

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 021**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/13** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61K 31/7125** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.07.2005 PCT/EP2005/008080**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2006 WO06010587**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2005 E 05769972 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 1781272**

54 Título: **Uso de compuestos activos sobre el receptor sigma para el tratamiento de alodinia mecánica**

30 Prioridad:

**24.07.2004 EP 04017561**

**24.07.2004 EP 04017562**

**30.07.2004 US 902273**

**30.07.2004 US 902272**

**27.08.2004 EP 04020376**

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

**23.01.2018**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)  
AV. MARE DE DÉU DE MONTSERRAT, 221  
08041 BARCELONA, ES**

72 Inventor/es:

**BAEYENS CABRERA, JOSÉ M.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 651 021 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 compuestos activos sobre el receptor sigma para el tratamiento de alodinia mecánica

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere al uso de compuestos activos sobre el receptor sigma para el tratamiento de los síntomas de alodinia mecánica, así como el tratamiento de la enfermedad que causa los síntomas, la prevención o la profilaxis de los síntomas de alodinia mecánica, así como la prevención o la profilaxis de la enfermedad que causa los síntomas.

**Antecedentes de la invención**

10 El tratamiento de afecciones dolorosas es de gran importancia en medicina. Actualmente existe la necesidad mundial de una terapia adicional del dolor. La necesidad urgente de un tratamiento específico de afecciones dolorosas o también un tratamiento de afecciones dolorosas específicas que sea correcto para el paciente, que debe entenderse como el tratamiento exitoso y satisfactorio del dolor para los pacientes, está documentada en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido recientemente o durante años en el campo de los analgésicos aplicados o sobre investigación básica sobre nocicepción.

15 El DOLOR está definido por la International Association for the Study of Pain (IASP) como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial”, o se describe en términos de dicho daño (IASP, Classification of chronic pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 210). Aunque el dolor siempre es subjetivo sus causas o síndromes pueden clasificarse.

20 Especialmente, la alodinia mecánica, que en los últimos años se ha desarrollado como un problema de salud importante en amplias áreas de población, necesita un tratamiento muy específico, especialmente considerando que cualquier tratamiento de alodinia mecánica es extremadamente sensible a las causas que están detrás del dolor, que es finalmente la enfermedad la causa o la vía mecánica sobre la que se desarrolla.

Por lo tanto, el problema subyacente resuelto por la presente invención ha sido descubrir nuevos modos de tratar la alodinia mecánica.

25 Por tanto, el objeto principal de la presente invención es el uso de un compuesto de unión al receptor sigma en la producción de un medicamento para el tratamiento de la alodinia mecánica.

30 En un primer aspecto, la invención se refiere, por tanto, al uso de al menos un compuesto que se une al receptor sigma y que tenga un valor de  $CI_{50}$  de  $\leq 50$  Nm para la producción de un medicamento para el tratamiento de la alodinia mecánica, caracterizado porque dicho compuesto que se une al receptor sigma está actuando sobre el receptor sigma como antagonista, caracterizado porque dicho compuesto que se une al receptor sigma se une al subtipo de receptor sigma-1.

35 Este o estos compuestos pueden estar en forma neutra, la forma de una base o ácido, en forma de una sal, preferentemente una sal fisiológicamente aceptable, en forma de un solvato o de un polimorfo y/o en forma de su racemato, estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, especialmente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla adecuada.

Aunque trabajando sobre compuestos que se unen al receptor sigma y con modelos como ratones knock-out se descubrió sorprendentemente que la alodinia mecánica está conectada al receptor sigma ya que compuestos que se unen al receptor sigma estaban actuando sobre la alodinia mecánica con una potencia elevada.

40 “Tratar” o “tratamiento” como se usa en esta solicitud se define como incluyendo el tratamiento de los síntomas - de alodinia mecánica - así como el tratamiento de la enfermedad o consecuencias de la enfermedad que causa los síntomas, la prevención o la profilaxis de los síntomas - de alodinia mecánica - así como la prevención o la profilaxis de la enfermedad o consecuencias de la enfermedad que causa los síntomas. Preferentemente “tratar” o “tratamiento” como se usa en la presente solicitud se define incluyendo el tratamiento de los síntomas, de la alodinia mecánica, así como el tratamiento de las consecuencias de la enfermedad que causa los síntomas, la prevención o la profilaxis de los síntomas, de la alodinia mecánica, así como la prevención o la profilaxis de las consecuencias de la enfermedad que causa los síntomas. De la forma más preferente, “tratar” o “tratamiento” como se usa en la presente solicitud se define incluyendo el tratamiento de los síntomas de alodinia mecánica y la prevención o la profilaxis de los síntomas de alodinia mecánica.

50 “El receptor o receptores sigma” como se usa en esta solicitud es bien conocido y se define usando la siguiente mención: Este sitio de unión representa una proteína típica diferente de las familias de receptores de opioides, NMDA, dopaminérgicos, y otros neurotransmisores u hormonas conocidos (G. Ronsisvalle y col. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). Los datos farmacológicos basados en estudios de unión a ligandos, distribución anatómica y características bioquímicas distinguen al menos dos subtipos de receptores a (R. Quiron y col., 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 y col. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). La secuencia proteica de los receptores sigma (Sigma 1 (a1) y Sigma 2 (a2)) es conocida (por ejemplo, Prasad, P.D. y col., J. Neurochem. 70 (2), 443-451 (1998)) y muestran una afinidad muy elevada para por ejemplo pentazocina.

5 “Compuesto o compuestos de unión al receptor sigma” o “ligando sigma” como se usa en esta solicitud se define como teniendo un valor de  $Cl_{50}$  de < 5000 nM, más preferentemente < 1000 nM, más preferentemente < 500 nM. Más preferentemente, el valor de  $Cl_{50}$  es < 250 nM. Más preferentemente, el valor de  $Cl_{50}$  es < 100 nM. Mucho más preferentemente, el valor de  $Cl_{50}$  es < 50 nM. Además, la expresión “compuesto o compuestos que se unen al receptor sigma”, como se usa en la presente solicitud se define como teniendo al menos >50% de desplazamiento usando radioligando 10  $\mu$ M específico para el receptor sigma (por ejemplo preferentemente  $\Delta^9$ -pentazocina) por el  
10 que el receptor sigma puede ser cualquier subtipo de receptor sigma. Preferentemente, dichos compuestos se unen al subtipo del receptor sigma-1.

15 Los compuestos de unión al receptor sigma generalmente también son conocidos como ligandos sigma que son bien conocidos en la técnica estando muchos de ellos definidos como “compuesto o compuestos que se unen al receptor sigma” expuesta anteriormente. Aunque hay muchos usos conocidos para los ligandos sigma tales como fármacos antipsicóticos, ansiolíticos, antidepresivos, el tratamiento de apoplejía, fármacos antiepilépticos y muchas otras indicaciones incluyendo anti-migraña y dolor general (principalmente, analgesia) en ninguna parte existe mención alguna de estos compuestos como útiles contra la alodinia mecánica.

20 Preferentemente, los compuestos seleccionados entre el grupo constituido por amitriptilina, desipramina, fluoxetina, metadona y tiagabina, están excluidos de la presente invención. Estos compuestos han demostrado unirse al receptor sigma y tienen un valor de  $Cl_{50}$  > 100 nM.

25 Preferentemente, los compuestos seleccionados entre el grupo constituido por agmatina, alfentanilo, ácido retinoico todo *trans* (ATRA), eritropoyetina, etanercept, GV196771, GV196771A, GW406381X, KRN5500, L-N (6)-(l-iminoetil) lisina (L-NIL), LY379268, LY389795, neurotropina, ácido A-metil-D-aspártico, análogo peptídico de timulina (PAT), propentofilina, ReN-1869 [ácido (R)-1-(3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-1-propil)-3-piperidina carboxílico], R-fenilisopropil- adenosina (R-PIA), SD-282, Semaforina3A, SHU9119, T62 (2-amino-3-(4-clorobenzoil)-5,6,7,8-tetrahidrobenzotiofeno) y ziconotida no se reivindican en la presente invención. La mayoría de estos compuestos tiene una  $Cl_{50}$  >100 nM con respecto a la unión al receptor sigma.

30 Los compuestos de unión al receptor sigma conocidos en la técnica y que cumplen los criterios de ligando sigma (es decir, que tienen una  $Cl_{50}$  < 5000 nM) como se ha mencionado anteriormente, se enumeran a continuación. Algunos de estos compuestos pueden unirse al receptor sigma-1 y/o sigma-2. Preferentemente, estos compuestos están en forma de una sal, una base o un ácido. También preferentemente, las sales/bases/ácidos indicados en la lista deben entenderse como ejemplares y por lo tanto pueden representar cualquier sal, base o ácido del compuesto.

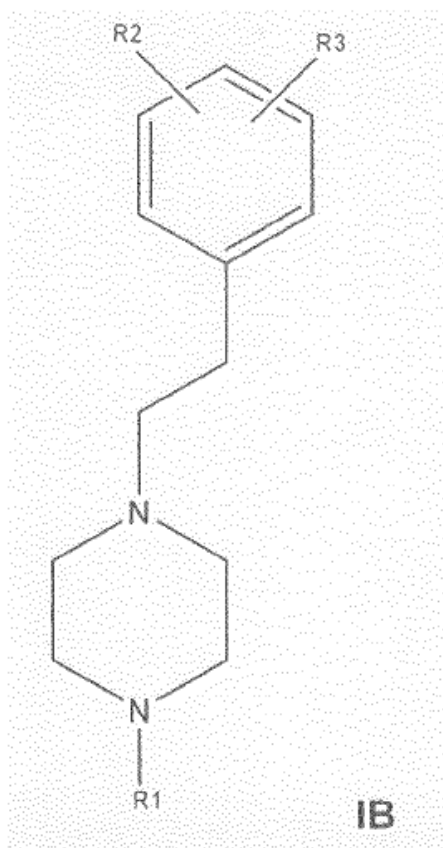
Oxalato de 4-(4-fluorobenzoil)-1-(4-fenilbutil)piperidina	4'-Cloro-3-Alfa-(difenilmetoxi)Tropano HCl
Éster de 2-{4-(3-(2-trifluorometil-fenotiazin-1O-il)-propil)-piperazin-II}-Etilo de ácido 4-furan-2-ilmetil-piperazin-1-carboxílico	Astemizol
BD 1008 DiHBr	Benproperina Fosfato
BD 1047	NE 100
BD 1063	Bromperidol
Bromhexina HCl	HEAT HCl
Cis-(+/-)-N-Metil-N-[2-(3, 4-diclorofenil)etil]-2-(1-pirrolidinil)ciclohexamina DiHBr	GBR 12909 DiHCl
GBR-12935 DiHCl	Tartrato de ifenprodilo
L-693,403 Maleato	Iomerizina HCl
MR 16728 HCl	L-741,742 HCl
PAPP	Lobelina HCl
RS 67333 HCl	Hemi-L-Tartrato de Trimeprazina
Trifluoperidol HCl	

Otro aspecto de la presente invención se refiere a BD-1063 y sus derivados, un compuesto de unión al receptor sigma, y su uso para la producción de un medicamento para el tratamiento de alodinia mecánica.

5 La síntesis de BD-1063 y compuestos estructuralmente relacionados (en su mayor parte los que tienen fórmula IB) se describe con detalle en de Costa y col. (1993), J. Med. Chem. 36(16): 2311-2320 (mencionado como compuesto 4 en el Esquema I; página 2312) incluido en este documento como referencia. Por consiguiente, la síntesis del compuesto cuyo uso se reivindica en la presente invención es conocida y el compuesto está disponible de este modo para los especialistas en la técnica, partiendo de la información dada trabajando de forma análoga si fuera necesario.

10 Se ha demostrado que los compuestos de acuerdo con la fórmula general IB son ligandos sigma de acuerdo con la definición mencionada anteriormente.

Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula general IB



en la que

15 R1 se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; R2 y R3 se seleccionan cada uno independientemente del otro entre H; alquilo C<sub>1-6</sub>, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; Halógeno, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; en la producción de un fármaco para tratar alodinia mecánica.

20 En una realización preferida de la invención el compuesto usado es un compuesto de acuerdo con fórmula general IB, en la que R1 se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido con F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH u OH.

25 En una realización preferida de la invención el compuesto usado es un compuesto de acuerdo con la fórmula general IB, en la que R2 y R3 se seleccionan cada uno independientemente del otro entre H; alquilo C<sub>1-6</sub>, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido con F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH u OH; halógeno; O- alquilo C<sub>1-6</sub>, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido con F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH u OH.

En una realización preferida de la invención el compuesto usado es un compuesto de acuerdo con la fórmula general IB, en la que

R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-4</sub>, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, y ramificado o no ramificado;

5 preferentemente R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-4</sub>, saturado, sustituido o no sustituido, y ramificado o no ramificado;

más preferentemente R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-4</sub>, saturado, no sustituido, y ramificado o no ramificado; es decir CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>.

En una realización preferida de la invención el compuesto usado es un compuesto de acuerdo con la fórmula general IB, en la que

10 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del otro entre H; OH, SH, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; F, Cl, Br, I; O-alquilo C<sub>1-4</sub> saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado;

15 preferentemente R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del otro entre H; OH, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, saturado, sustituido o no sustituido, y ramificado o no ramificado; F, Cl, Br, I; O-alquilo C<sub>1-4</sub>, saturado, no sustituido, y ramificado o no ramificado.

En una realización preferida de la invención el compuesto usado es un compuesto de acuerdo con la fórmula general IB, en la que

20 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del otro entre H, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, Cl, F, Br, I, O-CH<sub>3</sub>, O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, O-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, O-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>;

preferentemente R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del otro entre H, F, Cl y CF<sub>3</sub>.

En este documento también se prefiere si R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están en la posición 3' y 4' del anillo de fenilo.

En una realización muy preferida de la invención el compuesto de acuerdo con la fórmula general IB usado es l-(3,4-diclorofenil)-4-metilpiperazina, opcionalmente en forma de su racemato, estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, especialmente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción adecuada; en la forma descrita o en forma de un ácido o base o en forma de una sal, especialmente una sal fisiológicamente aceptable, o en forma de un solvato, especialmente un hidrato.

25 Salvo que se indique otra cosa, también se entiende que el compuesto de la invención incluye compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por carbono enriquecido con <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C o nitrógeno enriquecido con <sup>15</sup>N están dentro del alcance de esta invención.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a BD-1047, un compuesto de unión al receptor sigma, y su uso para la producción de un medicamento para el tratamiento de alodinia mecánica.

35 BD-1047 (N1-(3,4-diclorofenil)-N1,N2,N2-trimetiletano-1,2-diamina/N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-7V-metil-2-(dimetilamino)-etilamina) está, como BD-1063, disponible en el mercado y es también un compuesto de herramienta popular como ligandos del receptor sigma (K<sub>i</sub> = 0,9 nM para sigma-1). Como de acuerdo con el documento US2003/0171347A1, BD-1047 no muestra unión o muestra una unión solamente ligera a una selección de receptores relevantes diferentes (página 7, tabla 2 y página 8, tabla 3).

40 La síntesis de BD-1047 se describe con detalle en Costa y col. (1992), J. Med Chem. 35, 38-47, así como en el documento WO92/22279 A1 que muestra compuestos relacionados con trastornos del SNC, donde BD-1047 se describe como una versión truncada (compuesto 10 en el Esquema 2, página 17).

Otro aspecto de la divulgación es el uso de BD-1047 y/o al menos un compuesto de fórmula general IB como se ha definido anteriormente para la producción de un medicamento para el tratamiento de dolor neuropático.

45 En el contexto de la invención en su conjunto, se entiende que los radicales alquilo y cicloalquilo significan hidrocarburos saturados e insaturados (pero no aromáticos), ramificados, no ramificados y cíclicos, que pueden estar no sustituidos o mono o polisustituidos. En estos radicales, alquilo C<sub>1-2</sub> representa alquilo C1 o C2, representa alquilo C1, C2 o C3, alquilo C<sub>1-4</sub> representa alquilo C1, C2, C3 o C4, alquilo C<sub>1-5</sub> representa alquilo C1, C2, C3, C4, o C5, alquilo C<sub>1-6</sub> representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 o C6, alquilo C<sub>1-7</sub> representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo C<sub>1-8</sub> representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8, alquilo C<sub>1-10</sub> representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10 y alquilo C<sub>1-18</sub> representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18. Además, cicloalquilo C<sub>3-4</sub> representa cicloalquilo C3 o C4, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> representa cicloalquilo C3, C4 o C5, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> representa cicloalquilo C3, C4, C5 o C6, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8, cicloalquilo C<sub>4.5</sub> representa cicloalquilo C4 o C5, cicloalquilo C<sub>4.6</sub> representa cicloalquilo C4, C5 o C6, cicloalquilo C<sub>4.7</sub> representa cicloalquilo C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C<sub>5-6</sub> representa cicloalquilo C5 o C6 y cicloalquilo C<sub>5-7</sub>

- representa cicloalquilo C5, C6 o C7. Con respecto a cicloalquilo, el término también incluye cicloalquilos saturados en los que uno o 2 átomos de carbono se reemplazan por un heteroátomo, S, N u O. Sin embargo, los cicloalquilos mono o poliinsaturados, preferentemente monoinsaturados, sin un heteroátomo en el anillo también están en particular bajo el término cicloalquilo siempre que el cicloalquilo no sea un sistema aromático. Los radicales alquilo y cicloalquilo son preferentemente metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2- propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimeteletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y también adamantilo, (si están sustituidos también CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>OH) así como pirazolinona, oxopirazolinona, [1,4]-dioxano o dioxolano.
- 5 En el contexto de la invención en su conjunto, en conexión con alquilo y cicloalquilo - salvo que se defina expresamente de otra manera - se entiende que el término sustituido en el contexto de la presente invención significa el reemplazo de al menos un radical hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH u OH, entendiendo que radicales "polisustituidos" significa que el reemplazo tiene efecto en átomos diferentes y en los mismos átomos varias veces con el mismo o diferentes sustituyentes, por ejemplo tres veces en el mismo átomo C, como en el caso de CF<sub>3</sub>, o en diferentes sitios, como en el caso de -CH(OH)-CH=CH- CHCl<sub>2</sub>. Los sustituyentes particularmente preferidos en este documento son F, Cl y OH. Con respecto a cicloalquilo, el radical hidrógeno también puede reemplazarse por O- alquilo C<sub>1-3</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub> (en el caso de mono o polisustituido o no sustituido), en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, CF<sub>3</sub>, metoxi o etoxi.
- 10 En una realización preferida de la presente invención, con respecto a compuestos de fórmula general IB, R1, R2 y/o R3 están al menos opcionalmente sustituidos con F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH u OH.
- 15 Con referencia a la invención en su conjunto, debe entenderse que el término (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> significa -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, debe entenderse que (CH<sub>2</sub>)<sub>M</sub> significa -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, debe entenderse que (CH<sub>2</sub>)<sub>4.5</sub> significa -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, etc.
- 20 Se entiende que un radical arilo en la invención en su conjunto significa sistemas de anillo con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos incluso en solo uno de los anillos. Los ejemplos son fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, en particular radicales 9H-fluorenilo o antraceno, que pueden estar no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos.
- 25 Además, en el contexto de la invención en su conjunto, se entiende que un radical heteroarilo significa sistemas de anillo heterocíclicos que tienen al menos un anillo insaturado y pueden contener uno o más heteroátomos entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre y también pueden estar mono o polisustituidos. Los ejemplos que pueden mencionarse del grupo de heteroarilos son furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina.
- 30 Además, con referencia a la invención en su conjunto, junto con arilo y heteroarilo, se entiende que sustituido significa la sustitución del arilo o heteroarilo por R, OR, un halógeno, preferentemente F y/o Cl, un CF<sub>3</sub>, un CN, un NO<sub>2</sub>, un NRR, un alquilo C<sub>1-6</sub> (saturado), un alcoxi C<sub>1-6</sub>, un cicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o un alquilenilo C<sub>2-6</sub>.
- 35 Debe entenderse que el término "sal" significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que éste adopta una forma iónica o se carga y se une con un contraión (un catión o anión) o está en solución. Mediante esto debe entenderse complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que forman complejos mediante interacciones iónicas.
- 40 La expresión "sal fisiológicamente aceptable" se entiende en particular, en el contexto de esta invención, como una sal (como se ha definido anteriormente) formada con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales del compuesto activo particular con ácidos inorgánico u orgánicos que se toleran fisiológicamente - especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos - o con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que se tolera fisiológicamente - especialmente si se usa en seres humanos y/o mamíferos. Los ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, bromhidrato, monobromhidrato, monoclóridato o clorhidrato, metyoduro, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido picrico y/o ácido aspártico. Los ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de bases particulares son sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos y con NH<sub>4</sub>.
- 45 Debe entenderse que el término "solvato" de acuerdo con la presente invención significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que este compuesto está unido al mismo de forma no covalente a otra molécula (más probablemente un disolvente polar) especialmente incluyendo hidratos y alcoholatos, por ejemplo, metanolato.
- 50 De acuerdo con 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). Aunque los síntomas de alodinia están muy probablemente asociados como síntomas de dolor neuropático no es necesariamente el caso ya que hay
- 55

síntomas de alodinia no conectados a dolor neuropático, aunque la alodinia mecánica se está volviendo más extensa en algunas áreas que el dolor neuropático.

La alodinia mecánica es una forma de alodinia donde los estímulos mecánicos causan la sensación dolorosa en contraste con la alodinia térmica donde la sensación dolorosa viene de un estímulo térmico (por ejemplo, calor).

- 5 El "dolor neuropático" se define por la IASP como "dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso" (IASP, Classification of chronic pain, 2a Edición, IASP Press (2002), 210). Para el objeto de la presente invención se incluye bajo este encabezamiento o se trata como sinónimo "Dolor Neurogénico" que se define por la IASP como "dolor iniciado o causado por una lesión primaria, disfunción o perturbación transitoria en el sistema nervioso periférico o central".
- 10 La IASP traza la siguiente diferencia entre "alodinia", "hiperalgesia" e "hiperpatía" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 212):

Alodinia	Umbral disminuido	El estímulo y el modo de respuesta difieren
Hiperalgnesia	Respuesta aumentada	El estímulo y la velocidad de respuesta son iguales
Hiperpatía	Umbral elevado; Respuesta aumentada	Estímulo y velocidad de respuesta pueden ser iguales o diferentes

En otra realización preferida del uso de acuerdo con la invención, la alodinia mecánica deriva del dolor central.

- 15 En otra realización preferida del uso de acuerdo con la invención, la alodinia mecánica deriva del dolor periférico.

En otra realización preferida del uso de acuerdo con la invención, la alodinia mecánica deriva del dolor neuropático.

En una realización muy preferida de la invención el compuesto de unión al receptor sigma usado está actuando sobre el receptor sigma como un antagonista.

- 20 En una realización muy preferida de la invención el compuesto de unión al receptor sigma y usado está actuando sobre el receptor sigma como un agonista inverso.

En una realización muy preferida de la invención el compuesto de unión al receptor sigma usado está actuando sobre el receptor sigma como un antagonista parcial.

En otra realización posible de la invención el compuesto de unión al receptor sigma usado está actuando sobre el receptor sigma como un agonista.

- 25 En otra realización de la invención el compuesto de unión al receptor sigma usado está actuando sobre el receptor sigma como un agonista/antagonista mixto, un agonista parcial o un antagonista parcial (no reivindicado).

En otra realización de la invención el receptor sigma al que se une el "compuesto de unión al receptor sigma" es el receptor sigma-1. En esta realización "compuesto o compuestos que se unen al receptor sigma" como se usa en esta solicitud se define como que tiene un valor de  $CI_{50} < 5000$  nM, más preferentemente  $< 1000$  nM, más preferentemente  $< 500$  nM. Más preferentemente, el valor de  $CI_{50}$  es  $< 250$  nM. Más preferentemente, el valor de  $CI_{50}$  es  $< 100$  nM. Mucho más preferentemente, el valor de  $CI_{50}$  es  $< 50$  nM. Además, la expresión "compuesto o compuestos que se unen al receptor sigma", como se usa en la presente solicitud se define como que tiene al menos  $> 50\%$  de desplazamiento usando radioligando  $10 \mu M$  específico para el receptor sigma (por ejemplo preferentemente 'H-pentazocina) por el que el receptor sigma puede ser cualquier subtipo del receptor sigma.

- 30 En otra realización preferida de la invención, el compuesto de unión al receptor sigma (no reivindicado), como se ha definido anteriormente, tiene un valor de  $CI_{50}$  de  $< 1000$  nM.

En otra realización preferida de la invención, el compuesto de unión al receptor sigma (no reivindicado), como se ha definido anteriormente, tiene un valor de  $CI_{50}$  de  $< 500$  nM.

- 35 En otra realización preferida de la invención, el compuesto de unión al receptor sigma (no reivindicado), como se ha definido anteriormente, tiene un valor de  $CI_{50}$  de  $< 250$  nM.

En otra realización preferida de la invención, el compuesto de unión al receptor sigma (no reivindicado), como se ha definido anteriormente, tiene un valor de  $CI_{50}$  de  $< 100$  nM.

En otra realización preferida de la invención, el compuesto de unión al receptor sigma, como se ha definido anteriormente, tiene un valor de  $CI_{50}$  de  $< 50$  nM.

5 Mucho más preferentemente, "compuestos altamente específicos para el receptor sigma" se definen como que son "compuestos que se unen al receptor sigma", como se ha definido anteriormente, que tienen un valor de  $CI_{50}$  de  $< 100$  nM (no reivindicado).

En una realización altamente preferida de la presente invención, el compuesto de unión al receptor sigma como se ha definido anteriormente, se une al subtipo de receptor sigma-1.

En otro aspecto posible de la invención, el compuesto de unión al receptor sigma (no reivindicado) como se ha definido anteriormente, puede unirse al subtipo de receptor sigma-2.

10 En terapéutica humana, la dosis administrada puede ser bastante baja dependiendo de la vía de administración y se conoce bien en la técnica porque los compuestos sigma son agentes terapéuticos conocidos.

15 La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que tienen su base en la especie u otros factores, tales como la edad, sexo, peso o grado de enfermedad y demás. La dosificación diaria para seres humanos puede estar preferentemente en el intervalo de 1 a 2000, preferentemente 1 a 1500, más preferentemente 1 a 1000 miligramos de sustancia a administrar durante uno o varias tomas por día.

Cualquier medicamento de acuerdo con la invención contiene el ingrediente activo, así como opcionalmente al menos un material auxiliar y/o aditivo y/u opcionalmente otro ingrediente activo.

20 El material auxiliar y/o aditivo puede seleccionarse específicamente entre agentes conservantes, emulsionantes y/o vehículos para aplicación parenteral. La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos y de las cantidades a usar depende de cómo debe aplicarse la composición farmacéutica. Los ejemplos incluyen en este documento especialmente formulaciones de aplicación intravenosa de tipo parenteral, subcutánea o intramuscular que también podrían usarse para otras vías de administración.

25 Las vías de administración preferentemente incluyen inyección intramuscular, inyección intravenosa, inyección subcutánea, sublingual, bucal, cutánea a través de un parche, ingestión oral, bomba osmótica implantable, implantes de colágeno, aerosoles o supositorio.

Se incluyen especialmente en esta invención también procedimientos de tratamientos de un paciente o un mamífero, incluyendo el hombre, que padecen alodinia mecánica, usando compuestos que se unen al receptor sigma.

Los ejemplos y figuras de la siguiente sección que describen ensayos farmacológicos son simplemente ilustrativos y la invención no puede considerarse de ningún modo como restringida a estas aplicaciones.

30

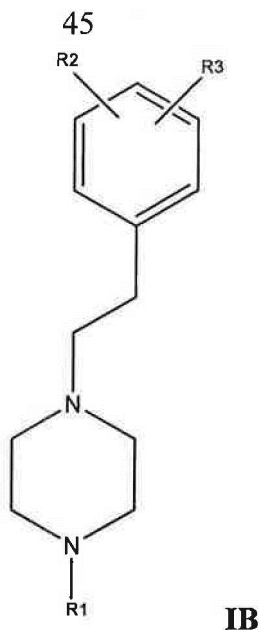


## REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de al menos un compuesto de unión al receptor sigma y que tiene un valor de  $Cl_{50}$  de  $\leq 50$  nM para la producción de un medicamento para el tratamiento de la alodinia mecánica, **caracterizado porque** dicho compuesto de unión al receptor sigma actúa sobre el receptor sigma como antagonista, **caracterizado porque** dicho compuesto de unión al receptor sigma se une al subtipo receptor sigma-1.
- 10 2. Uso, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho compuesto puede estar en forma neutra, en forma de una base o ácido, en forma de una sal, preferentemente una sal fisiológicamente aceptable, en forma de un solvato y/o en forma de su racemato, estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, especialmente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla adecuada.
3. Uso, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho compuesto de unión al receptor sigma se selecciona entre el grupo que consiste en:

Oxalato de 4-(4-fluorobenzoil)-1-(4-fenilbutil)Piperidina	4'-Cloro-3-Alfa-(Difenilmetoxi)Tropano HCl
Éster de 2-{4-(3-(2-trifluorometil-fenotiazin-10-il)-propil)-piperazin-II}-Etilo de ácido 4-furan-2-ilmetil-piperazin-1-carboxílico	Astemizol
BD 1008 DiHBr	Benproperina Fosfato
BD 1047	NE 100
BD 1063	Bromperidol
Bromhexina HCl	HEAT HCl
Cis-(+/-)-N-Metil-N-[2-(3, 4-diclorofenil)etil]-2-(1-pirrolidinil)ciclohexamina DiHBr	GBR 12909 DiHCl
GBR-12935 DiHCl	Tartrato de ifenprodilo
L-693,403 Maleato	Iomerizina HCl
MR 16728 HCl	L-741,742 HCl
PAPP	Lobelina HCl
RS 67333 HCl	Hemi-L-Tartrato de Trimeprazina
Trifluoperidol HCl	

- 15 4. Uso, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho compuesto de unión al receptor sigma es de fórmula general IB



en la que

R1 se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado;  
 R2 y R3 se seleccionan cada uno independientemente del otro entre H; alquilo C<sub>1-6</sub>, saturado o insaturado,  
 sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; Halógeno, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, saturado o insaturado, sustituido  
 o no sustituido, ramificado o no ramificado.

5. Uso, de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R1 se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido con F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH u OH.

6. Uso, de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R2 y R3 se seleccionan cada uno independientemente del otro entre H; alquilo C<sub>1-6</sub>, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido con F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH u OH; Halógeno; O-alquilo C<sub>1-6</sub>, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido con F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH u OH.

7. Uso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, **caracterizado porque** para el compuesto de acuerdo con la fórmula general IB R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-4</sub>, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, y ramificado o no ramificado; preferentemente R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-4</sub>, saturado, sustituido o no sustituido, y ramificado o no ramificado; más preferentemente R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-4</sub>, saturado, no sustituido, y ramificado o no ramificado; concretamente CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>.

8. Uso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, **caracterizado porque** para el compuesto de acuerdo con la fórmula general IB R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del otro entre H; OH, SH, NH<sub>2</sub>, Alquilo C<sub>1-4</sub>, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; F, Cl, Br, I; O- alquilo C<sub>1-4</sub>, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; preferentemente R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del otro entre H; OH, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, saturado, sustituido o no sustituido, y ramificado o no ramificado; F, Cl, Br, I; O- alquilo C<sub>1-4</sub>, saturado, no sustituido, y ramificado o no ramificado.

9. Uso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, **caracterizado porque** para el compuesto de acuerdo con la fórmula general IB R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del otro entre H, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, Cl, F, Br, I, O-CH<sub>3</sub>, O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, O-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, O-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; preferentemente R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del otro entre H, F, Cl y CF<sub>3</sub> y/o están en la posición 3' y 4' respectivamente.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es 1-(3,4-diclorofenetil)-4-metilpiperazina.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es N1-(3,4- diclorofenetil)-N1,N2,N2-trimetiletano-1,2-diamina.

Fig. 1)

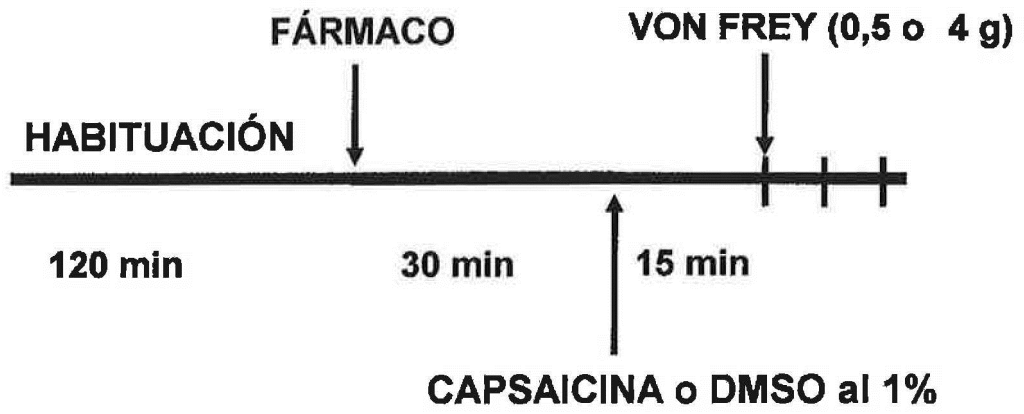


Fig. 2a)

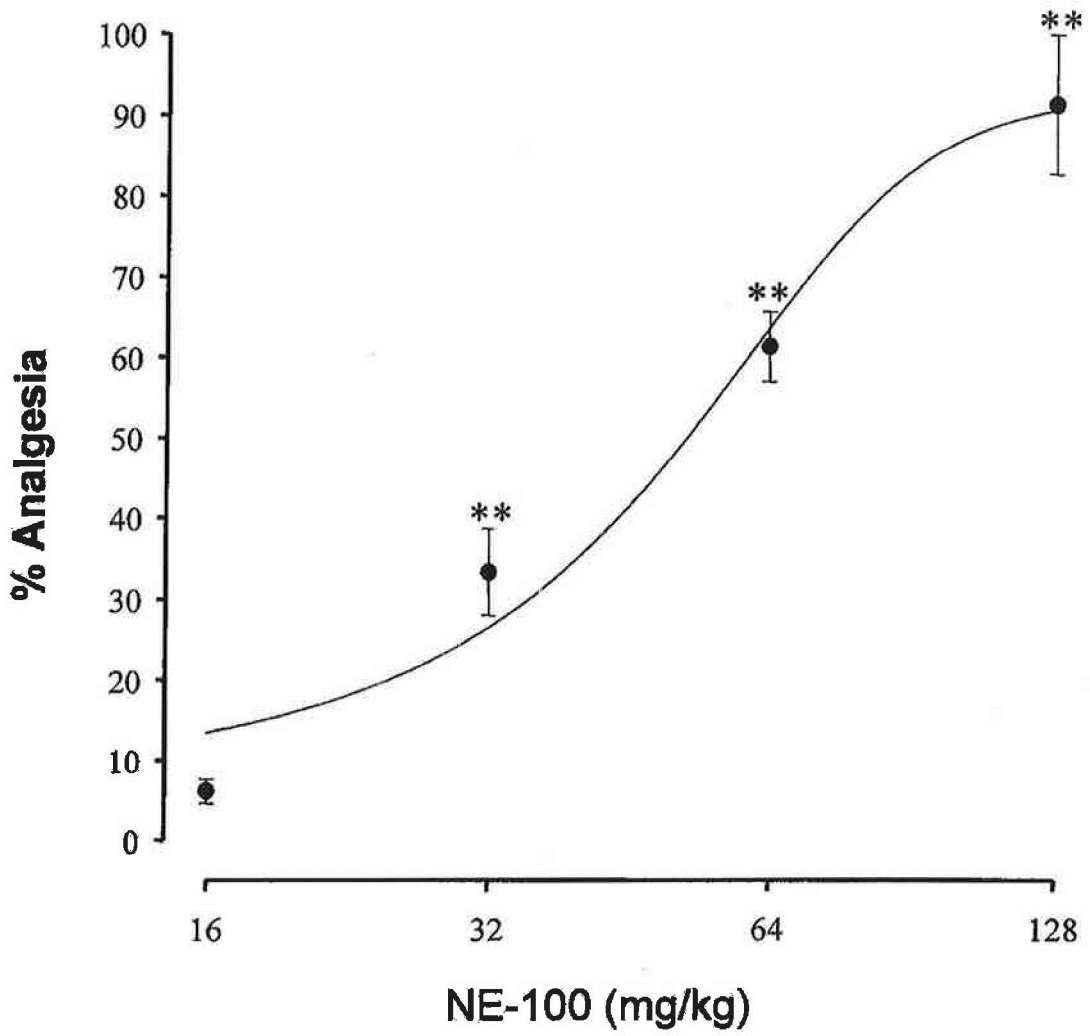


Fig. 2b)

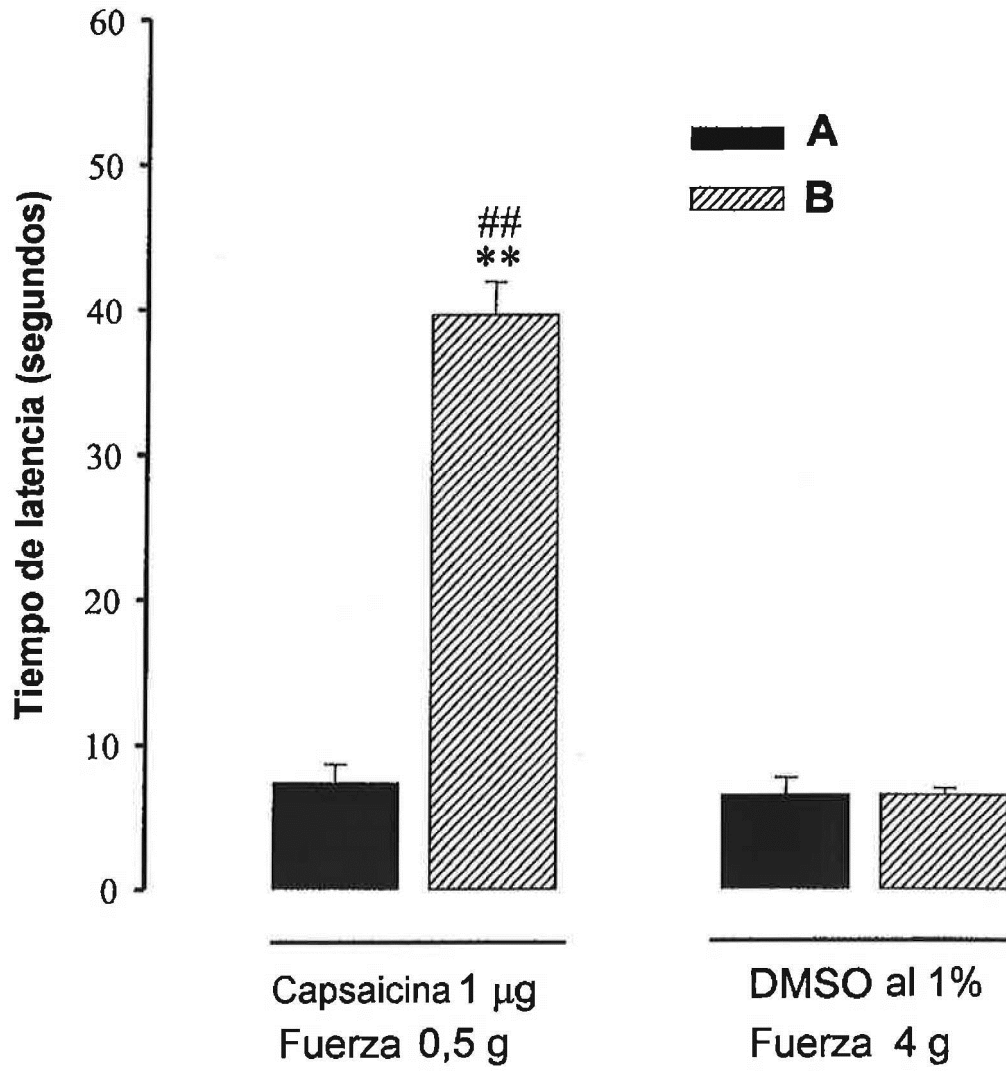


Fig. 2c)

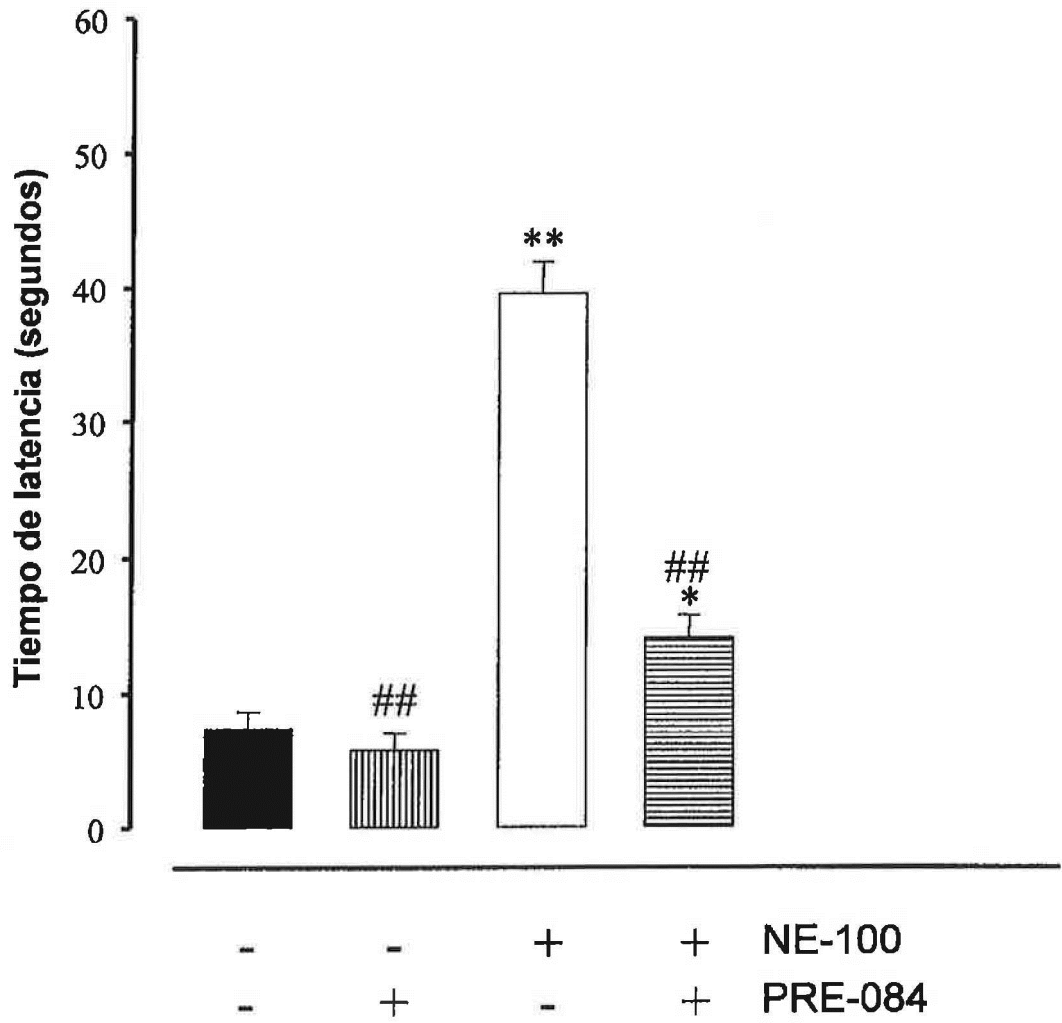


Fig. 3a)

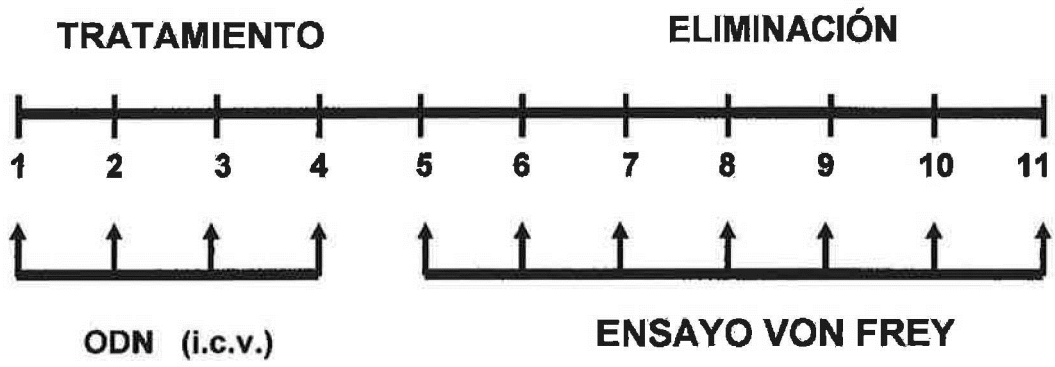


Fig. 3b)

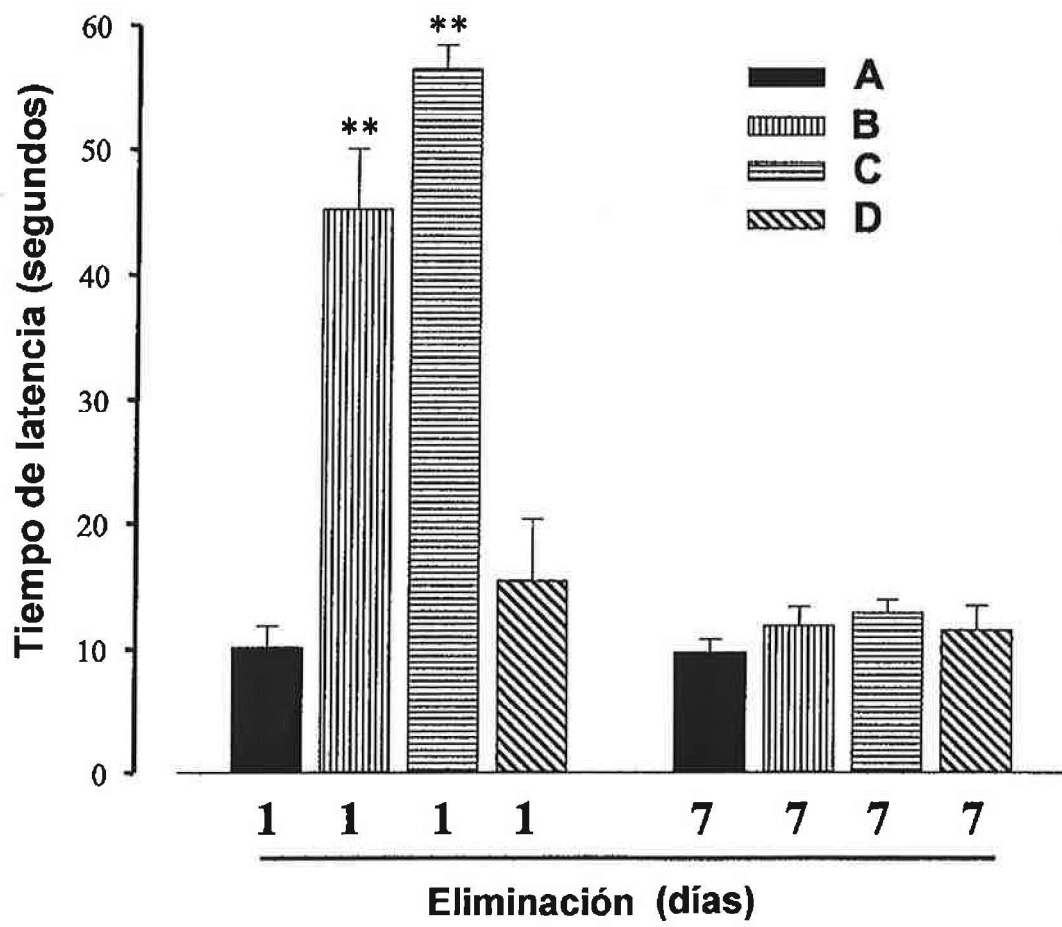
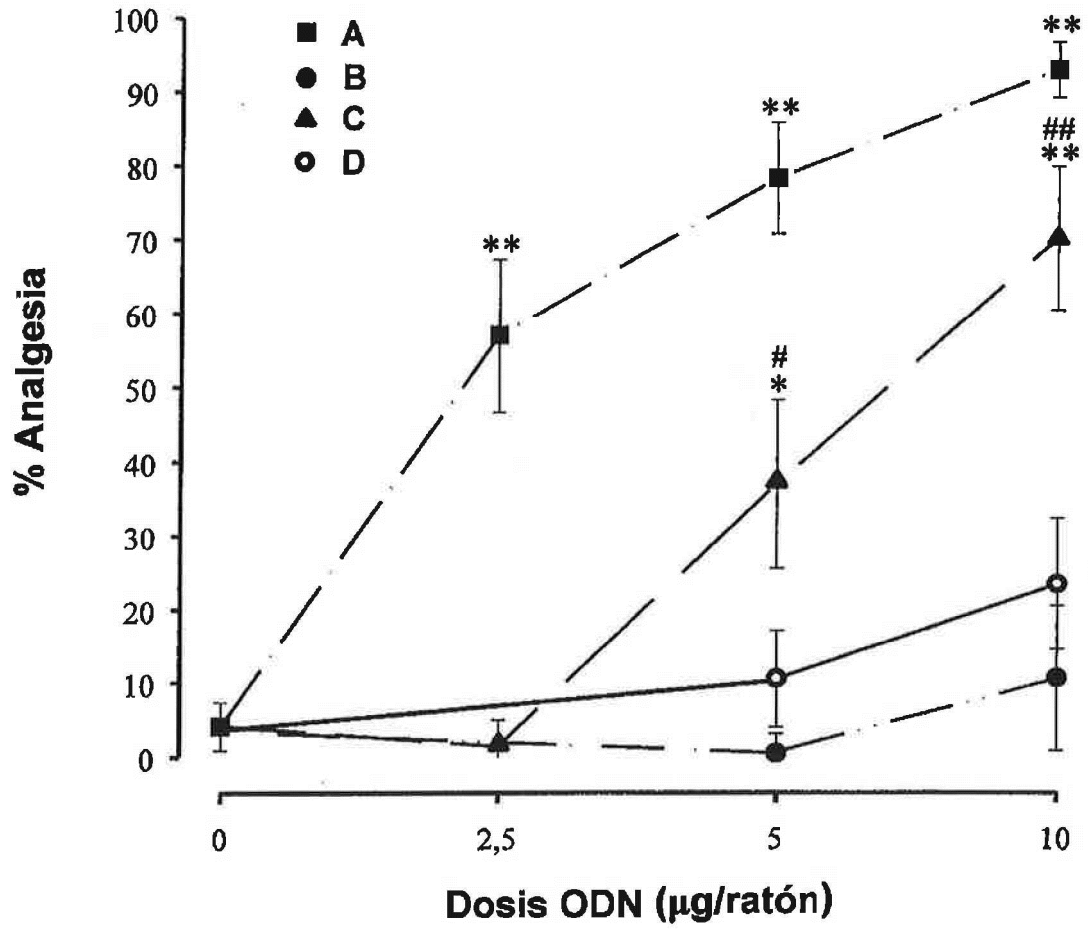




Fig. 3c)



**Fig. 3d)**

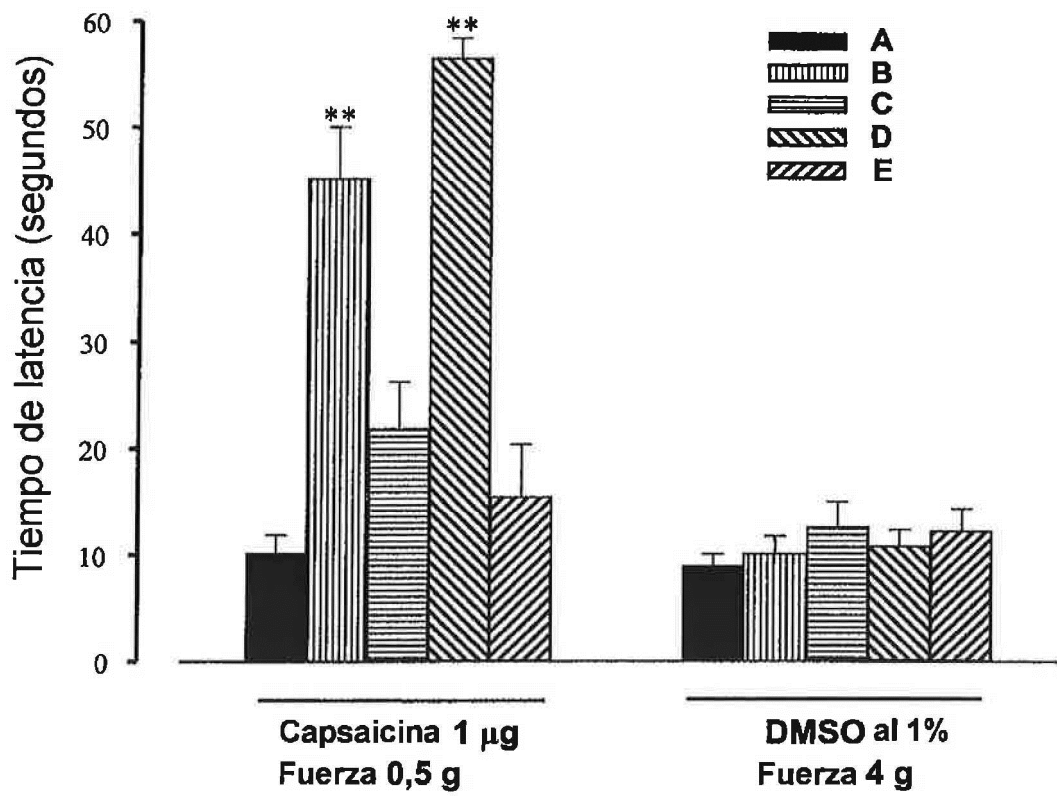


Fig. 4)

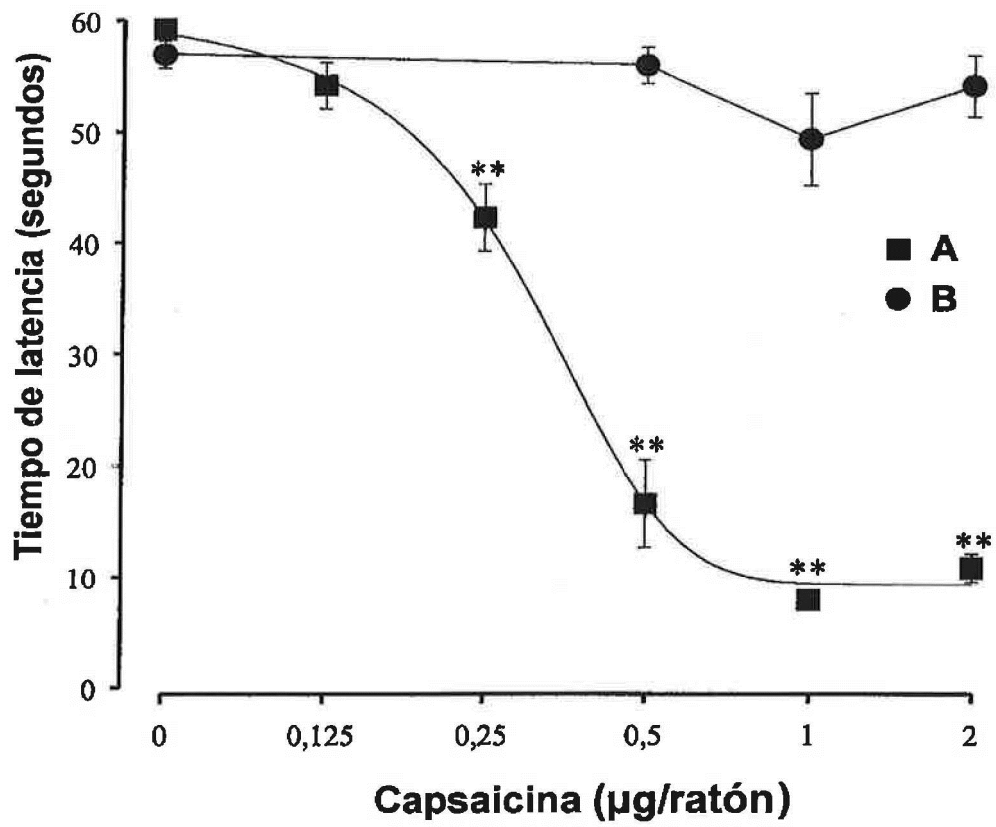


Fig. 5)

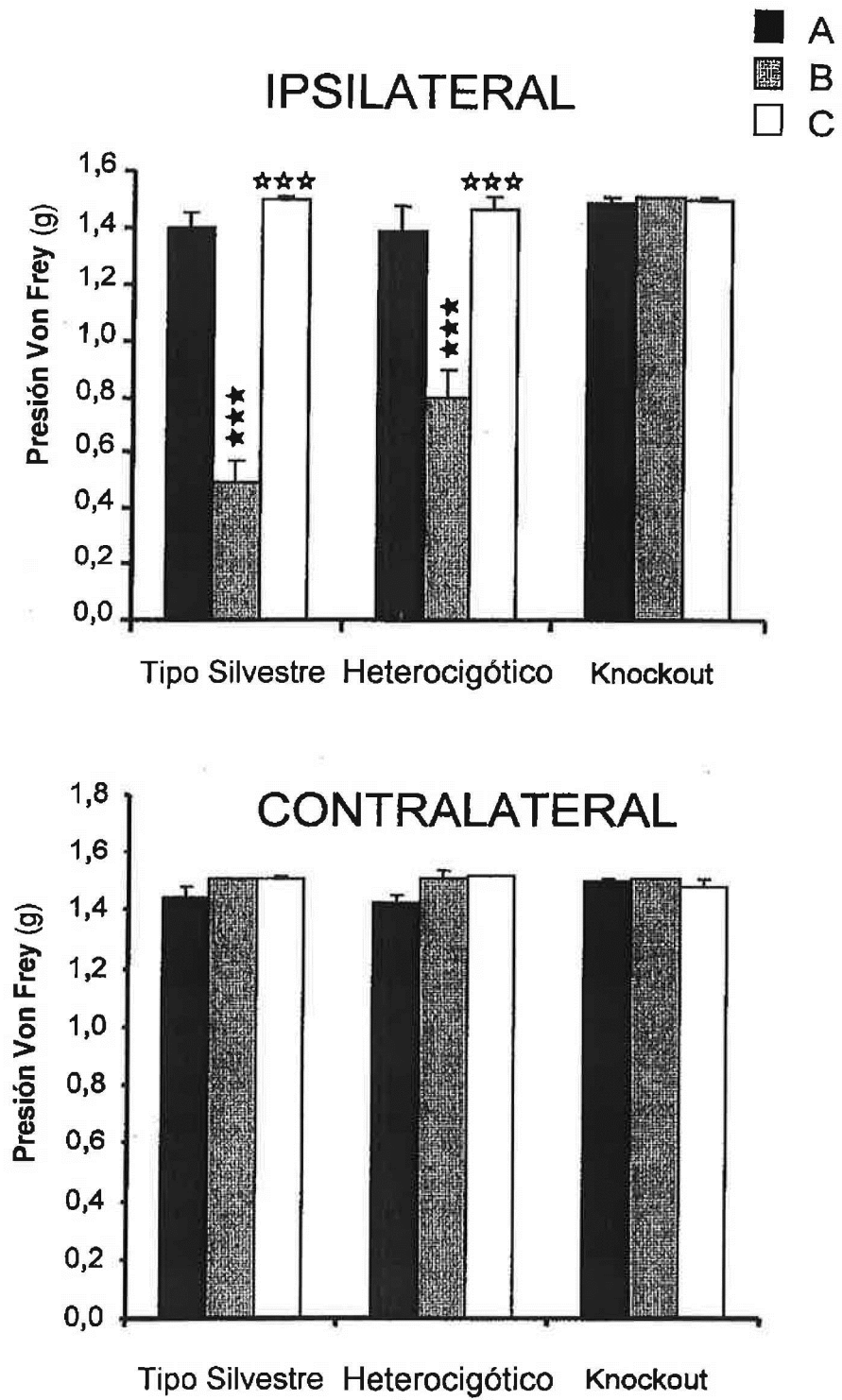


Fig. 6)

