sustituido o no sustituido o, R₅ y R₆ juntos, forman un heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo;

n se selecciona de 0, 1 y 2;

15 m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;
la línea discontinua ---- es o bien un enlace sencillo o bien un doble enlace;
con la condición de que cuando R₁ es fenilo, R₂ es H, la línea discontinua ----- es un doble enlace, m es 1 y R₅ y R₆ forman una 2,5-dioxopirrolidina o una 5-etoxi,2-oxo-pirrolidina; entonces R₃ y R₄ no son ambos al mismo tiempo H o metilo;

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

Otro aspecto no reivindicado de esta invención se refiere al uso del ligando sigma tal como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento del dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía.

25 Otro aspecto no reivindicado de la invención es un método de tratamiento de un paciente que padece dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía, o que es probable que padezca dolor como resultado de un tratamiento quirúrgico, que comprende administrar al paciente que necesita tal tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando sigma tal como se definió anteriormente.

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

30

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

35 Figura 1: Enfoque de tratamiento en alodinia mecánica. Resultados obtenidos con un ligando sigma conocido (BD-1063) administrado por vía intraperitoneal 30 min. antes de evaluarse la alodinia mecánica en las patas traseras ipsolaterales (operadas) de ratas [0 h: cirugía; 3,5 h: administración i.p. del compuesto; 4 h: evaluación de la alodinia mecánica; *: diferencias significativas (p<0,05); ns: diferencias no significativas (p>0,05); n=10].

40 Figura 2: Enfoque de tratamiento en alodinia mecánica. Resultados obtenidos con el compuesto 63 administrado por vía intraperitoneal 30 min. antes de evaluarse la alodinia mecánica en las patas traseras ipsolaterales (operadas) de ratas [0 h: cirugía; 3,5 h: administración i.p. del compuesto; 4 h: evaluación de la alodinia mecánica; *: diferencias significativas (p<0,05); ns: diferencias no significativas (p>0,05); n=10].

45 Figura 3: Enfoque de tratamiento frente a preventivo en alodinia mecánica. Resultados comparativos de alodinia mecánica obtenidos con diclofenaco sódico, usado comúnmente para el tratamiento del dolor postquirúrgico, administrado antes (prevención) y tras (tratamiento) la cirugía en las patas traseras ipsolaterales (operadas) de ratas [-10 min.: administración i.p. del compuesto (preventivo); 0 h: cirugía; 3 h: administración i.p. del compuesto (tratamiento); 4 h: evaluación de la alodinia mecánica; *: diferencias significativas (p<0,05); ns: diferencias no significativas (p>0,05); n=10].

50 Figura 4: Enfoque de tratamiento frente a preventivo en alodinia mecánica. Resultados comparativos de alodinia mecánica para BD-1063 y el compuesto 63 administrados antes (prevención) y tras (tratamiento) la cirugía en las patas traseras ipsolaterales (operadas) de ratas [-10 min.: administración i.p. del compuesto (preventivo); 0 h: cirugía; 3,5 h: administración i.p. del compuesto (tratamiento); 4 h: evaluación de la alodinia mecánica; *: diferencias significativas (p<0,05); ns: diferencias no significativas (p>0,05); n=10].

Figura 5: Enfoque de tratamiento frente a preventivo en hiperalgesia térmica. Resultados comparativos de hiperalgesia térmica obtenidos con diclofenaco sódico, usado comúnmente para el tratamiento del dolor postquirúrgico, administrado antes (prevención) y tras (tratamiento) la cirugía en las patas traseras ipsolaterales (operadas) de ratas [-10 min.: administración i.p. del compuesto (preventivo); 0 h: cirugía; 3 h: administración i.p. del compuesto (tratamiento); 4 h: evaluación de la hiperalgesia térmica; *: diferencias significativas ($p < 0,05$); ns: diferencias no significativas ($p > 0,05$); $n = 10$].

Figura 6: Enfoque de tratamiento frente a preventivo en hiperalgesia térmica. Resultados comparativos de hiperalgesia térmica para el compuesto 63 administrado antes (prevención) y tras (tratamiento) la cirugía en las patas traseras ipsolaterales (operadas) de ratas [-10 min.: administración i.p. del compuesto (preventivo); 0 h: cirugía; 3,5 h: administración i.p. del compuesto (tratamiento); 4 h: evaluación de la hiperalgesia térmica; *: diferencias significativas ($p < 0,05$); ns: diferencias no significativas ($p > 0,05$); $n = 10$].

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

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

“Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en de 1 a 12 átomos de carbono, que no contiene insaturación, y que está unido 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 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes tales como arilo, halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Los radicales alquilo preferidos tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Si está sustituido con arilo, corresponde a un radical “arilalquilo” radical, tal como bencilo o fenetilo. Si está sustituido con heterociclilo, corresponde a un radical “heterocicilalquilo”.

“Alquenilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en de 2 a 12 átomos de carbono, que contiene al menos una insaturación, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alquenilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes tales como arilo, halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Los radicales alquenilo preferidos tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono.

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

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

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

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

“Amino” se refiere a un radical de fórmula $-NH_2$, $-NHR_a$ o $-NR_aR_b$, opcionalmente cuaternizado, por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, propilamino, etc.

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

Las referencias en el presente documento a grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede sustituirse en una o más posiciones disponibles por 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 C₁₋₆ tal como acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo incluyendo aquellos grupos que tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono y más preferiblemente 1-3 átomos de carbono; grupos alqueno y alquino incluyendo grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y desde 2 hasta aproximadamente 12 carbonos o desde 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxilo que tienen uno o más enlaces de oxígeno y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxilo tal como fenoxilo; grupos alquiltio incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces tioéter y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfino incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfino y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos arilsulfonilo incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfonilo y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo tales como grupos que tienen uno o más átomos de N y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; 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 otras.

El término "sal" debe entenderse como cualquier forma de un compuesto activo usada según esta invención en la que dicho compuesto está en forma iónica o está cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o está en disolución. Esta definición también incluye sales de amonio cuaternario y complejos de la molécula activa con otras moléculas e iones, particularmente, complejos formados a través de interacciones iónicas. La definición incluye en particular sales fisiológicamente aceptables; esta expresión debe entenderse como equivalente a "sales farmacológicamente aceptables".

La expresión "sales farmacológicamente aceptables" en el contexto de esta invención significa cualquier sal que se tolera fisiológicamente (lo que significa normalmente que no es tóxica, particularmente, como resultado del contraión) cuando se usa de manera apropiada para un tratamiento, aplicado o usado, particularmente, en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y, en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención (normalmente un ácido (desprotonado)) tal como un anión y al menos un catión tolerado fisiológicamente, preferiblemente inorgánico, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren particularmente sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, así como las formadas con cationes amonio (NH₄⁺). Sales preferidas son las formadas con (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio. Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos y, en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención (normalmente protonado, por ejemplo en nitrógeno) tal como un catión y al menos un anión tolerado fisiológicamente, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye específicamente en el contexto de esta invención una sal formada por un ácido tolerado fisiológicamente, es decir, sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos tolerados fisiológicamente (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.

El término "solvato" según esta invención debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en la que dicho compuesto está unido 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.

El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de los compuestos de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Preferiblemente, 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 ácido carboxílico presentes en la molécula. Normalmente, pueden prepararse profármacos usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger "Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6ª ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y "Design and Applications of Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers).

Cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento pretende representar tal compuesto específico así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden tener centros asimétricos y por tanto existen en diferentes formas

enantioméricas o diastereoméricas. Por tanto, cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento pretende representar uno cualquiera de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas y mezclas de los mismos. Asimismo, también es posible estereoisomerismo o isomerismo geométrico 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 propio estereoisomerismo, que podría ser igual que o diferente al estereoisomerismo de los otros dobles enlaces de la molécula. Además, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden existir como atropisómeros. Todos los estereoisómeros incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos y atropisómeros de los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la presente invención.

Además, cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento puede existir como tautómero. 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 a otra. Pares tautoméricos comunes son amina-imina, amida-ácido imídico, ceto-enol, lactama-lactima, etc.

A menos que se establezca otra cosa, los compuestos de la invención también pretenden incluir formas marcadas de manera isotópica, es decir, compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos de manera isotópica. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de al menos un carbono por carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , o el reemplazo de al menos un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en ^{15}N están dentro del alcance de esta invención.

Los ligandos sigma, en particular los compuestos de fórmulas (I), (II) o (III), o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma sustancialmente pura o farmacéuticamente aceptable. Por forma farmacéuticamente aceptable quiere decirse, entre otros, que tienen un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y vehículos, y sin incluir material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacológica están preferiblemente por encima del 50%, más preferiblemente por encima del 70%, lo más preferiblemente por encima del 90%. En una realización preferida, está por encima del 95% del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

Tal como se usan en el presente documento, los términos y expresiones “tratar”, “que trata” y “tratamiento” incluyen la erradicación, la eliminación, la reversión, el alivio, la modificación o el control del dolor inducido por una operación quirúrgica, tras la aparición del dolor.

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

Por tanto, por “que trata” o “tratamiento” y “que previene” o “prevención”, como un todo, quiere decirse al menos una supresión o una mejora de los síntomas asociados con el estado que aqueja al sujeto, usándose supresión y mejora en un sentido amplio para referirse a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo, un síntoma asociado con el estado que está tratándose, tal como el dolor. Como tal, el método de la presente invención también incluye situaciones en las que el estado se inhibe completamente, por ejemplo, se previene que suceda, o se detiene, por ejemplo, se termina, de manera que el sujeto ya no experimenta más el estado. Como tal, el presente método incluye tanto prevenir como gestionar el dolor agudo y crónico inducido por una operación quirúrgica, incluyendo dolor superficial y/o profundo secundario a una lesión tisular quirúrgica, y dolor neuropático periférico, neuralgia, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, disestesia, parestesia, neuritis o neuropatía, secundarios a una lesión quirúrgica de los nervios.

Tal como se usan en el presente documento, las expresiones “ligando sigma” o “ligando de receptores sigma” se refieren a cualquier compuesto que se una al receptor sigma. Tal como se estableció anteriormente, el ligando sigma es preferiblemente un antagonista de receptores sigma en forma de un antagonista (neuro), 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, por tanto, aumenta la actividad basal de un receptor cuando entra en contacto con el receptor. Un “antagonista” se define como un compuesto que compite con un agonista o agonista inverso por la unión a un receptor, bloqueando de ese modo la acción de un agonista o agonista inverso sobre el receptor. Sin embargo, un antagonista (también conocido como antagonista “neuro”) no tiene efecto sobre la actividad constitutiva del receptor. Los antagonistas median sus efectos mediante la unión al sitio activo o a sitios alostéricos en receptores, o pueden interaccionar en sitios de unión únicos normalmente no 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 de 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 sobre el receptor.

5 Un “agonista inverso” se define como un compuesto que produce un efecto opuesto al del agonista ocupando el mismo receptor y, por tanto, disminuye la actividad basal de un receptor (es decir, señalización mediada por el receptor). Tales compuestos se conocen también como antagonistas negativos. Un agonista inverso es un ligando para un receptor que provoca que el receptor adopte un estado inactivo en relación con 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.

15 “El/los receptor(es) sigma” tal 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 la familia opioide, NMDA, dopaminérgica y otras familias de receptores de hormonas o neurotransmisores conocidas” (G. Ronsisvalle *et al.* Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). Los datos farmacológicos basados en estudios de unión a ligando, la distribución anatómica y las características 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)). Las secuencias de proteína de los receptores sigma (Sigma 1 (σ_1) y Sigma 2 (σ_2)) se conocen en la técnica (por ejemplo Prasad, P.D. *et al.*, J. Neurochem. 70 (2), 443-451 (1998)). Muestran una afinidad muy alta frente a diversos analgésicos (por ejemplo pentazocina).

20 “Compuesto(s) que se une(n) al receptor sigma” o “ligando sigma” tal como se usa en esta solicitud se define(n) como un compuesto que tiene un valor de Cl_{50} de ≤ 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. Adicionalmente, la expresión “compuesto(s) que se une(n) al receptor sigma”, tal como se usa en la presente solicitud se define como que tienen al menos $\geq 50\%$ de desplazamiento usando radioligando 10 nM específico para el receptor sigma (por ejemplo preferiblemente [3H]-(+)-pentazocina) por lo cual el receptor sigma puede ser cualquier subtipo de receptor sigma. Preferiblemente dichos compuestos se unen al subtipo de receptor sigma-1.

30 Los compuestos que se unen al receptor sigma, denominados también generalmente ligandos sigma, se conocen bien en la técnica. Muchos de ellos se abarcan mediante la definición anterior “compuesto(s) que se une(n) al receptor sigma”. Aunque hay muchos usos conocidos para los ligandos sigma, tales como fármacos antipsicóticos, ansiolíticos, antidepresivos, tratamiento del accidente cerebrovascular, fármacos antiepilépticos y muchas otras indicaciones, incluyendo contra la migraña y el dolor general, no se menciona en la técnica que estos compuestos sean útiles para la prevención y/o el tratamiento del dolor que se desarrolla como consecuencia de la cirugía.

35 La tabla 1 enumera 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 receptor sigma-2. Estos ligandos sigma también incluyen sus respectivas sales, bases y ácidos.

40

Tabla 1

(-)-Hemifumarato de cianopindolol	Clorhidrato de cutamesina
(-)-(1R,2S)-cis-N-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-2-pirrolidinociclohexilamina	Ciclobenzaprina HCl
(-)-1-[1-(3-Clorofenil)pirrolidin-2-ilmetil]-4-(2-feniletil)piperazina	Cicloheximida
(-)-Sulfato de esparteína pentahidratado	Ciproheptadina HCl
(+)-Himbacina	Darrow Red HCl
(\pm)-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-il-metil-piperazin-1-il)-etilico del ácido (2-dibutilamino-etil)-carbámico	Citrato de depropina

Éster 1-(3-metoxi-2-nitro-bencil)-piperidin-3-il-metilico 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-hexahidroindol[4,3-fg]quinolin-9-carboxamida	Dexfenfluramina HCl
Clorhidrato de (S)-(-)-N-(2-amino-3-fenilpropil)-2-(3,4-diclorofenil)-N-metilacetamida	Diciclomina HCl
(S)-Metanfetamina HCl	Dietilpropión HCl
Éster 1-(3-benciloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-3-il-metilico del ácido [1-(9-etil-9H-carbazol-3-il-metil)-pirrolidin-3-il]-carbámico	Dimetisoquina HCl
Éster 2-(terc-butoxicarbonil-naftalen-1-il-metil-amino)-etilico del ácido [1-(9-etil-9H-carbazol-3-il-metil)-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, (+/-)	Difenidol HCl
Hidrato de 1-(1,4-etano-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilmetil)-4-metilpiperazina; hidrato de 1-(benzobiciclo[2.2.2]octen-2-ilmetil)-4-metilpiperazina	Difenoxilato HCl
Clorhidrato de S,S-dióxido de 1-(1-adamantil)-2-[4-(2H-nafto[1,8-cd]isotiazol-2-ilmetil)piperidin-1-il]etanona	Difenilpiralina HCl
1-(1-Naftil)piperazina HCl	Dipropildopamina HBr
Diclorhidrato de 1-(2-benciloxietil)-4-(3-fenilpropil)piperazina	Doxepina HCl
Oxalato de 1-(2-feniletil)piperidina	Diclonina HCl
1-(3-Clorofenil)piperazina HCl	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	Epinastina HCl
1-(4-Cloro-3-hidroxifenil)-2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanol	Etaverina HCl
1-(4-Clorofenil)-3-(hexahidroazepin-1-ilmetil)pirrolidin-2-ona	Etopropazina HCl
(-)-D-Tartrato de 1-(4-clorofenil)-3(R)-[4-(2-metoxietil)-1-piperazinilmetil]pirrolidin-2-ona	Eticloprida HCl, 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-benzofuran-1,4'-piperidina]	Isotiocianato de etonitazenilo
Clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-4-[4-(5-fluoro-2-pirimidinil)-1-piperazinil]butan-1-ol	Femoxetina HCl
1-(4-Fluorofenil)-4-[4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-	Fenfluramina HCl

il]butan-1-ol; 1-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxitil]-4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazina	
1'-(4-fenilbutil)espiro[1,3-dihidroisobenzofuran-1,4'-piperidina]	Nitrato de fenticonazol
Clorhidrato de 1-(ciclobutilmetil)-2-[3-fenil-2(E)-propenil]pirrolidina	Fipexida HCl
1-(Ciclohexilmetil)-3'-metoxi-5'-fenil-4',5'-dihidro-3'H-espiro[piperidin-4,1'-pirano[4,3-c]pirazol]	Flavoxato HCl
Bromhidrato de 1-(ciclopropilmetil)-4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]piperidina	Flunarizina diHCl
1,4-Bis[espiro[isobenzofuran-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	Decanoato de flufenazina DiHCl
1-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-4-(3-fenilpropil)piperazina	Enantato de flufenazina DiHCl
1-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-4-metilpiperazina	Flufenazina HCl
Clorhidrato de 1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4,4-dimetilhexahidroazepina	N-mostaza de flufenazina DiHCl
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	GBR 12783 DiHCl
Diclorhidrato de 1-[3-(3,4-dimetoxifenil)propil]-4-(4-fenilbutil)perhidro-1,4-diazepina	GBR 12909 DiHCl
Clorhidrato de 1-[3-(4-clorofenoxi)propil]-4-metilpiperidina	GBR 13069 DiHCl
1-[3-(4-Fenil-2H-1,2,3-triazol-2-il)propil]piperidina	GBR-12935 DiHCl
Clorhidrato de 1-[4-(6-metoxinaftalen-1-il)butil]-3,3-dimetilpiperidina	GR 89696 Fumarato
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	Halofantrina HCl
1-Bencil-3-metoxi-3',4'-dihidroespiro(piperidin-4,1'-tieno[3,2-c]pirano)	HEAT HCl
1'-Bencil-3-metoxi-4-fenil-3,4-dihidroespiro[furo[3,4-c]pirazol-1,4'-piperidina]	Hexilcaína HCl
1-Bencil-4-(4-fluorofenoximetil)piperidina	Hicantona
Maleato de 1-bencil-4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]piperidina	Sulfato de hidroxiclороquina
Clorhidrato de 1-bencil-4-[3-fenil-2(E)-	IBZM, S(-)

propeniloximetil]piperidina	
Diclorhidrato de 1-bencil-4-[4-(4-fluorofenil)-3-ciclohexen-1-il]piperazina hemihidratado	ICI-199,441 HCl
1'-Bencilespiro[1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,4'-piperidina]	Tartrato de ifenprodil
1'-Bencilespiro[indan-1,4'-piperidina]	Indatralina HCl
1'-Butil-3-metoxi-4-fenil-3,4-dihidroespiro[furo[3,4-c]pirazol-1,4'-piperidina]	lofetamina HCl
Diclorhidrato de 1-ciclohexil-4-(3-fenoxipropil)piperazina	Hemifumarato de isamoltano
Clorhidrato de 1-hidroxi-1'-(2-feniletil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,4'-piperidina]	Isoxsuprina HCl
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	L-693.403 Maleato
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-dimetil-benzoico	L-741.742 HCl
2-(3,4-Diclorofenil)-N-metil-N-[2-(1,2alfa,3alfa,4beta-tetrametilpiperidin-3beta-il)etil]acetamida	L-745.870 TriHCl
Clorhidrato de 2-(ciclohexilmetilaminometil)-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano	Levetimida HCl, R(-)
Éster etílico del ácido 2(S)-[(3aS,6aR)-5-butyl-4-oxo-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propiónico	Levobunolol HCl
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	Lobelina HCl
2-[3-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]propoxi]-9H-carbazol	Lomerizina diHCl
2-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-ilmetil]-4H-1-benzopiran-4-ona	Succinato de loxapina
2-[N-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-N-metilaminometil]-1-etilpirrolidina	LY-53.857 Maleato
Éster etílico del ácido 2-bencil-3,4,8-trimetil-2-azabicyclo[2.2.2]octano-6-carboxílico	Maprotilina HCl
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	MDL 12.330A HCl
Clorhidrato del éster etílico del ácido 3-(1-bencil-2r,3c,4t-trimetilpiperidin-3t-il)propiónico	Sal de 1,5-naftalendisulfonato 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	Meclizina HCl
Oxalato de 3-(4-metilfenil)-5-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)isoxazol	Mefloquina HCl
3-(N-Bencil-N-metilamino)-1-(4-nitrofenil)piperidina	Mepirilcaína HCl
Yoduro de 3,3'-dietiltiacarbocianina	Besilato de mesoridazina

3-[1-(Benzociclobutan-1-ilmetil)piperidin-4-il]-6-fluoro-1,2-benzisoxazol	Metanosulfonato de metafit
3-[2-(2-Adamantil)etil]-3-azabicyclo[3.2.2]nonano	Metafit
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 difeniletilamina del ácido 3-mercapto-2-metilpropanoico	Metixeno HCl
Monoclorhidrato de 3-fenil-1-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridil)-1-propanona-oxima	Violeta de metileno 3Rax HCl
Bencilato de 3-quinuclidinilo	Metipranolol
3,5-Diclorobenzoato de 3-tropanilo	Mianserina HCl
3-Carboxilato de 3-tropanil-indol HCl	Miconazol
Éster 2-(5-bromo-2-etoxi-fenilamino)-ciclohexilmetílico del ácido 4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-carboxílico	ML-9 HCl
Éster 2-tiofen-2-il-etílico del ácido 4-(2-terc-butilsulfanil-bencil)-piperazin-1-carboxílico	L-Tartrato de Morantel hidrógeno
Éster 1-(2-fluoro-bencil)-piperidin-2-ilmetílico del ácido 4-(3,5-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico	MR 16728 HCl
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
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-feniletoxi)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-ínico 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-feniletoxi)anisol	Naftopidil diHCl

Clorhidrato de 4-[2-(dipropilamino)etil]-5,8-dimetilcarbazol	Mesilato de naltriben
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	Niguldipina HCl, (+/-)-
4-Bromo-N-[1-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-2-trifluorometoxi-bencenosulfonamida	Nisoxetina HCl
4'-Cloro-3-alfa-(difenilmetoxi)tropano HCl	NP-07
Éster 2-{4-[3-(2-trifluorometil-fenotiazin-10-il)-propil]-piperazin-1-il}-etílico del ácido 4-furan-2-ilmetil-piperazin-1-carboxílico	Nilidrina HCl
Clorhidrato de 4-metoxi-1-[2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil]-6H-dibenzo[b,d]pirano	Maleato de octoclolepina, (±)-
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
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-feniletil)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-Feniletil)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-fluoren-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

ES 2 576 844 T3

Ajmalina	Metanosulfonato de fenamilo
Alaproclato HCl	Fenosafranina HCl
Aloe-Emodina	Piboserod
Hidrato de sal alprenolol D-tartrato	Pimozida
Alprenolol HCl	Cloruro de pinacianol
AMI-193	Pindobind, (+/-)-
Aminobenzotropina	Piperacetazina
Amiodarona HCl	Piperidolato HCl
Amodiaquina HCl	Pirenperona
Amorolfina HCl	PPHT HCl, (±)-
Amoxapina	Sal de prenilamina lactato
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	Prociclidina HCl
Anavex 19-144; AE-37met; AN19/AVex-144	Sal de hemisulfato de proflavina
Anavex 7-1037	Propafenona HCl
Metilbromuro de anisotropina	Proparacaína HCl
Anpirtolina	Propiomazina
ARC 239 DiHCl	Protoquilol
Auramina O HCl	Protriptilina HCl
Azaperona	Maleato de pirilamina
Maleato de azatadina	Pirimetamina
Azelastina HCl	Éster 2-bencílico del éster 1-[1-(4-aliloxi-bencil)-piperidin-2-ilmetílico] del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico
Sulfato de bametán	Pamoato de pirvinio
BD 1008 DiHBr	Fumarato de quetiapina
BD-1063	Quinacrina HCl
Benextramina TetraHCl	Rojo de quinaldina
Benfluorex HCl	Dimaleato de quipazina
Benidipina HCl	Maleato de quipazina, 6-nitro-
Benoxatán HCl	Raloxifeno
Fosfato de benproperina	Rimantadina HCl
Bromuro de benzododecinio	Clorhidrato de rimcazol
Benzofetamina HCl	Risperidona
Mesilato de benzotropina	Ritanserina
Hidroxinaftoato de befenio	Ritodrina HCl
Bepredil HCl	RS 23597-190 HCl
Cloruro de berberina	RS 67333 HCl
Betaxolol HCl	RS 67506 HCl

ES 2 576 844 T3

Bifemelano	Safranina O HCl
BMY 7378 DiHCl	Salmeterol
Malonato de bopindolol	SB203186
Maleato de BP 554	SCH-23390 HCl, R(+)-
Bromhexina HCl	Nitrato de sertaconazol
Bromodifenhidramina HCl	Sertindol
Bromperidol	Sertralina
Maleato de bromfeniramina	Sibutramina HCl
BTCP HCl	Clorhidrato de siramesina
Buclizina HCl	SKF-525A HCl
Buflomedil HCl	SKF-96365 HCl
Bupropiona HCl	SNC 121
Buspirona HCl	Espiperona HCl
Sulfato de butacaína	T-226296
Butaclamol HCl, (±)-	Maleato de tegaserod
Butenafina HCl	Terbinafina HCl
Nitrato de butoconazol	Terconazol
BW 723C86 HCl	Terfenadina
Citrato de carbetapentano	Compuesto A relacionado con terfenadina
Maleato de carbinoxamina	Mesilato de tetrindol
Carpipramina DiHCl DiH ₂ O	Malato de tietilperazina
Carvedilol	Maleato de tioperamida
Cefapirina benzatina	Tioproperazina
Maleato de CGS-12066A	Tioridazina
Cloroprocaína HCl	Tiotixeno
Maleato de clorfeniramina	Tiotixeno, (E)-
Clorfenoxamina HCl	Bromuro de tonzonio
Clorprotixeno	Compuesto A relacionado con tioconazol
Cinanserina HCl	TMB-8 HCl
Cinarizina	L-Tartrato de tolterodina
Cirazolina HCl	Citrato de toremifeno
Cis-(+/-)-N-Metil-N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-2-(1-pirrolidinil)ciclohexamina DiHBr	Tramazolina HCl
Cis(Z)-Flupentixol DiHCl	Trans-U-50488 metanosulfonato, (±)-
cis-2-(Ciclopropilmetil)-7-(4-fluorobenzoil)perhidropirido[1,2-a]pirazina	Cloruro de tridihexetilo
cis-2-[4-(trifluorometil)benzil]-3a,4,7,7a-tetrahidroisoindolina	Trifluoperazina HCl
Hidrato de cisaprida	Trifluoperidol HCl

Citalopram HBr	Trihexifenidil HCl
Fumarato de clemastina	Hemi-L-tartrato de trimeprazina
Clemizol HCl	Maleato de trimipramina
Clenbuterol HCl	Tripelenamina HCl
Bromuro de clidinio	Tripolidina HCl
Clobenpropit 2HBr	Isómero Z de tripolidina HCl
Clofazimina	3,5-Dimetilbenzoato de tropanil
Tosilato de clofilio	2-(4-clorofenoxi)butanoato, maleato de tropina
Citrato de clomifeno	U-50488 HCl, (-)-
Compuesto A relacionado con clomifeno	U-62066
Clomipramina	UH 232 maleato, (+)-
Cloperastina HCl	Vesamicol HCl
Clorgilina HCl	Vinpocetina
Clozapina	W-7 HCl
Conesina	WB-4101 HCl

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

Los expertos en la técnica conocen ejemplos bien conocidos de métodos de producción de un profármaco de un compuesto activo dado (por ejemplo en Krogsgaard-Larsen *et al.*, Textbook of Drugdesign and Discovery, Taylor & Francis (abril de 2002)).

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

En una realización preferida, R₁ en los compuestos de fórmula (I) se selecciona de H, -COR₈, y alquilo sustituido o no sustituido. Más preferiblemente, R₁ se selecciona de H, metilo y acetilo. Una realización más preferida es cuando R₁ es H.

15 En otra realización preferida, R₂ en los compuestos de fórmula (I) representa H o alquilo, más preferiblemente metilo.

Aún en otra realización preferida de la invención, R₃ y R₄ en los compuestos de fórmula (I) se sitúan en las posiciones meta y para del grupo fenilo y, preferiblemente, se seleccionan independientemente de halógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

20 En una realización especialmente preferida de la invención, en los compuestos de fórmula (I) tanto R₃ como R₄ junto con el grupo fenilo forman un sistema de anillos condensados opcionalmente sustituidos (por ejemplo, pueden condensarse un grupo anillo sustituido o no sustituido o un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido), más preferiblemente, un sistema de anillos de naftilo.

Además, en los compuestos de fórmula (I), se prefieren en el contexto de la presente invención realizaciones en las que n se selecciona de 2, 3, 4, más preferiblemente n es 2.

25 Finalmente, en otra realización, se prefiere en los compuestos de fórmula (I) que R₅ y R₆ sean, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₆, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos formen un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, en particular un grupo elegido entre grupo morfolinilo, piperidinilo y pirrolidinilo. Más preferiblemente, R₅ y R₆ juntos forman un grupo morfolin-4-ilo.

En variantes preferidas de la invención, el ligando sigma de fórmula (I) se selecciona de:

30 [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
 5 [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
 10 [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
 15 [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
 20 [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
 25 [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
 30 [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
 35 [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
 [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
 40 [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
 [44] 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
 45 [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
 [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
 50 [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
 [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
 55 [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
 [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
 60 [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
 [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 solvatos, estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables.

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

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

En una realización no reivindicada, el ligando sigma en el contexto de la presente invención tiene la fórmula general (II) tal como se representó anteriormente.

En otra realización no reivindicada de la invención, se prefiere que en el compuesto de fórmula (II), al menos uno de R₁ a R₃ sea hidrógeno. En otra realización de la invención, se prefiere que en el compuesto de fórmula (II), al menos uno de R₁ a R₃ sea halógeno. En otra realización, se prefiere que dos de R₁ a R₃ sean hidrógeno o halógeno, siendo el último preferiblemente cloruro.

En otra realización no reivindicada, R₄ en los compuestos de fórmula (II) es preferiblemente un alquilo inferior, más preferiblemente es metilo.

En una realización no reivindicada en los compuestos de fórmula (II), R₅ y R₆ son independientemente un alquilo, más preferiblemente un alquilo C₁-C₆, incluso más preferiblemente etilo o isopropilo.

En otra realización no reivindicada en los compuestos de fórmula (II), R₅ y R₆ forman, junto con el nitrógeno el que están unidos, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, seleccionado preferiblemente de pirrolidina, piperidina, azepan y morfolina.

Además, en una realización no reivindicada en los compuestos de fórmula (II), n es 1, 2, 3, 4 ó 5.

Compuestos preferidos de fórmula (II) son los siguientes:

- [67] 4-[2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltioetil]morfolina;
- [68] 1-[2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltioetil]piperidina;
- [69] 1-[2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltioetil]pirrolidina;
- [70] 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio]-N,N-diisopropil-etanamina;
- [71] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio]-N,N-dietil-etanamina;
- [72] 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio)etil]azepan;
- [73] 4-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)propil]-morfolina;
- [74] 1-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio)propil]-4-pirrolidina;
- [75] 1-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)propil]-4-fenilpiperidina;
- [76] 1-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio)butil]-4-fenilpiperidina;
- [77] 4-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio)butil]morfolina;
- [78] 1-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]piperidina;
- [79] 4-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]morfolina;
- [80] 1-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]pirrolidina;
- [81] 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil)etil]pirrolidina;
- [82] 4-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil)-etil]-morfolina;
- [83] 2-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)-N,N-diisopropiletanamina];
- [84] 1-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)butil]-4-fenilpiperidina;
- [85] 1-[2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfonyl]etilpirrolidina;
- [86] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonyl]-N,N-dietiletanamina;
- [87] 4-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonyl)-butil]-morfolina;
- [88] 1-[2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi]etil]piperidina;
- [89] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina;
- [90] 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]pirrolidina;
- [91] 4-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]morfolina;
- [92] 2-(5-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina;
- [93] 1-[2-(5-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]pirrolidina;
- [94] 4-[2-(5-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]morfolina;
- [95] 1-[2-(5-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]piperidina;
- [96] 4-[4-(5-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)butil]morfolina;
- [97] 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]-4-metilpiperidina;
- [98] 4-[2-(5-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]morfolina;
- [99] 4-[2-(1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]morfolina;
- [100] N-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]-N,N-diisopropilpropan-2-amina;
- [101] 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]piperidina;
- [102] 4-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]morfolina;

- [103] 4-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]pirrolidina;
 [104] 2-[1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio]-N,N-dietiletanamina;
 [105] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio]-N,N-dietilbutan-1-amina;
 [106] 1-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)butil]piperidina;
 5 [107] 1-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)butil]pirrolidina;
 [108] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil]-N,N-dietiletanamina;
 [109] 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil)etil]pirrolidina
 [110] 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil)etil]morfolina
 [111] 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil)etil]-N,N-dietilamina;
 10 [112] 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonyl)etil]pirrolidina
 [113] 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonyl)etil]-N,N-diisopropilamina;
 [114] 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonyl)etil]-N,N-dietilamina;

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

- 15 Adicionalmente, en otra realización no reivindicada de la invención el compuesto de fórmula (II) es una sal oxálica del mismo.

Sales preferidas de los compuestos de fórmula II son las siguientes:

- [115] oxalato de 4-[2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio-etil]morfolina;
 [116] oxalato de 1-[2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio)etil]piperidina;
 [117] oxalato de 1-[2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio-etil]pirrolidina;
 20 [118] oxalato de 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio]-N,N-diisopropil-etanamina;
 [119] oxalato de 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio]-N,N-dietil-etanamina;
 [120] oxalato de 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio)etil]azepan;
 [121] oxalato de 4-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)propil]morfolina;
 [122] oxalato de 1-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio)propil]-pirrolidina;
 25 [123] oxalato de 1-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)propil]-4-fenilpiperidina;
 [124] oxalato de 1-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio)butil]-4-fenilpiperidina;
 [125] oxalato de 4-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio)butil]morfolina;
 [126] oxalato de 1-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]piperidina;
 [127] oxalato de 4-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]-morfolina;
 30 [128] oxalato de 1-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]pirrolidina;
 [129] oxalato de 4-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]morfolina;
 [130] clorhidrato de 4-[2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)-etil]morfolina.
 [131] oxalato de 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]-4-metil-piperidinio;
 [132] oxalato de 4-[2-(5-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]morfolinio;
 35 [133] oxalato de 4-[2-(1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]morfolinio;
 [134] oxalato de N-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]-N,N-diisopropilpropan-2-amino
 [135] oxalato de 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]piperidinio
 [136] oxalato de 4-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]morfolinio;
 [137] oxalato de 4-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]pirrolidinio
 40 [138] oxalato de 2-[1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio]-N,N-dietiletanaminio.

En una variante no reivindicada de la invención, el ligando sigma de fórmula (II) es oxalato de 4-[2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio-etil]-morfolina.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse tal como se da a conocer en la solicitud previa WO2008/055932.

- 45 En otra realización no reivindicada, el ligando sigma en el contexto de la presente invención tiene la fórmula general (III) tal como se representó anteriormente.

En otra realización no reivindicada de la invención, se prefiere que en el compuesto de fórmula (III) R₂ sea preferiblemente hidrógeno o alquilo; más preferiblemente hidrógeno.

En el compuesto de fórmula (III) también se prefiere que m sea 1 ó 2, y también que n sea 0 ó 1.

- 50 Además, en el compuesto de fórmula (III) también se prefiere que R₃ y R₄ sean o bien hidrógeno o bien alquilo; más preferido o bien hidrógeno o bien metilo; y lo más preferido que ambos sean hidrógeno.

- Además, se prefiere que en el compuesto de fórmula (III) R₁ se seleccione del grupo formado por alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido; más preferido alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido y heterocíclico aromático; y lo mas preferido, metilo, t-butilo, ciclohexilo y fenilo.

- 55 Además, también se prefiere que R₅ y R₆ juntos formen un heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo, en particular morfolin-4-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, 4-fenilpiperidin-1-ilo,

3-fenilpiperidin-1-ilo, 4-bencilpiperazin-1-ilo, 4-fenil-piperazin-1-ilo, 2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-ilo, azepan-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-fenil-pirrolidin-1-ilo, isoindolin-2-ilo o imidazol-1-ilo; especialmente cuando R₂ es hidrógeno, m es 1 y n es 1; más especialmente cuando R₃ y R₄ son ambos hidrógeno; y incluso más especialmente cuando R₁ es fenilo sustituido o no sustituido. Se obtienen buenos resultados cuando R₅ es bencilo y R₆ es metilo.

Las realizaciones y preferencias no reivindicadas anteriores para R₁ a R₆, n, m y la línea discontinua ---- pueden combinarse para dar compuestos preferidos adicionales.

Los compuestos no reivindicados individuales particulares de la invención que se encuentran bajo la fórmula (III) incluyen los compuestos enumerados a continuación:

- 10 [139] 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 [140] oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 [141] 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
 [142] oxalato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
 [143] (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol,
 15 [144] 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
 [145] oxalato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
 [146] 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
 [147] oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
 [148] 4-(2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol,
 20 [149] 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]etil)-1H-indazol,
 [150] oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]etil)-1H-indazol,
 [151] 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
 [152] oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
 [153] (E)-4-(2-(azepan-1-il)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol,
 25 [154] oxalato de (E)-4-(2-(azepan-1-il)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol,
 [155] (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
 [156] (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]etiliden)-1H-indazol,
 [157] oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]etiliden)-1H-indazol,
 30 [158] (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
 [159] 1,2,3,4-tetrahidro-2-((E)-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)etil)isoquinolina,
 [160] oxalato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-((E)-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)etil)isoquinolina,
 [161] (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(3-fenilpiperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
 [162] (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(3-fenilpirrolidin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
 35 [163] oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(3-fenilpirrolidin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
 [164] (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol,
 [165] (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
 [166] 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)-1H-indazol,
 [167] oxalato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)-1H-indazol,
 40 [168] 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
 [169] oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
 [170] 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)-1H-indazol,
 [171] oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)-1H-indazol,
 [172] 2-(2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)etil)isoindolina,
 45 [173] oxalato de 2-(2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)etil)isoindolina,
 [174] 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol,
 [175] 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol,
 [176] 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol,
 [177] 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol,
 50 [178] oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol,
 [179] 4-(2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil)-1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
 [180] dioxalato de 4-(2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil)-1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
 [181] 1,2,3,4-tetrahidro-2-(2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)etil)-isoquinolina,
 [182] oxalato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-(2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)etil)-isoquinolina,
 55 [183] 4-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
 [184] cis-1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1-fenil-ciclopenta[c]pirazol,
 [185] oxalato de cis-1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1-fenil-ciclopenta[c]pirazol,
 [186] cis-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 [187] oxalato de cis-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 60 [188] 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]etil)ciclopenta[c]pirazol,
 [189] oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]etil)ciclopenta[c]pirazol,

- [190] N-bencil-2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol-4-il)-N-metil-etanamina,
 [191] mezcla diastereomérica de 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(3-fenilpiperidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol,
 [192] N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina,
 [193] 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 5 [194] oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 [195] oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
 [196] 4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
 [197] 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1-metil-1H-indazol,
 [198] oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1-metil-1H-indazol,
 10 [199] N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina,
 [200] oxalato de N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina,
 [201] 4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
 [202] oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
 [203] 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
 15 [204] oxalato de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
 [205] cis-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
 [206] oxalato de cis-1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil)-1H-indazol,
 [207] N-bencil-2-(1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-N-metil-etanamina,
 [208] 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indazol,
 20 [209] oxalato de 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(isoindolin-2-il)etil)-1H-indazol,
 [210] 1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
 [211] (+)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 [212] oxalato de (+)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 [213] (-)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 25 [214] oxalato de (-)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 [215] oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol,
 [216] oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
 [217] (E)-N-bencil-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)-N-metil-etanamina,
 [218] oxalato de (E)-N-bencil-2-(6,7-dihidro-1-fenil-1H-indazol-4(5H)-iliden)-N-metil-etanamina,
 30 [219] (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol,
 [220] oxalato de (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol,
 [221] (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(cis-2,6-dimetilmorfolino-4-il)-etiliden)-1H-indazol,
 [222] oxalato de (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(cis-2,6-dimetil-morfolino-4-il)etiliden)-1H-indazol,
 [223] (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolino-4-il)etiliden)-1H-indazol,
 35 [224] oxalato de (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(morfolino-4-il)-etiliden)-1H-indazol,
 [225] (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(piperidin-1-il)etiliden)-1H-indazol,
 [226] oxalato de (E)-1-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(piperidin-1-il)-etiliden)-1H-indazol,
 [227] (E)-4-(2-(N,N-dietilamino)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol,
 [228] oxalato de (E)-4-(2-(N,N-dietilamino)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol,
 40 [229] (E)-4-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etiliden)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol,
 [230] (E)-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etiliden)-1-fenil-1H-indazol,
 [231] 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 [232] oxalato de 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)-1-fenil-1H-indazol,
 [233] oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-(2-(piperidin-1-il)etil)ciclopenta[c]pirazol,
 45 [234] 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-[2-(tiomorfolin-4-il)etil]ciclopenta[c]pirazol,
 [235] oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-1-fenil-4-[2-(tiomorfolin-4-il)etil]ciclopenta[c]pirazol,
 [236] 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
 [237] oxalato de 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
 [238] 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
 50 [239] 4-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etil)-1,4,5,6-tetrahidro-1-fenilciclopenta[c]pirazol,
 [240] 4-(2-(azepan-1-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-1H-indazol,
 [241] N-bencil-2-(1-terc-butil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina,
 [242] 1-terc-butil-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
 [243] oxalato de 1-terc-butil-4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
 55 [244] (-)-N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina,
 [245] (+)-N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina,
 [246] N-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)etil)-N-metilciclohexanamina,
 [247] 4,5,6,7-tetrahidro-4-(2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1-metil-1H-indazol,
 [248] 4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-4-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-1H-indazol,
 60 [249] N-bencil-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-indazol-4-il)-N-metiletanamina,
 [250] 4,5,6,7-tetrahidro-1-fenil-4-(2-[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]-etil)-1H-indazol.

Aunque se enumeran los oxalatos, otras sales farmacéuticamente aceptables también forman parte de este grupo de compuestos preferidos.

En una variante no reivindicada de la invención, el ligando sigma de fórmula (III) se seleccionan de:

- [251] oxalato de 4-(2-(1-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)morfolina;
- [252] oxalato de 4-(1-(2-(1-metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)etil)piperidin-4-il)benzoniitrilo; y
- [253] acetato de 1-(4-(7-((5-bromotiofen-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)fenil)etilo.

5 Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse tal como se da a conocer en la solicitud previa WO2006/021463.

En una realización particular de la presente invención, el dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía es dolor superficial y/o profundo y por ejemplo es dolor neuropático periférico, con neuralgia, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia y/o hiperpatía.

10 En otro aspecto de la presente invención, el dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía tal como se definió anteriormente en el presente documento está acompañado de neuropatía y/o neuritis. Más preferiblemente, el dolor es hiperalgesia térmica o alodinia mecánica.

15 “Dolor neuropático” se define por la IASP como “dolor iniciado o provocado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). Para los fines de esta invención esta expresión debe tratarse como sinónimo de “dolor neurogénico” que se define por la IASP como “dolor iniciado o provocado por una lesión primaria, disfunción o perturbación transitoria en el sistema nervioso central o periférico”. El dolor neuropático según esta invención se limita al dolor neuropático resultante de una cirugía.

20 Según la IASP “alodinia” se define como “un dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). Según la IASP “dolor neuropático periférico” se define como “un dolor iniciado o provocado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso periférico” y “dolor neurogénico periférico” se define como “un dolor iniciado o provocado por una lesión primaria, disfunción o perturbación transitoria en el sistema nervioso periférico” (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 213).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

45 Tal como se indicó anteriormente, un aspecto no reivindicado de esta invención se refiere al uso del ligando sigma tal como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento del dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía.

Los aditivos o materiales auxiliares de una composición farmacéutica según la presente invención pueden seleccionarse entre vehículos, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores de aroma tales como azúcares, antioxidantes, aglomerantes, adhesivos, disgregantes, antiadherentes, deslizantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, esto puede implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o vehículos para aplicación parenteral. La selección de estos aditivos y/o materiales auxiliares y las cantidades que van a usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica. La composición farmacéutica que comprende el ligando sigma según la invención puede adaptarse a cualquier forma de administración, puede ser por vía oral o parenteral, por ejemplo por vía pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa. Por tanto, la formulación según la invención puede adaptarse para aplicación por vía tópica o sistémica, particularmente para administración dérmica, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intravesical, intraósea, intracavernosa, pulmonar, bucal, sublingual, ocular, intravítrea, intranasal, percutánea, rectal, vaginal, oral, epidural, intratecal, intraventricular, intracerebral, intracerebroventricular, intracisternal, intramedular, perimedular, intracraneal por medio de agujas o catéteres con o sin dispositivos de bombeo, u otras vías de aplicación.

Preparaciones adecuadas para aplicaciones por vía oral son comprimidos, píldoras, comprimidos oblongos, cápsulas de gelatina, gomas de mascar, cápsulas, gránulos, gotas o jarabes.

Preparaciones adecuadas para aplicaciones por vía parenteral son disoluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles, aerosoles o pulverizaciones.

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

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

La forma adecuada para aplicación por vía rectal es por medio de de supositorios.

Además, la composición puede presentarse en una forma adecuada para administración una vez al día, a la semana o al mes.

Por consiguiente, en otro aspecto no reivindicado la invención proporciona un método de tratamiento de un paciente que padece dolor postquirúrgico, o es probable que padezca dolor como resultado de una operación quirúrgica, que comprende administrar al paciente que necesita un tratamiento o una profilaxis de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando sigma a la frecuencia de tratamiento apropiada tal como se definió anteriormente.

En algunas realizaciones, el dolor postquirúrgico incluye uno o más de: alodinia, hiperalgesia, dolor inducido térmicamente, dolor inducido mecánicamente o dolor en reposo. Por ejemplo, el dolor postquirúrgico puede incluir dolor inducido mecánicamente y/o dolor en reposo. En algunos casos, el dolor postquirúrgico incluye dolor en reposo.

En ciertas realizaciones, se suprime, mejora y/o previene la alodinia, y en algunas realizaciones, se suprime, mejora y/o previene la hiperalgesia. En algunos casos, el dolor es dolor crónico. En otros casos, el dolor es proximal y/o cerca de uno o más sitio(s) de incisión, herida o traumatismo externo. Los aspectos adicionales de los métodos objeto incluyen métodos de mejora y/o prevención del desarrollo o la evolución del dolor postquirúrgico administrando los ligandos sigma objeto. En ciertas realizaciones, el ligando sigma puede administrarse antes de una actividad que probablemente de como resultado incisión, herida o traumatismo externo, tal como cirugía. Por ejemplo, la formulación de emulsión puede administrarse 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 5 horas, 10 horas, 15 horas, 24 horas o incluso más, tales como 1 día, varios días, o incluso una semana, dos semanas, tres semanas o más antes de la actividad que probablemente de como resultado incisión, herida o traumatismo externo, tal como antes de la cirugía. En otras realizaciones, el ligando sigma puede administrarse durante y/o tras la cirugía o actividad que da como resultado incisión, herida o traumatismo externo. En algunos casos, el ligando sigma se administra 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, o más, tras la cirugía o actividad que da como resultado incisión, herida o traumatismo externo.

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 según la forma de administración y el compuesto particular elegido y, además, variará según el paciente en tratamiento, la edad del paciente, el tipo de dolor que está tratándose. Deseará generalmente iniciar el tratamiento con pequeñas dosificaciones sustancialmente inferiores a la dosis óptima del compuesto y aumentará la dosificación mediante pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. Cuando se administra la composición 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

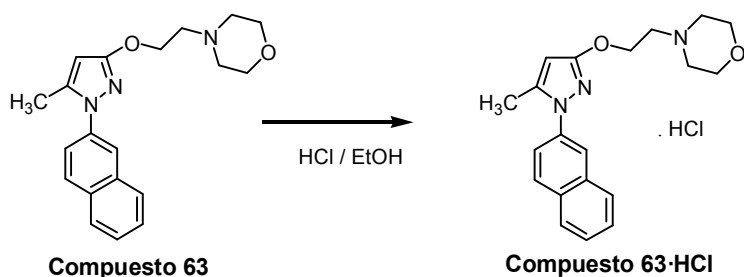
terapéuticos comparables y el nivel de dosificación es del mismo orden de magnitud que se emplea generalmente con estos otros agentes terapéuticos.

5 Por ejemplo, el régimen de dosificación que debe administrarse al paciente dependerá del peso del paciente, el tipo de aplicación, el estado y la gravedad de la enfermedad. Un régimen de dosificación preferido comprende una administración de un compuesto según la presente invención dentro de un intervalo de 0,01 a 300 mg/kg, más preferiblemente de 0,01 a 100 mg/kg y lo más preferible de 0,01 a 50 mg/kg.

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de ciertas realizaciones de la invención y no puede considerarse que la restrinjan de ninguna manera.

10 Ejemplos

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



15 El compuesto 63 puede prepararse tal como se dio a conocer en la solicitud previa WO2006/021462. Su clorhidrato puede obtenerse según el siguiente procedimiento:

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

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

Pureza por HPLC: 99,8%

25 Ejemplo 2. Evaluación de la actividad analgésica frente al dolor postoperatorio en ratas

Se realizó la inducción de la anestesia en ratas con isoflurano al 3% para uso veterinario, empleando un vaporizador Ohmeda y una cámara de anestesia. Se mantuvo la anestesia durante la operación quirúrgica mediante un tubo que dirige los vapores de isoflurano al hocico del animal. Una vez que se anestesiaron las ratas, se les tumbó en una posición boca abajo y se limpiaron sus patas traseras derechas con alcohol.

30 Entonces, se hizo una incisión en la piel de la pata trasera de aproximadamente 10 mm por medio de un bisturí, comenzando a aproximadamente 5 mm desde el talón y extendiéndose hacia los dedos. Se localizó la fascia y por medio de unas tijeras curvas se elevó el músculo y se hizo una incisión longitudinal de aproximadamente 5 mm, por tanto el origen del músculo y su inserción permanecieron intactos. Por tanto, se lesionaron tanto los tejidos superficiales (piel) y profundos (músculo) como los nervios. Se cosió la piel de la pata con un punto de sutura con
35 seda trenzada (3.0) y se limpió la herida con povidona.

Se realizó la evaluación siempre 4 horas tras la cirugía (incisión plantar), 30 ó 60 minutos tras la administración de dicho producto. Se llevaron a cabo dos tipos de análisis:

- 5 - Se sometió a prueba la alodinia mecánica usando filamentos de von Frey: se colocaron los animales en cilindros de metacrilato sobre una superficie elevada, con suelo de malla metálica perforada con el fin de aplicar los filamentos. Tras un periodo de aclimatación de aproximadamente 30 minutos dentro de los cilindros, se estimularon ambas patas traseras (la pata lesionada y la no lesionada, sirviendo ésta última como control), comenzando con el filamento de fuerza más baja (0,4 g) y alcanzando un filamento de 15 g. La respuesta del animal al dolor se manifestó mediante la retirada de la pata como consecuencia del estímulo doloroso provocado por un filamento. Se registró el umbral de presión (fuerza en gramos) que provocó la retirada de la pata.
- 10 - Se sometió a prueba la hiperalgesia térmica usando una prueba plantar Ugo Basile: se colocaron los animales en las jaulas de metacrilato de dicho aparato, que tienen un suelo de cristal. El periodo de aclimatación dentro de las jaulas fue de aproximadamente 10 minutos. El estímulo térmico provino de una lámpara que se movía por debajo del suelo de cristal y que se aplicó a ambas patas, con un intervalo mínimo de 1 minuto entre ambas estimulaciones con el fin de evitar comportamientos de aprendizaje. La rata podía retirar la pata libremente cuando siente el dolor producido por el calor que proviene desde la lámpara; entonces se apaga y se registra el tiempo de latencia hasta la respuesta de retirada en segundos. Con el fin de evitar hacer daño a la pata del animal, se apagó la lámpara automáticamente tras 32 segundos.
- 15

INCISIÓN PLANTAR – ALODINIA MECÁNICA

Tratamiento:

20 Figura 1: Resultados obtenidos con un ligando sigma conocido (BD-1063) administrado por vía intraperitoneal 30 min. antes de evaluarse la alodinia mecánica en la pata trasera ipsolateral (operada) de ratas

Figura 2: Resultados obtenidos con el compuesto 63 administrado por vía intraperitoneal 30 min. antes de evaluarse la alodinia mecánica en la pata trasera ipsolateral (operada) de ratas.

25 Comparación de prevención/tratamiento:

Figura 3: Resultados comparativos de la alodinia mecánica obtenidos con diclofenaco sódico, usado comúnmente para el tratamiento del dolor postquirúrgico, administrado antes (prevención) y tras (tratamiento) la cirugía en la pata trasera ipsolateral (operada) de ratas.

30 Figura 4: Resultados comparativos de la alodinia mecánica para BD-1063 y el compuesto 63 administrados antes (prevención) y tras (tratamiento) la cirugía en la pata trasera ipsolateral (operada) de ratas.

INCISIÓN PLANTAR – HIPERALGESIA TÉRMICA

Comparación de prevención/tratamiento:

35 Figura 5: Resultados comparativos de la hiperalgesia térmica obtenidos con diclofenaco sódico, usado comúnmente para el tratamiento del dolor postquirúrgico, administrados antes (prevención) y tras (tratamiento) la cirugía en la pata trasera ipsolateral (operada) de ratas.

Figura 6: Resultados comparativos de la hiperalgesia térmica para el compuesto 63 administrado antes (prevención) y tras (tratamiento) la cirugía en la pata trasera ipsolateral (operada) de ratas.

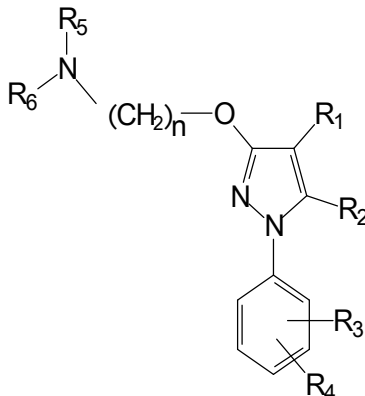
40 El principal problema observado en la hiperalgesia térmica es el mismo que para la prueba previa descrita (alodinia mecánica).

Los ligandos sigma son eficaces frente al dolor postoperatorio reduciendo tanto la alodinia mecánica como la hiperalgesia térmica. Es importante indicar que se observa actividad tanto cuando se administra antes (prevención) como tras (tratamiento) la cirugía y que, en contraposición a diclofenaco (figura 3 y 5), la potencia aumenta cuando el compuesto se administró antes de la cirugía (figura 4 y 6).

45

REIVINDICACIONES

1. Ligando sigma para su uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor desarrollado como consecuencia de la cirugía, teniendo el ligando sigma la fórmula general (I):



5

(I)

en la que

10

R₁ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -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;

15

R₂ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -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;

20

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -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 condensados opcionalmente sustituido;

25

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -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 no sustituido;

30

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

t es 1, 2 ó 3;

35

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

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

2. Ligando sigma para uso según la reivindicación 1, en el que el dolor se selecciona de dolor agudo y/o crónico desarrollado como consecuencia de la cirugía.

3. Ligando sigma para uso según la reivindicación 2, en el que el dolor se selecciona de dolor superficial y/o profundo secundario a una lesión tisular quirúrgica, y/o dolor neuropático, neuralgia, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, neuritis o neuropatía secundarios a un procedimiento quirúrgico.
- 5 4. Ligando sigma para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se selecciona de un antagonista de receptores sigma seleccionado preferiblemente de un antagonista neutro, un agonista inverso o un antagonista parcial.
5. Ligando sigma para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₁ se selecciona de H, -COR₈ y alquilo sustituido o no sustituido.
- 10 6. Ligando sigma para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₂ es H o alquilo.
7. Ligando sigma para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₃ y R₄ forman juntos un sistema de anillos de naftilo condensados.
8. Ligando sigma para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₅ y R₆ forman juntos un grupo morfolin-4-ilo.
- 15 9. Ligando sigma para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo el ligando sigma 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina, o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. Ligando sigma para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo el ligando sigma clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina.

FIGURA 1

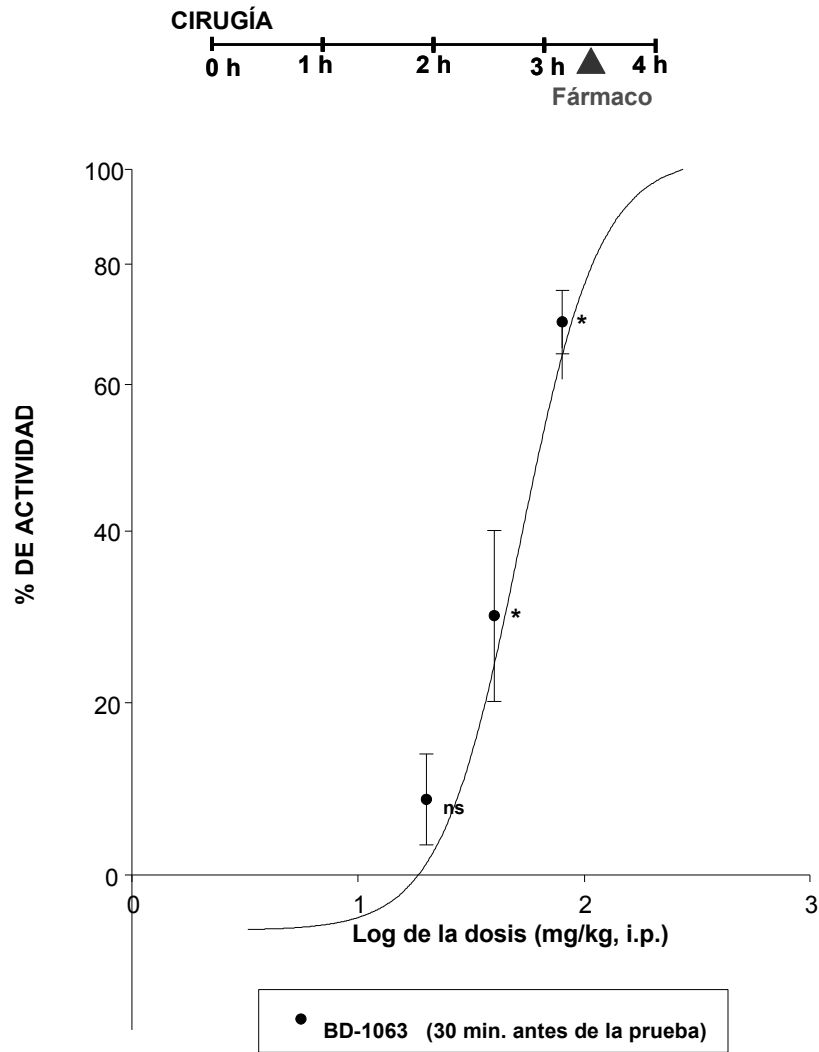


FIGURA 2

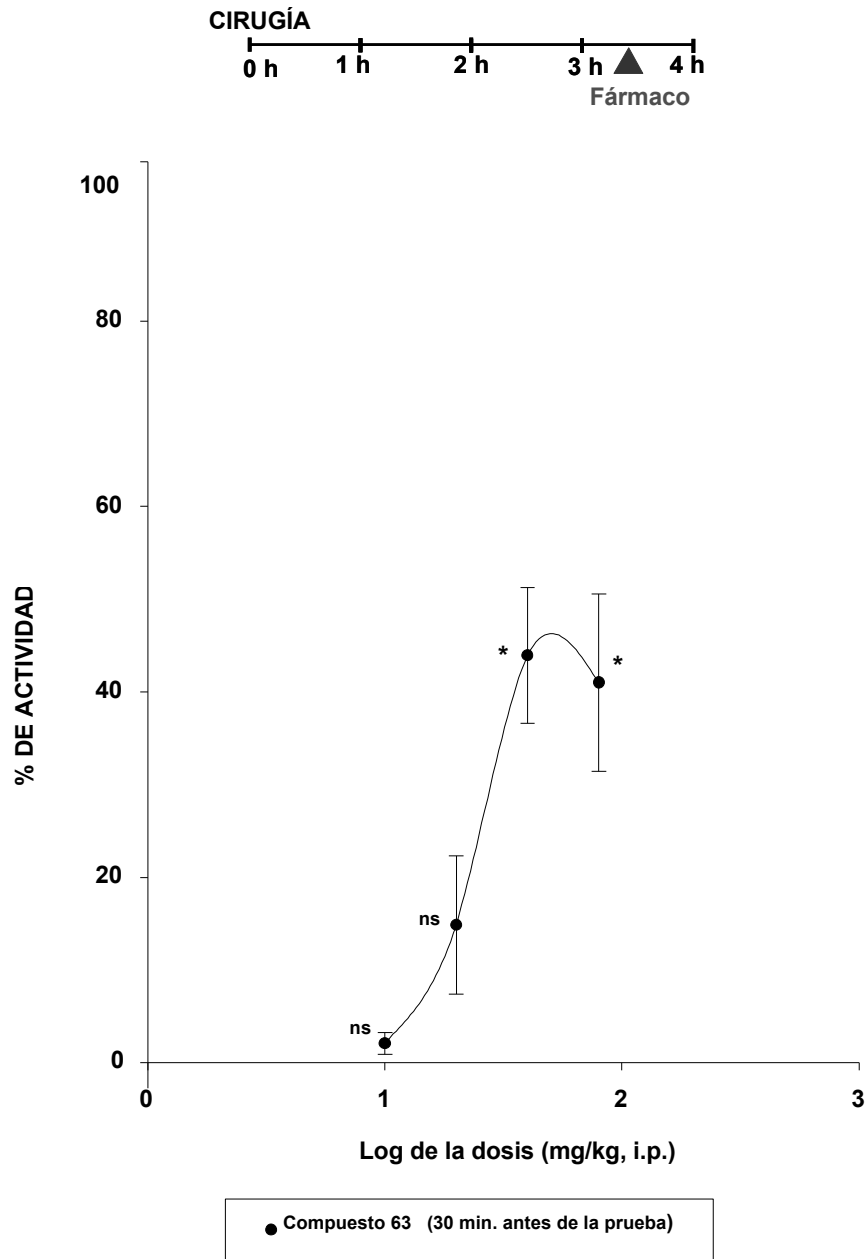


FIGURA 3

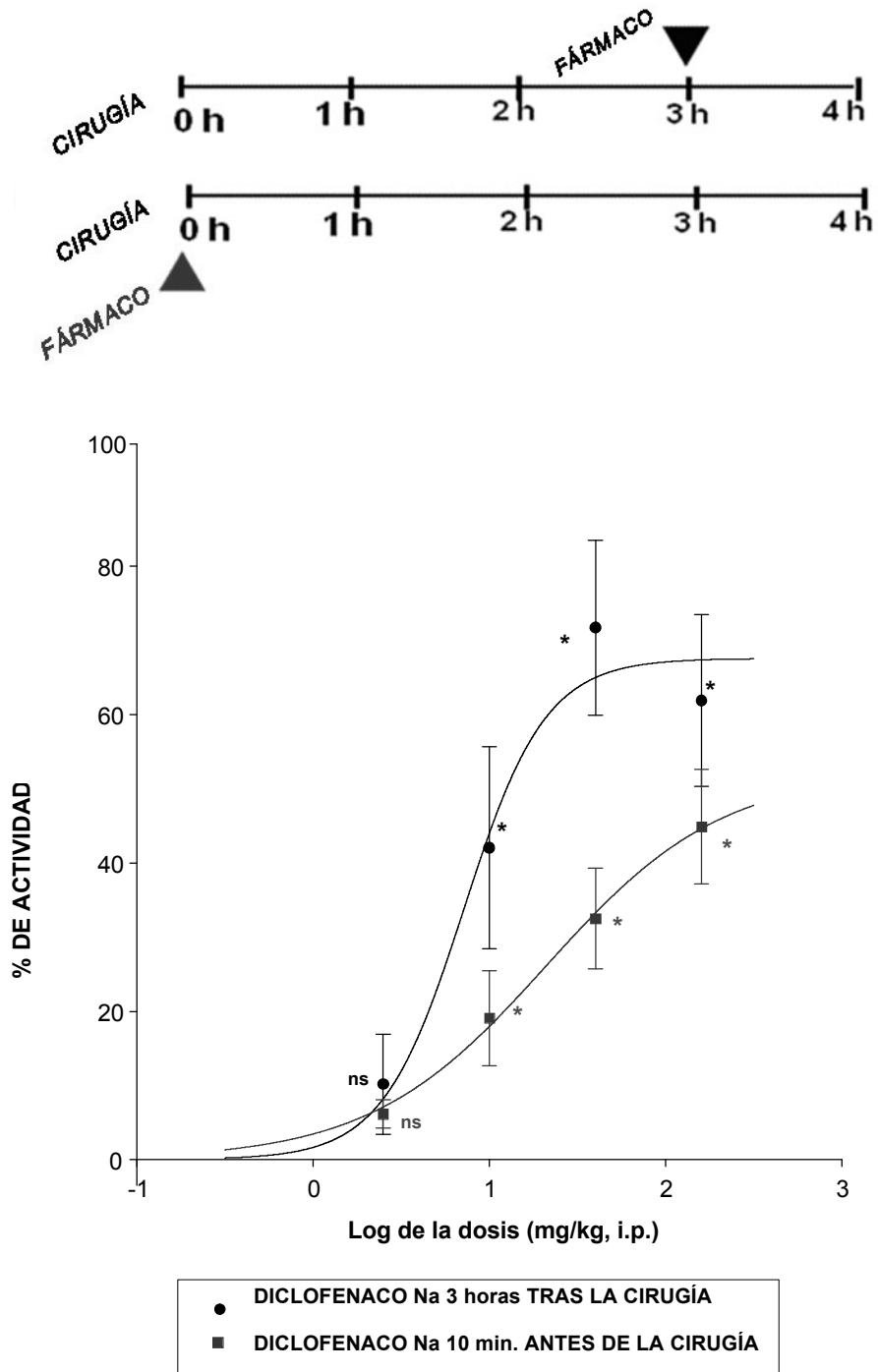


FIGURA 4

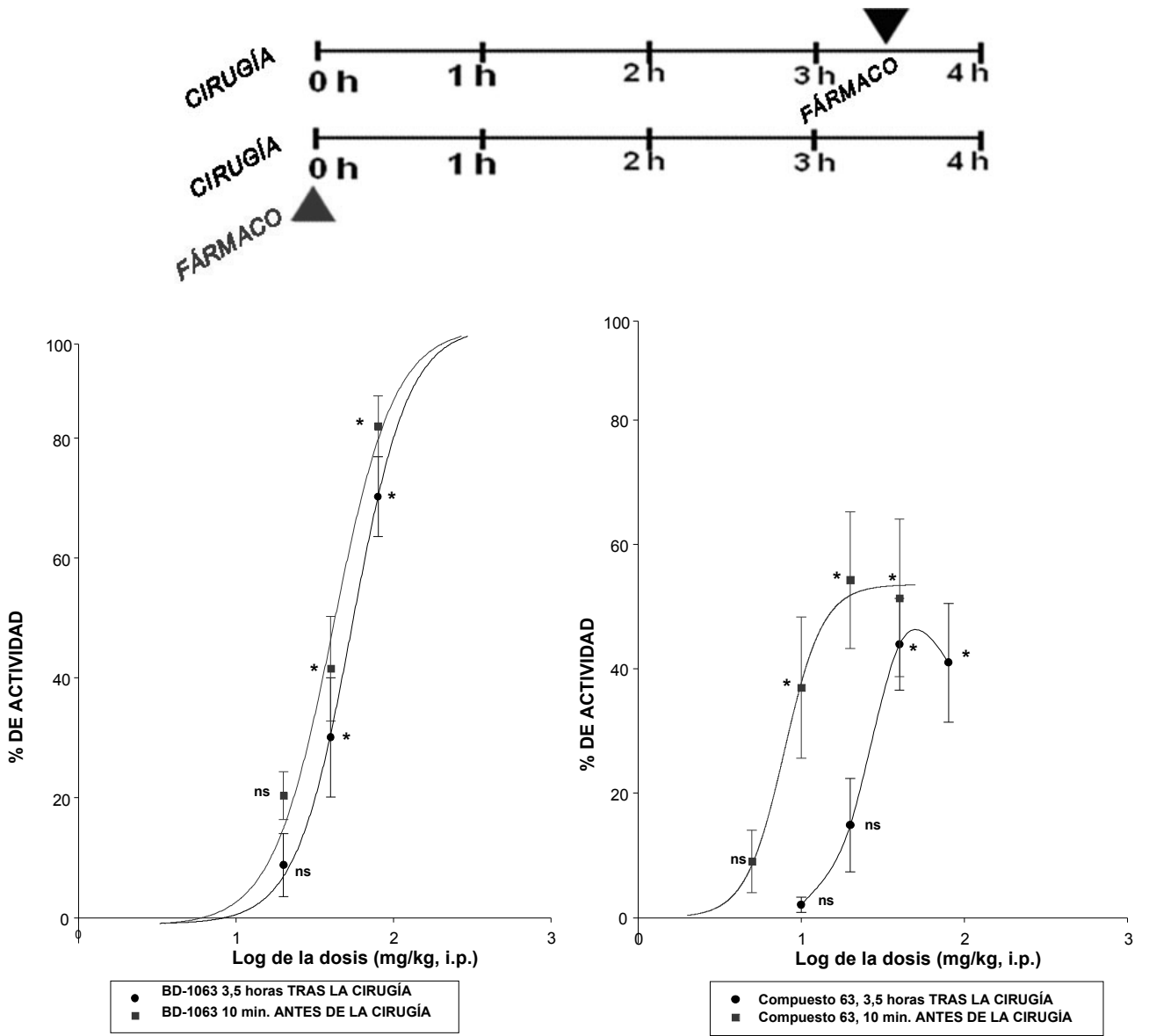
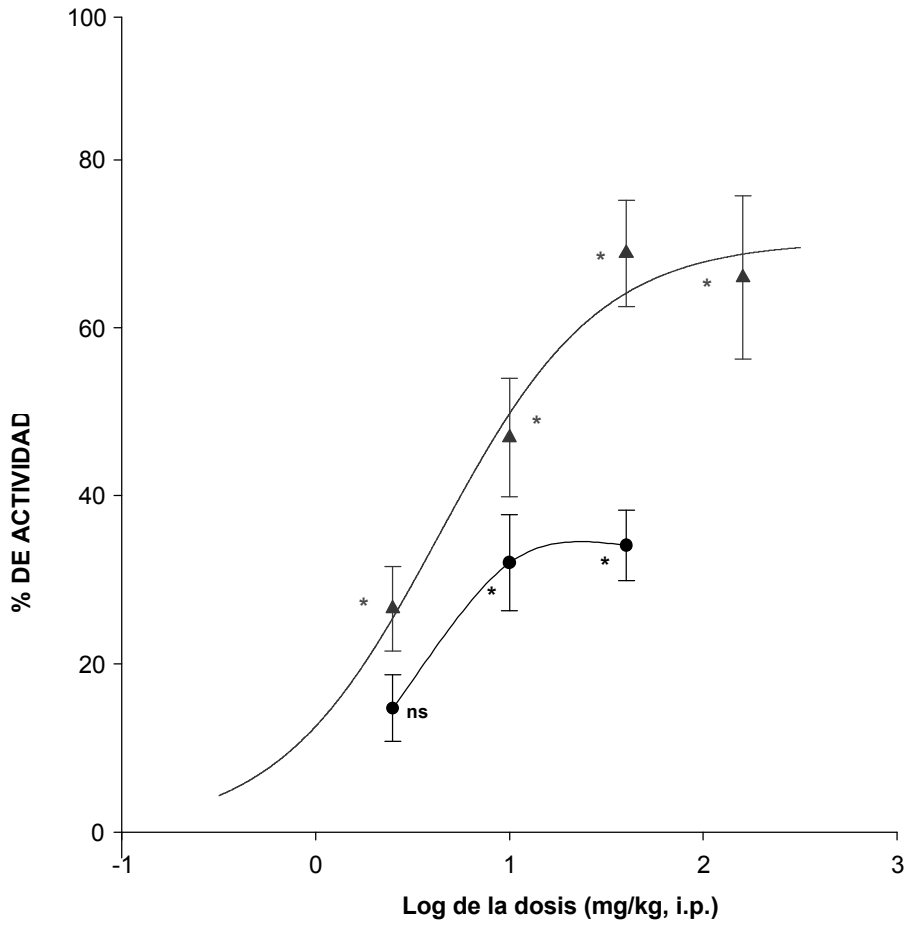
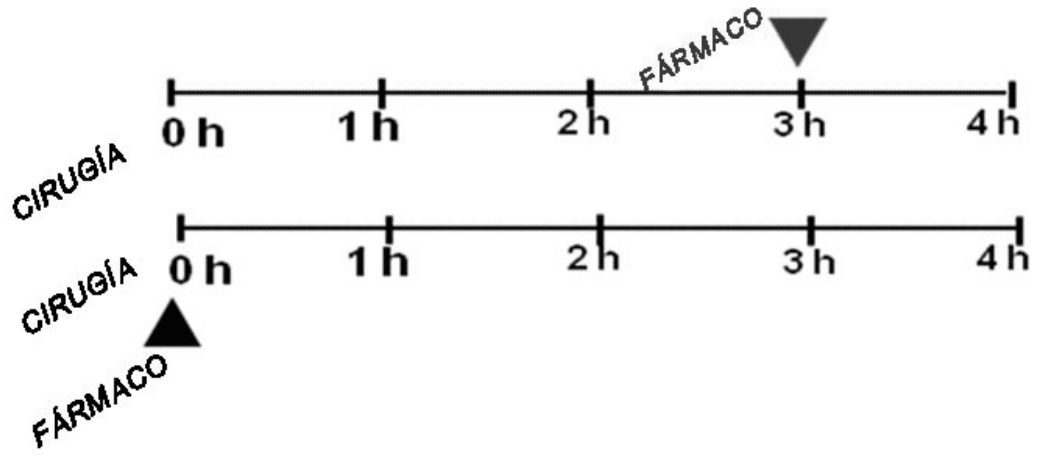


FIGURA 5



▲ DICLOFENACO Na 3 horas TRAS LA CIRUGÍA
● DICLOFENACO Na 10 min. ANTES DE LA CIRUGÍA

FIGURA 6

