(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 626 672**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2011 PCT/EP2011/071584**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2012 WO12072782**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2011 E 11794082 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2646025**

(54) Título: **Uso de ligandos sigma en dolor por cáncer de huesos**

(30) Prioridad:

03.12.2010 EP 10382330

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.07.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

ZAMANILLO-CASTANEDO, DANIEL;
VELA-HERNÁNDEZ, JOSÉ MIGUEL y
PLATA-SALAMAN, CARLOS

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 626 672 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de ligandos sigma en dolor por cáncer de huesos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a ligandos de receptores sigma, más particularmente a algunos derivados de indazol, y a composiciones farmacéuticas que los comprenden, para su uso en la terapia y/o la profilaxis de dolor asociado a cáncer de huesos.

Antecedentes

Los opioides se usan comúnmente para el tratamiento del dolor por cáncer (N.I. Cherny Eur J Cancer Supplement 2005, 3, 61-75; J. Menten Eur J Cancer Supplement 2005, 3, 77-86).

El dolor por cáncer de huesos es una manifestación abrumadora del cáncer metastásico. Desafortunadamente, las terapias actuales pueden ser ineficaces, y cuando son ineficaces, la duración de la supervivencia del paciente normalmente excede la duración del alivio de dolor. Se necesitan urgentemente nuevas terapias de base mecanística.

Los pacientes con tumores malignos que se han metastatizado al hueso se enfrentan a menudo con una mala calidad de vida. Las complicaciones esqueléticas como secuelas de la enfermedad metastásica se manifiestan en sí mismas en ~70% de los pacientes con carcinoma prostático o de mama avanzado. Se descubren metástasis esqueléticas en >90% de los pacientes que mueren de carcinoma de próstata o de mana. El dolor por cáncer de huesos es uno de los síntomas más comunes presentados por pacientes con cáncer. Los carcinomas de próstata y de mama metastásicos son contribuidores principales a la prevalencia del dolor de huesos inducido por cáncer. Por tanto, el dolor del cáncer de huesos también representa el dolor más común en pacientes humanos con cáncer avanzado, debido a que los tumores más comunes incluyendo cánceres de mama, próstata y pulmón tienen una notable propensión a metastatizarse al hueso.

Los pacientes humanos con cáncer que están en estadios avanzados de la enfermedad, particularmente aquellos con metástasis ósea, notifican que experimentan dolor significativo y la intensidad del dolor parece estar relacionada con el grado de destrucción ósea.

Los pacientes con cáncer con implicación esquelética a menudo padecen fracturas, hipercalcemia, compresión de la médula espinal y dolor grave, todo lo cual, tal como se menciona, contribuye a un aumento de morbilidad y una disminución de la calidad de vida.

El dolor que se origina de metástasis esqueléticas habitualmente aumenta en magnitud a lo largo de la evolución de la enfermedad y normalmente se divide en dos categorías: dolor en curso y dolor intercurrente o incidental.

El dolor en curso, que es habitualmente el primer síntoma del cáncer de huesos, comienza como un dolor pulsátil, constante, sordo que aumenta en intensidad con el tiempo y se exacerba por el uso de las partes implicadas del esqueleto.

Con el aumento del tiempo y la destrucción ósea, el dolor se intensifica y entonces pueden producirse espontáneamente episodios intermitentes de dolor extremo o, más comúnmente, después de cargar peso o del movimiento de la extremidad afectada. Este dolor se denomina “dolor incidental o intercurrente”.

De estos dos tipos de dolor, el dolor intercurrente es más difícil de controlar ya que, por ejemplo, las dosis de opioides necesarias para controlar este dolor son frecuentemente mayores que las necesarias para controlar el dolor en curso y por tanto van acompañadas de efectos secundarios no deseados significativos tal como se comenta más adelante.

La alodinia mecánica es la percepción dolorosa de estímulos mecánicos que normalmente no se perciben como nocivos. Con este dolor por cáncer de huesos, puede generarse esta forma aguda de dolor provocado por el movimiento mediante el uso moderado de la extremidad, al toser o girarse en la cama y tiene una receptividad disminuida a agentes terapéuticos convencionales.

La intensidad del dolor varía entre pacientes con cáncer y depende de la sensibilidad al dolor del paciente, el tipo de cáncer y la ubicación del tumor. Se han usado las directrices de tratamiento del cáncer proporcionadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la práctica clínica de tratamiento del dolor y oncología. El tratamiento de pacientes humanos con cáncer incluye el uso de opioides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides, anestésicos locales, antidepresivos y anticonvulsivos o bien solos o bien en combinación.

El dolor crónico resistente a agentes antiinflamatorios, quimioterapia, radioterapia, cirugía y/o bisfosfonatos se combate normalmente con medicaciones para el dolor fuerte. El tratamiento con opioides del dolor por cáncer de huesos avanzado es común y eficaz para aliviar el dolor. Desafortunadamente, las dosis de opioides requeridas para atenuar el dolor de huesos (120 mg/kg al día) pueden producir efectos secundarios no deseados, tales como

confusión, depresión respiratoria, somnolencia y estreñimiento. Estos efectos secundarios pueden reducir gravemente la calidad de vida global. En el plazo de 4 semanas tras visitar a su médico, el 73% de los pacientes enfermos terminales que recibieron tratamiento con opioides notificaron dolor que era de moderado a grave y el 40% de los pacientes con dolor grave notificaron un aumento en el tratamiento con opioides.

Las dosis crecientes de opioides requeridas para controlar el dolor pueden reflejar o bien una tolerancia a opioides en evolución o bien un aumento en la gravedad del dolor. Aunque ambos mecanismos probablemente están implicados en la dosis creciente de morfina requerida para este dolor, la capacidad para reducir notablemente los requisitos de opioides mediante el uso de terapias paliativas sugiere que las altas dosis de opioides son al menos parcialmente un reflejo de la intensidad asociada con el estado de dolor por cáncer de huesos.

Debido a que el opioide no selecciona como diana directamente la fuente de dolor sino que actúa sistemáticamente a través del sistema nervioso central, las repercusiones negativas para los sistemas de órganos pueden contribuir significativamente a una mala calidad de vida (Clin. Cancer Res., 2006, 12(20 Supplm., 6231s-6235s; Compar. Med., 2008, 58(3), 220-233; J. Pain y Symp. Manag., 2005, 29(55), S32-S46).

Los modelos animales de dolor por cáncer pueden dividirse en las siguientes cinco categorías: modelos de dolor por cáncer de huesos, modelos de dolor por cáncer no de huesos, modelos de dolor de invasión de cáncer, modelos de neuropatía periférica inducida por agentes quimioterápicos del cáncer y modelos de dolor por cáncer que se produce de manera espontánea. Específicamente, se ha estudiado el dolor por cáncer de huesos, entre otros, usando un modelo de carcinoma de mama de rata (MRMT-1), fibrosarcoma murino (2472), carcinomas de mama murinos (4T1), carcinomas hepatocelulares (HCa-1) y melanoma murino (B16).

El uso de estos modelos ha revelado numerosas características asociadas con comportamientos relacionados con el dolor y ha proporcionado una mejor comprensión de los mecanismos neuroquímicos y neurofisiológicos que subyacen al dolor por cáncer. Muchas de las características observadas en estos modelos animales son compartidas por pacientes humanos con cáncer que experimentan dolor tumoral incluyendo destrucción ósea, sensibilización neuronal aferente primaria y reorganización y desarrollo de sensibilización central en la médula espinal.

Tal como se mencionó anteriormente, un problema principal al tratar el dolor por cáncer de huesos avanzado es que mientras que los opioides pueden controlar el dolor en curso, estas mismas dosis son frecuentemente insuficientes para bloquear el dolor intercurrente provocado por el movimiento.

Se ha notificado que los antagonistas de receptores sigma-1 son útiles en el tratamiento del dolor (J. L. Díaz *et al.* Cent Nerv Syst Agents Med Chem 2009, 9, 172-183; T. Maurice *et al.* Pharmacol Ther 2009, 124, 195-206), en el tratamiento del dolor posoperatorio (S. A. Bura *et al.* Eur J Pain Supplements 2010, 4, 49) y en el tratamiento del dolor neuropático inducido por el agente quimioterápico paclitaxel (F. R. Nieto *et al.* Eur J Pain Supplements 2010, 4, 56).

Los documentos WO 2006/021462 A1, US 2010/190781 A1, WO 2009/130331 A1 y WO 2007/098953 A1 dan a conocer derivados de pirazol como inhibidores de receptores sigma y su uso en el tratamiento del dolor.

El documento WO 2009/130310 A1 da a conocer el uso de 1-aril-3-aminoalcoxi-pirazoles como ligandos sigma que potencian el efecto analgésico de opioides y opiáceos y que atenúan la dependencia inducida por ellos. También se han dado a conocer combinaciones de dichos ligandos sigma y opioides u opiáceos para tratar el dolor posoperatorio en el documento EP 2 353 591 A1 (documento CPE Art. 54(3)).

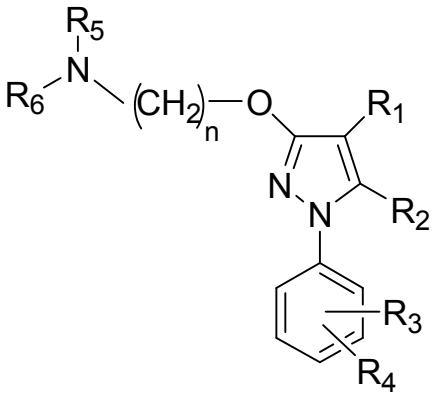
Puesto que los datos presentes en la técnica sugieren que el dolor por cáncer de huesos puede tener un componente tanto inflamatorio como neuropático y a pesar de que se han hecho recientemente avances significativos en modelos experimentales que examinan posibles nuevas terapias, se necesitan claramente tratamientos más eficaces con mayor eficacia frente al componente inflamatorio y neuropático del dolor por cáncer de huesos debido a que el objetivo de gestión del dolor no sólo es aliviar el dolor, sino también mantener el bienestar fisiológico y psicológico del paciente.

Breve descripción de la invención

La presente invención se refiere al uso de un ligando sigma como adyuvante en la terapia del dolor por cáncer de huesos, en el que el ligando sigma es 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

Este beneficio de la invención es más evidente cuando el ligando sigma específicamente es un antagonista de receptores sigma-1, preferiblemente en forma de un antagonista (neutro), un agonista inverso o un antagonista parcial.

En el presente documento se da a conocer un ligando sigma para su uso en la prevención y/o el tratamiento de dolor asociado a cáncer de huesos, en el que el ligando sigma tiene la fórmula general (I).



(I)

en la que

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

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

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

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

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

t es 1, 2 ó 3;

R_8 y R_9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido y halógeno;

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

También se da a conocer el uso de un ligando sigma tal como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de dolor asociado a cáncer de huesos.

También se da a conocer un ligando sigma para su uso en un método de tratamiento de un paciente que padece dolor asociado a cáncer de huesos, o que es probable que padezca dolor como resultado de cáncer de huesos, que comprende administrar al paciente que necesita un tratamiento o profilaxis de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando sigma tal como se definió anteriormente.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un ligando sigma para su uso en la prevención y/o el tratamiento de dolor asociado a cáncer de huesos, en el que el ligando sigma es 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

Otro aspecto de la invención se refiere a una combinación de al menos un ligando sigma tal como se definió anteriormente y al menos un compuesto opioide u opiáceo para administración simultánea, separada o secuencial, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de dolor asociado a un cáncer de huesos, en la que el ligando sigma es 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Prueba de von Frey. Determinación del nivel de dosis óptima de morfina para la segunda fase (fase 2).

Figura 2: Prueba de von Frey. Efecto sinérgico de morfina (1,25 mg/kg) y ejemplo 1 (40 mg/kg) en la fase 2.

Figura 3: Prueba de von Frey. Efecto sinérgico de morfina (1,25 mg/kg) y ejemplo 1 (80 mg/kg) en la fase 2.

Descripción detallada de la invención

En el contexto de la presente divulgación, 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 se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como arilo, halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Radicales alquilo preferidos tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Si esta sustituido con arilo, corresponde a un radical “arilalquilo”, tal como bencilo o fenetilo. Si está sustituido con heterociclilo, corresponde a un radical “heterociclilalquilo”.

“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 se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como arilo, halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. 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 solamente en átomos de carbono e hidrógeno, tales como ciclohexilo o adamantilo. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término “cicloalquilo” se entiende que incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como alquilo, halo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, etc.

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

“Heterociclilo” se refiere a un radical de anillo 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 esta invención, el heterociclo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono y azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado o ser aromático. Los ejemplos de tales heterociclilos incluyen, pero sin limitarse 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 los grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como fluoro, cloro, bromo y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanoílo tal

como un grupo alcanoílo C_{1-6} tal como acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo incluyendo los grupos que tienen desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono, y más preferiblemente 1-3 átomos de carbono; grupos alquenilo y alquinilo incluyendo grupos que tienen una o más uniones insaturadas y desde 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, o desde 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxilo que tienen una o más uniones oxígeno y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxilo tal como fenoxilo; grupos alquitio incluyendo aquellos restos que tienen una o más uniones tioéter y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo incluyendo aquellos restos que tienen una o más uniones sulfinilo y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo incluyendo aquellos restos que tienen una o más uniones 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 ó más carbonos, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de las demás.

El término “sal” debe entenderse como cualquier forma de un compuesto activo usado 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, complejos formados mediante interacciones iónicas. La definición incluye, en particular, sales fisiológicamente aceptables; este término debe entenderse como equivalente a “sales farmacológicamente aceptables” o “sales farmacéuticamente aceptables”.

El término “sales farmacéuticamente 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, que se aplica o usa, 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, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. 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 esta invención, normalmente protonado, por ejemplo en un nitrógeno, tal como un catión y al menos un anión fisiológicamente tolerado, particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye específicamente en el contexto de esta invención una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados, particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de este tipo de sales son las formadas con: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

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

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 ejemplo de profármacos incluyen, pero sin limitarse a, derivados y metabolitos de los compuestos de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidas biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Preferiblemente, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Normalmente, los profármacos pueden prepararse usando métodos bien conocidos, tales como los descritos en Burguer “Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6ª ed. (Donald J. Abraham ed. 2001, Wiley), “Design and Applications of Prodrugs” (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publisher) y Krogsgaard-Larsen *et al.* “Textbook of Drug design and Discovery” Taylor & Francis (Abril, 2002).

Los compuestos representados mediante la fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo Z, E). Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y mezclas de los mismos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

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

A menos que se establezca lo contrario, también se entiende que los compuestos de la invención incluyen formas marcadas isotópicamente, es decir, compuestos que sólo difieren en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, están dentro del alcance de esta invención los 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 un carbono enriquecido en ^{13}C ó ^{14}C, o el reemplazo de al menos un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en ^{15}N.

Los ligandos sigma, en particular los compuestos de fórmula (I), o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otros, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyen material considerado tóxico a los niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, lo más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, es superior al 95% del compuesto de fórmula (I), o sus sales, solvatos o profármacos.

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

Tal como se usa en el presente documento, los términos “tratar”, “tratando” y “tratamiento” incluyen la erradicación, eliminación, reversión, alivio, modificación o control del dolor asociado a cáncer de huesos.

Tal como se usa en el presente documento, las expresiones “ligando sigma” o “ligando de receptores sigma” se refieren a cualquier compuesto que se une a receptores sigma. Tal como se estableció anteriormente, el ligando sigma es preferiblemente un antagonista de receptores sigma en forma de un antagonista (neutro), un agonista inverso o un antagonista parcial.

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

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

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

“El/los receptor(es) sigma” 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 las familias de receptores de opioides, NMDA, dopaminérgicos y de otros neurotransmisores u hormonas conocidos” (G. Ronsisvalle *et al.* Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). Los datos farmacológicos basados en estudios de unión a ligandos, características bioquímicas y de distribución anatómica distinguen al menos dos subtipos de receptores σ (R. Quiron *et al.,* Trends Pharmacol. Sci. 13, 85-86 (1992); M.L. Leitner, Eur. J. Pharmacol. 259, 65-69 (1994); S.B. Hellewell y W.D. Bowen; Brain Res. 527, 244-253 (1990)) (G. Ronsisvalle *et al.* Pure. Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). En la técnica se conocen las secuencias de proteína de los receptores sigma (sigma 1 (σ1) y sigma 2 (σ2)) (por ejemplo, Prasad, P.D. *et al.,* J. Neurochem. 70(2), 443-451 (1998)). Ellos muestran una afinidad muy alta por diversos analgésicos (por ejemplo, pentazocina).

“Compuesto(s) que se une(n) al receptor sigma” o “ligando sigma” tal como se usan en esta solicitud se define(n) como un compuesto que tiene un valor de $CI_{50} \leq 5000$ nM, más preferiblemente ≤ 1000 nM, más preferiblemente

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

Se conocen bien en la técnica los compuestos que se unen al receptor sigma, generalmente también denominados ligandos sigma. Muchos de ellos están englobados en la definición de "compuesto(s) que se une(n) al receptor sigma" anterior. Aunque existen muchos usos conocidos para los ligandos sigma, tales como fármacos antipsicóticos, ansiolíticos, antidepresivos, tratamiento de accidente cerebrovascular, fármacos antiepilépticos y muchas otras indicaciones, incluyendo contra la migraña y el dolor general, en la técnica no se menciona que estos compuestos sean útiles para el tratamiento de dolor asociado a un cáncer de huesos.

La tabla 1 enumera algunos ligandos sigma conocidos en la técnica (es decir, que tienen una CI_{50} ≤ 5000 nM). Algunos de estos compuestos pueden unirse a receptores sigma-1 y/o a receptores sigma-2. Estos ligandos sigma también incluyen sus sales, bases y ácidos respectivos.

Tabla 1

Hemifumarato de (-)-cianopindolol	Clorhidrato de cutamesina
(-)-(1R,2S)-cis-N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-2-pirrolidinociclohexilamina	Ciclobenzaprina HCl
(-)-1-[1-(3-Clorofenil)pirrolidin-2-ilmetil]-4-(2-feniletil)piperazina	Cicloheximida
Sulfato de (-)-esparteína pentahidratado	Ciproheptadina HCl
(+)-Himbacina	Rojo de Darrow HCl
(±)-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-azabiciclo[3.2.1]octano	Benzoato de denatonio
Éster 2-(4-benzofuran-2-ilmetil-piperazin-1-il)-etílico del ácido (2-dibutilamino-etil)-carbámico	Citrato de deptropina
Éster 1-(3-metoxi-2-nitro-bencil)-piperidin-3-ilmetílico del ácido (4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencil)-carbámico	Desloratadina
(4aalfa,8aalfa)-6-(4-Fluorofenil)-2-(4-piridilmetil)-6-hidroxidecahidroisoquinolina; (4a,8a-cis)-6-(4-Fluorofenil)-2-(piridin-4-ilmetil)perhidroisoquinolin-6-ol	Maleato de dexbromfeniramina
(4aalfa,8abeta)-2-Bencil-6-(4-fluorofenil)-6-hidroxidecahidroisoquinolina	Maleato de dexclorfeniramina
(6aR,9R)-5-Bromo-7-metil-N-(2-propinil)-4,6,6a,7,8,9-hexahidroindolo[4,3-fg]quinolin-9-carboxamida	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-ilmetílico del ácido [1-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-carbámico	Dimetisoquina HCl
Éster 2-(terc-butoxicarbonil-naftalen-1-ilmetil-amino)-etílico del ácido [1-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-carbámico	Maleato de dimetindeno
[4-(4-Etil-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenil]-[4-(3-fenil-alil)-piperazin-1-il]-metanona	Metilsulfato de difemanilo
(+/-)-Maleato de (1,2-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-	Doxepina HCl

fenilpropil)piperazina	
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	S(-)-Eticloprida HCl
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-il]butan-1-ol; 1-[4-(4-Fluorofenil)-4-hidroxibutil]-4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazina	Fenfluramina HCl
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	Fumarato de GR 89696
Oxalato de 1-[4-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil]piperazin-1-il]etanona	Acetato de guanabenz
11-[5-(4-Fluorofenil)-5-oxopentil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-7,10-iminociclohept[b]indol	Sulfato de guanadrel
1-Bencil-3beta-[3-(ciclopropilmetoxi)propil]-2alfa,3alfa,4beta-trimetilpiperidina	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 hidroxicloroquina
Clorhidrato de 1-bencil-4-[3-fenil-2(E)-propeniloximetil]piperidina	S(-)-IBZM
Hemihidrato del diclorhidrato de 1-bencil-4-[4-(4-fluorofenil)-3-ciclohexen-1-il]piperazina	ICI-199.441 HCl
1'-Bencilespiro[1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,4'-piperidina]	Tartrato de ifenprodilo
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]	Iofetamina HCl
Diclorhidrato de 1-ciclohexil-4-(3-fenoxipropil)piperazina	Hemifumarato de isamoltano
Clorhidrato de 1-hidroxi-1'-(2-feniletil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,4'-piperidina]	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 oxima de 1-fenil-3-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1-propanona	Maleato de L-693.403
1-Fenil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol	L-741.626
Ácido 2-(2-{[1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-4,6-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	R(-)-Levetimida HCl
Éster etílico del ácido 2(S)-[(3aS,6aR)-5-butil-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	Iomerizina 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	Maleato de LY-53.857
Éster etílico del ácido 2-bencil-3,4,8-trimetil-2-azabiciclo[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)dibenzo[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-naftalenodisulfonato de mebhidrolina
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	Meprilcaína HCl
Yoduro de 3,3'-dietiltiacarbocianina	Besilato de mesoridazina
3-[1-(Benzociclobutan-1-ilmetil)piperidin-4-il]-6-fluoro-1,2-bencisoxazol	Metanosulfonato de metaphit
3-[2-(2-adamantil)etil]-3-azabiciclo[3.2.2]nonano	Metaphit
3-[3-(4-metilfenil)isoxazol-5-il]-1-propil-1,2,5,6-tetrahidropiridina	Bromuro de metantelina
3a,6-Epoxi-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-isoindol	Metdilazina
3a,6-Epoxi-2-[2-(4-fluorofenil)etil]perhidroisoindol	Mesilato de metiotepina
Sal de 1,2-difeniletilamina del ácido 3-mercapto-2-metilpropanoico	Metixeno HCl
Monoclorhidrato de oxima de 3-fenil-1-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridil)-1-propanona	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	Hidrógeno-L-tartrato de morantel
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 de 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-inílico del ácido 4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico	Dibromhidrato de N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-metil-N-(2-pirrolidinoetil)amina
4-(Dimetilamino)-1-fenilciclohexanol	N-[4-[4-(Dietilamino)piperidin-1-il]fenil]metanosulfonamida
4,7-Epoxi-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol	N1-(1-Adamantil)-N2-(2-metilfenil)acetamidina
4-[1-(3-[18F]Fluoropropil)piperidin-4-ilmetoxi]benzonitrilo	N1-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-N1,N2,N2-trimetil-1,2-etanodiamina
Ácido 4-[1-(4-clorobencil)-4-(bencilpiperidin-4-il]-2-hidroxi-4-oxobut-2-enoico	Sal de oxalato de nafronilo
4-[1-(4-fluorofenil)-1-hidroximetil]-1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]piperidina	Naftifina
Clorhidrato de 4-[2-(dipropilamino)etil]-2-(2-feniletoxi)anisol	Naftopidil diHCl
Clorhidrato de 4-[2-(dipropilamino)etil]-5,8-dimetilcarbazol	Mesilato de naltribén
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 octoclotepina
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-	Nitrato de oxiconazol

tetrahidroquinolin-2-ona	
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-tetrahidroquinolin-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
Ajmalina	Metanosulfonato de fenamilo
Alaproclato HCl	Fenosafranina HCl
Áloe-Emodina	Piboserod
Hidrato de sal de D-tartrato de alprenolol	Pimozida
Alprenolol HCl	Cloruro de pinacianol
AMI-193	(+/-)-Pindobind
Aminobenztropina	Piperacetazina
Amiodarona HCl	Piperidolato HCl
Amodiaquina HCl	Pirenperona
Amorolfina HCl	(±)-PPHT HCl
Amoxapina	Sal de lactato de prenilamina
AN2/AVex-73; AE-37; ANAVEX 2-73; N-(2,2-Difeniltetrahidrofuran-3-ilmetil)-N,N-dimetilamina	Sal de metanosulfonato de pridinol
Anavex 1-41; AE-14; Clorhidrato de N-(5,5-difeniltetrahidrofuran-3-ilmetil)-N,N-dimetilamina	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 y 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
Benoxtramina tetraHCl	Rojo de quinaldina
Benfluorex HCl	Dimaleato de quipazina
Benidipina HCl	Maleato de 6-nitro-quipazina
Benoxatian 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
Bepridil HCl	RS 23597-190 HCl
Cloruro de berberina	RS 67333 HCl
Betaxolol HCl	RS 67506 HCl
Bifemelano	Safranina O HCl
BMY 7378 DiHCl	Salmeterol
Malonato de bopindolol	SB203186

Maleato de BP 554	R(+)-SCH-23390 HCl
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
Buflomedilo HCl	SKF-96365 HCl
Bupropión 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_2O	Malato de tietilperazina
Carvedilol	Maleato de tioperamida
Cefapirina benzatina	Tioproperazina
Maleato de CGS-12066A	Tioridazina
Cloroprocaína HCl	Tiotixeno
Maleato de clorfeniramina	(E)-Tiotixeno
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	(±)-Metanosulfonato de trans-U-50488
Cis-2-(ciclopropilmetil)-7-(4-fluorobenzoil)perhidropirido[1,2-a]pirazina	Cloruro de tridihexetilo
Cis-2-[4-(trifluorometil)bencil]-3a,4,7,7a-tetrahidroisoindolina	Trifluoperazina HCl
Cisaprida hidratada	Trifluperidol HCl
Citalopram HBr	Trihexifenidilo HCl
Fumarato de clemastina	Hemi-L-tartrato de trimeprazina
Clemizol HCl	Maleato de trimipramina
Clenbuterol HCl	Tripelenamina HCl
Bromuro de clidinio	Triprolidina HCl
Clobenpropit 2HBr	Isómero Z de triprolidina HCl
Clofazimina	3,5-Dimetilbenzoato de tropanilo
Tosilato de clofilio	Maleato de 2-(4-clorofenoxi)butanoato de tropina
Citrato de clomifeno	(-)-U-50488 HCl
Compuesto A relacionado con clomifeno	U-62066
Clomipramina	(+)-Maleato de UH 232
Cloperastina HCl	Vesamicol HCl
Clorgilina HCl	Vinpocetina
Clozapina	W-7 HCl
Conasina	WB-4101 HCl

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

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

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

En un aspecto no reivindicado, R_1 en los compuestos de fórmula (I) se seleccionan de H, $–COR_8$ y alquilo sustituido o no sustituido. Más preferiblemente, R_1 se selecciona de H, metilo y acetilo. Una realización más preferida es cuando R_1 es H.

En otro aspecto no reivindicado, R_2 en los compuestos de fórmula (I) representa H o alquilo, más preferiblemente metilo.

Aún en otra realización no reivindicada de la divulgación, R_3 y R_4 en los compuestos de fórmula (I) están situados en las posiciones meta y para del grupo fenilo, y preferiblemente, se seleccionan independientemente de halógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

En una realización no reivindicada de la divulgación, en los compuestos de fórmula (I) tanto R_3 como R_4 junto con el grupo fenilo forman un sistema de anillos condensados opcionalmente sustituido (por ejemplo, puede condensarse un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido), más preferiblemente, un sistema de anillos de naftilo.

También en los compuestos de fórmula (I), hay realizaciones no reivindicadas en las que n se selecciona de 2, 3, 4, más preferiblemente n es 2.

Finalmente, en otra realización no reivindicada se prefiere en los compuestos de fórmula (I) que R_5 y R_6 sean cada uno independientemente alquilo C_{1-6}, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, en particular un grupo elegido entre grupo morfolino, piperidinilo y pirrolidinilo. Más preferiblemente, R_5 y R_6 forman juntos un grupo morfolin-4-ilo.

En variantes no reivindicadas preferidas de la divulgación, el ligando sigma de fórmula (I) se selecciona de:

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

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

[3] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol

[4] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol

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

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

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

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

[9] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazin-carboxilato de etilo

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

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

[12] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol

[13] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol

[14] 1-[2-(1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidina

[15] 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol

[16] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina

[17] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol

[18] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol

[19] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina

[20] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol

[21] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[22] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina

[23] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol

[24] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina

[25] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metilpiperazina

[26] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1H-imidazol

[27] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina

[28] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-fenilpiperidina

[29] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona

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

[31] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina

[32] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina

[33] 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol

[34] 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol

[35] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina

[36] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[37] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina

[38] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina

[39] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol

[40] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina

[41] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol

[42] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina

[43] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}pirrolidin-3-amina

[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

[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

[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

[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

[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 sales, isómeros, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En la invención, el ligando sigma de fórmula (I) es 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. Este compuesto particular se designa en los ejemplo de la presente invención como compuesto n.º 63.

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

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

Tal como se estableció anteriormente, 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 de dolor asociado a cáncer de huesos (es decir, dolor por cáncer de huesos). Preferiblemente, el dolor se selecciona de dolor agudo y/o crónico desarrollado como consecuencia de cáncer de huesos, preferiblemente dolor neuropático, neuralgia, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, neuritis o neuropatía secundaria a un procedimiento quirúrgico.

Se ha encontrado también que existe un efecto sinérgico significativo cuando se combinan el ligando sigma definido en las reivindicaciones y un compuesto opioide u opiáceo: se administró una dosis subumbral de morfina con el tratamiento con el ejemplo 1 y dio como resultado un aumento en analgesia 30 minutos tras la administración y el efecto duró al menos 24 horas (el control positivo, 5 mg/kg de morfina, no mostró ningún efecto 24 horas tras la administración). Por tanto, la invención se refiere también a una combinación de al menos un ligando sigma tal como se define en las reivindicaciones y al menos un compuesto opioide u opiáceo para administración simultánea, separada o secuencial, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de dolor asociado a cáncer de huesos. Los compuestos que se unen al receptor opioide dentro del alcance de la presente invención incluyen opiáceos naturales, tales como morfina, codeína y tebaína; opiáceos semisintéticos, derivados de los opioides naturales, tales como hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, oximorfona, desomorfina, diacetilmorfina, nicomorfina, dipropanoilmorfina, bencilmorfina y etilmorfina; opioides totalmente sintéticos, tales como fentanilo, petidina, metadona, tramadol y propoxifeno; y péptidos opioides endógenos, producidos de manera natural en el organismo, tales como endorfinas, encefalinas, dinorfinas, y endomorfinas y sus análogos. Preferiblemente, la combinación según esta invención comprende morfina o sus análogos.

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

a) como una combinación que es parte de la misma formulación de medicamento, administrándose entonces los dos principios activos siempre de manera simultánea.

b) como una combinación de dos unidades, cada una con uno de los principios activos que dan lugar a la posibilidad de administración simultánea, secuencial o separada. En una realización particular, el ligando sigma se administra independientemente del opioide u opiáceo (es decir, en dos unidades) pero al mismo tiempo. En otra realización particular, en primer lugar se administra el ligando sigma, y luego se administra de manera separada o secuencial el opioide u opiáceo. Aún en otra realización particular, en primer lugar se administra el opioide u opiáceo, y luego se administra el ligando sigma, de manera separada o secuencial, tal como se define.

Los materiales auxiliares o aditivos de una composición farmacéutica según la presente invención (es decir una composición que comprende al menos el ligando sigma o una composición que comprende al menos el ligando sigma y al menos un compuesto opioide u opiáceo, en la que el ligando sigma es 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma) pueden seleccionarse entre portadores, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores del sabor tales como azúcares, antioxidantes, aglutinantes, adhesivos, disgregantes, anti-adherentes, deslizantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, esto puede implicar ceras o ésteres de ácidos

grasos o conservantes, emulsionantes y/o portadores para aplicación parenteral. La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos y de las cantidades que van a usarse dependerá de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica según la invención puede adaptarse a cualquier forma de administración, puede ser por vía oral o por vía parenteral, por ejemplo pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa. Por tanto, la formulación según la invención puede adaptarse para la aplicación tópica o sistémica, particularmente para la vía 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, intraespinal, periespinal, intracraneal, administración mediante agujas o catéteres con o sin dispositivos de bombeo, u otras vías de aplicación.

Preparaciones adecuadas para las aplicaciones orales son comprimidos, píldoras, comprimidos oblongos, cápsulas de gel, chicles, cápsulas, gránulos, gotas o jarabes.

Preparaciones adecuadas para aplicaciones parenterales son disoluciones, suspensiones, preparaciones secas que pueden reconstituirse, aerosoles o pulverizaciones.

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

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

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

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

La invención también da a conocer el uso de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en un método de tratamiento de un paciente, particularmente un ser humano, que padece dolor asociado a cáncer de huesos, o que es probable que padezca dolor como resultado de cáncer de huesos, que comprende administrar al paciente que necesita un tratamiento o profilaxis de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando sigma tal como se definió anteriormente.

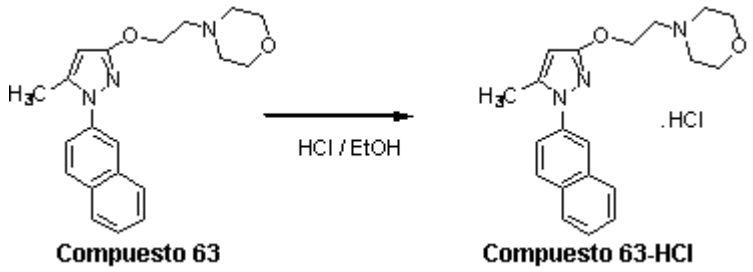
En una realización de la invención, se prefiere que se use el ligando sigma en cantidades terapéuticamente eficaces. El médico determinará la dosificación de los presentes agentes terapéuticos que será más adecuada y variará con la forma de administración y el compuesto particular elegido, y además, variará con el paciente en tratamiento, la edad del paciente, el tipo de estado que va a tratarse. Generalmente, se deseará iniciar el tratamiento con dosificaciones pequeñas sustancialmente inferiores a la dosis óptima del compuesto y se aumentará la dosificación en pequeños incrementos hasta que se logre el efecto óptimo en esas circunstancias. Cuando la composición se administra por vía oral, se requerirán mayores cantidades del principio activo para producir el mismo efecto que una cantidad menor administrada por vía parenteral. Los compuestos son útiles de la misma manera que agentes terapéuticos comparables y el nivel de dosificación es del mismo orden de magnitud que se emplea generalmente con estos otros agentes terapéuticos.

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 simplemente ilustrativos de ciertas realizaciones de la invención y no pueden considerarse que la restrinjan de ninguna manera.

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



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

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

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) 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 mediante HPLC: 99,8%.

Datos farmacológicos

En este ensayo, se evaluó el uso del ejemplo 1 para el tratamiento de dolor de huesos inducido por tumor usando un modelo de rata singénico de dolor de huesos inducido por cáncer. Se inyectó la línea celular MRMT-1 de carcinoma de glándula mamaria de rata en el espacio de la médula de la tibia proximal y se trataron los animales en el día 18 con vehículo, un compuesto de referencia (morfina) o el ejemplo 1.

Se determinó la eficacia del ejemplo 1 usando la prueba de von Frey para la medición de la alodinia táctil en el nivel inicial, antes y después de la dosificación en el día 18 para la fase 1 y el nivel inicial, antes, después de la dosificación en el día 18 y después del día 19 (24 horas) para la fase 2.

Se llevó a cabo este estudio en dos partes; la primera fase determinó el nivel de dosis óptima para la segunda fase. La segunda fase fue explorar el posible efecto sinérgico del tratamiento con morfina y el ejemplo 1.

En la primera fase del estudio, se administraron diversas dosis de morfina (figura 1) en el día 18 y sólo las dosis de 2,5 y 5 mg/kg pudieron mitigar la alodinia con significación estadística. Basándose en estos resultados, se eligió la dosis subumbral de 1,25 mg/kg para la fase 2 del estudio para observar la posible sinergia con el tratamiento con el ejemplo 1. Se eligió morfina a 5 mg/kg como control positivo en la fase 2 del estudio.

En la segunda fase del estudio, el ejemplo 1 solo pudo demostrar una mitigación estadísticamente importante de la alodinia 30 minutos tras la administración a 80 mg/kg (similar a 5 mg/kg de morfina) pero no a 40 mg/kg. Se proporcionó la dosis subumbral de morfina (1,25 mg/kg) con el tratamiento con el ejemplo 1 (80 y 40 mg/kg) y dio como resultado un aumento en analgesia 30 minutos tras la administración y el efecto duró al menos 24 horas. En cambio, 5 mg/kg de morfina no mostró ningún efecto significativo 24 horas tras la administración.

En resumen, el ejemplo 1 en combinación con morfina produce un efecto analgésico sinérgico que dura al menos 24 horas en un modelo de dolor por cáncer de huesos.

REIVINDICACIONES

1. Ligando sigma para su uso en la prevención y/o el tratamiento de dolor por cáncer de huesos, en el que el ligando sigma es 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. Ligando sigma para su uso según la reivindicación 1, en el que el dolor se selecciona de dolor agudo y/o crónico desarrollado como consecuencia de cáncer de huesos, preferiblemente dolor neuropático, neuralgia, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, neuritis o neuropatía secundaria a un procedimiento quirúrgico.

3. Ligando sigma para su uso según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el ligando de sigma es clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina.

4. Combinación de al menos un ligando sigma según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y al menos un compuesto opioide u opiáceo para administración simultánea, separada o secuencial, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de dolor asociado a cáncer de huesos.

5. Combinación para su uso según la reivindicación 4, en la que el opioide es morfina.

FIGURA 1

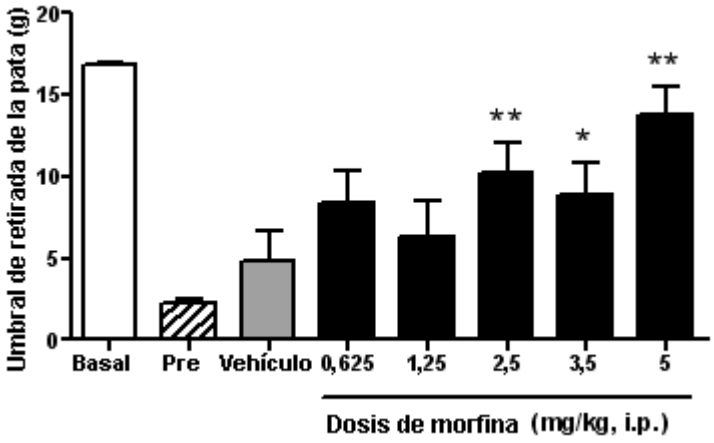


FIGURA 2

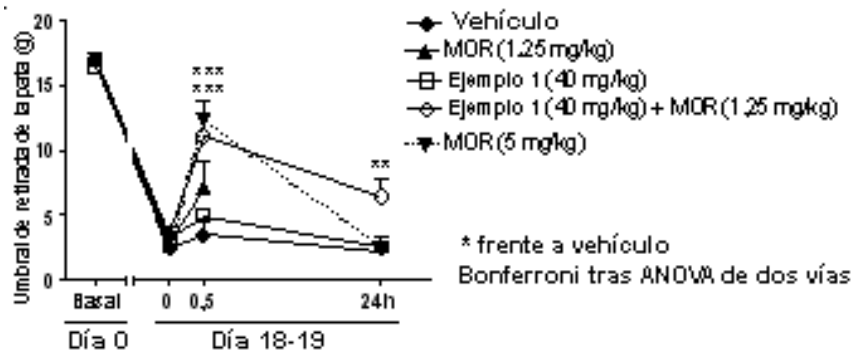
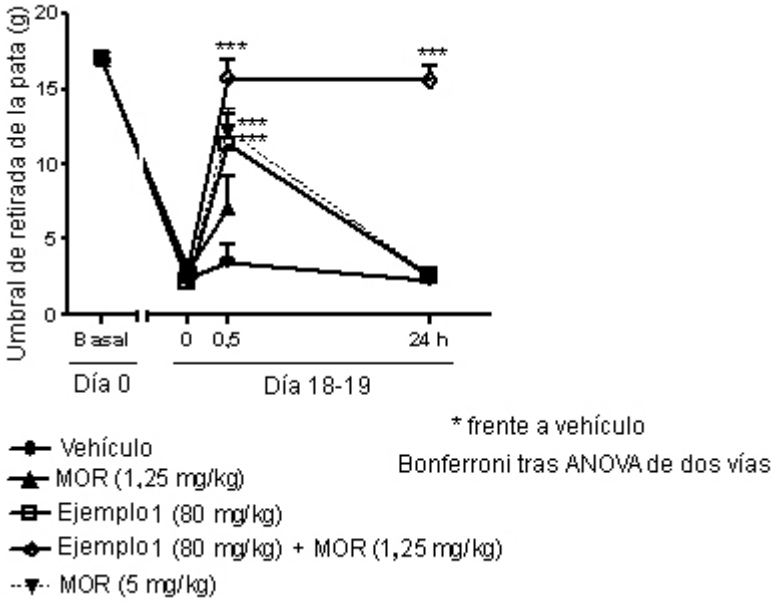


FIGURA 3


Umbral de retirada de la pata (g)
20
15
10
5
0
***
***
***
Basal
0
0,5
24 h
Día 0
Día 18-19
* frente a vehículo
Bonferroni tras ANOVA de dos vías
Vehículo
MOR (1,25 mg/kg)
Ejemplo 1 (80 mg/kg)
Ejemplo 1 (80 mg/kg) + MOR (1,25 mg/kg)
MOR (5 mg/kg)