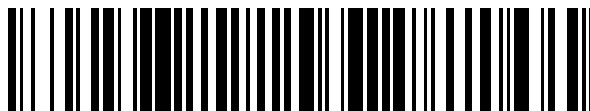


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 975**

21 Número de solicitud: 201990008

51 Int. Cl.:

**C07D 231/22** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

**11.07.2017**

30 Prioridad:

**12.07.2016 EP 16382331**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**26.02.2019**

71 Solicitantes:

**ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A. (100.0%)**  
**Passeig de la Zona Franca, 109, 4ª Planta**  
**08038 Barcelona ES**

72 Inventor/es:

**CEBRECOS-PÉREZ, Jesús y**  
**PLATA-SALAMAN, Carlos Ramón**

74 Agente/Representante:

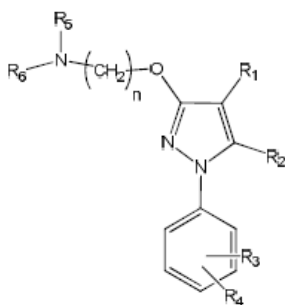
**ARIAS SANZ, Juan**

54 Título: **USO DE LIGANDOS DEL RECEPTOR SIGMA EN EL DOLOR POST-HERPÉTICO**

57 Resumen:

Uso de ligandos del receptor sigma en el dolor post-herpético.

La invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



(I)

que tienen actividad farmacológica contra el receptor sigma, para su uso en la prevención y/o tratamiento del dolor post-herpético.

ES 2 701 975 A2

**DESCRIPCIÓN****USO DE LIGANDOS DEL RECEPTOR SIGMA EN EL DOLOR POST-HERPÉTICO****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere al uso de ligandos del receptor sigma y más particularmente a algunos derivados de pirazol y al uso de composiciones farmacéuticas que los comprenden en la prevención y/o tratamiento del dolor post-herpético.

**10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

El receptor sigma ( $\sigma$ ) es un receptor del retículo endoplasmático y la superficie celular expresado en el sistema nervioso central (SNC) entre otros tejidos. A partir de estudios de la biología y la función de los receptores sigma, se han presentado pruebas de que los ligandos del receptor sigma pueden ser útiles en el tratamiento de psicosis y trastornos motores, tales como la distonía y la discinesia tardía, y alteraciones motoras asociadas con la corea de Huntington o el síndrome de Tourette, y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. *et al.*, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha publicado que el rimcazol, ligando conocido del receptor sigma, presenta efectos clínicos en el tratamiento de la psicosis (Hanner, M. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93:8072-8077; Snyder, S.H., Largent, B.L. *J. Neuropsychiatry* 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma tienen afinidad preferencial por los isómeros dextrorrotatorios de ciertos benzomorfanos opiáceos, tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)pentazocina, y también por algunos narcolépticos tales como el haloperidol.

El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden ser diferenciados por isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacoadictivos. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 ( $\sigma$ -1) y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma ( $\sigma$ -2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos. No se conocen los ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos farmacológicos mediados por un sitio sigma incluyen la modulación de la función del receptor de glutamato, la respuesta a neurotransmisores, la neuroprotección, la conducta y las funciones intelectuales (Quirion, R. *et al. Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86). La existencia de receptores sigma en el SNC, el sistema inmunitario y el endocrino ha sugerido la probabilidad de que puedan servir como vínculo entre los tres sistemas.

35

Se ha descrito la presencia del receptor sigma-1 ( $\sigma 1R$ ) en el páncreas de rata usando el radiotrazador de  $\sigma 1R$ , 18F-FTC-146 (James et al., *J. Nucl. Med.* 2014, 55(1), 147-153).

5 WO 2006/021462 describe una familia de derivados de pirazol que son inhibidores particularmente selectivos del receptor sigma-1. Esta familia presenta un grupo pirazol caracterizado por la sustitución en posición 3 con un grupo alcoxi unido directamente a nitrógeno.

10 La neuralgia post-herpética (NPH) es un dolor nervioso debido al daño causado por el virus varicela zóster. Típicamente, la neuralgia está confinada al área dermatómica de la piel y acompaña a un brote de herpes zóster (comúnmente conocido como culebrillas) en esa misma área dermatómica. La neuralgia comienza típicamente cuando las vesículas del herpes zóster se han secado y comienzan a curarse, pero puede comenzar en ausencia de herpes zóster, una afección denominada *zóster sine herpette*.

15 El herpes zóster (HZ) o "culebrillas" (descrito como un dolor ardiente o punzante, punzadas agudas, choques eléctricos y alodinia) está causado por una reactivación del virus varicela zóster (VZV). La infección primaria por VZV produce varicela, tras lo cual el VZV queda latente en los ganglios sensoriales a lo largo de todo el neuroeje. La posterior reactivación del virus  
20 varicela zoster latente en los ganglios de la raíz dorsal da como resultado una erupción cutánea localizada denominada "herpes zóster" y se extiende desde un solo ganglio sensorial al tejido neural y al dermatomo del segmento afectado. Las cada vez más débiles respuestas inmunitarias mediadas por células específicas de virus, lo que sucede de manera natural a causa del envejecimiento o inducidas por enfermedades o tratamientos inmunosupresores,  
25 aumentan el riesgo de las culebrillas. La erupción característica sana normalmente en dos a cuatro semanas y el dolor agudo es típicamente el síntoma causante de mayor malestar.

Los aspectos clínicos principales del HZ son: el dolor agudo de la erupción del HZ persiste durante hasta 4 semanas; la neuralgia herpética subaguda persiste de 30 días a 4 meses. La  
30 erupción aparece tras 5 días y se presenta como puntos rojos pequeños que se convierten en ampollas. Las pápulas se desarrollan a vesículas en 1 a 2 días y continúan apareciendo durante 3 a 4 días. Puede haber lesiones de todos los tipos y tienden a estar agrupadas. La pustulación de las vesículas comienza tras 1 semana de la aparición de la erupción y viene acompañada de 3 a 5 días después por la ulceración y secado de la lesión. Las costras  
35 desaparecen a las 3 a 4 semanas, pero pueden quedar cicatrices e hipo o hiperpigmentación.

Más del 90 por ciento de los adultos en Estados Unidos muestran evidencias serológicas de infección por el virus varicela zóster y están en riesgo de padecer herpes zóster.

5 La incidencia anualizada del herpes zóster es de aproximadamente 1,5 a 3,0 casos por cada 1000 personas. El aumento de la edad es un factor de riesgo clave para el desarrollo del herpes zóster; la incidencia de las culebrillas entre las personas de más de 75 años de edad supera los 10 casos por cada 1000 personas al año. Se estima que el riesgo de herpes zóster a lo largo de la vida es del 10 al 20 por ciento. El otro factor de riesgo bien definido para el herpes zóster es la inmunidad mediada por células alteradas. Los pacientes con  
10 enfermedades neoplásicas (especialmente cánceres linfoproliferativos), aquellos que reciben fármacos inmunosupresores (incluyendo corticosteroides) y los receptores de trasplantes de órganos tienen un mayor riesgo de padecer culebrillas.

15 La neuralgia postherpética (NPH) es la secuela dolorosa de la infección aguda por el virus del herpes zóster y su complicación crónica más frecuente. Los aspectos clínicos principales de la NPH se definen como: dolor crónico continuo que persiste  $\geq 3$  meses después de que se hayan curado las lesiones. En los peores casos, la NPH se prolonga durante varios años. El dolor se describe como "ardiente", "penetrante", "punzante" o "palpitante". Aproximadamente el 20% de los pacientes de HZ de  $\geq 50$  años de edad desarrollan NPH. El dolor puede ser  
20 grave en el área donde estaban presentes las ampollas y la piel afectada puede ser muy sensible al calor y al frío.

El umbral de tiempo tras la erupción clínica de zóster hasta el dolor para que se clasifique como neuralgia post-herpética (NPH) es variable (30, 90 o 120 días o 6 meses) entre  
25 investigadores; sin embargo, los modelos recientes apoyan 90 días como la definición de tiempo más adecuada.

El riesgo de NPH aumenta con la edad. El aumento de edad y la gravedad del dolor por HZ son los factores de riesgo más importantes para la NPH. Por lo tanto, los factores de riesgo  
30 para el desarrollo de la NPH incluyen infección por herpes zóster a una edad más avanzada, dolor agudo más fuerte, erupción más grave y la presencia de un pródromo doloroso.

La causa de la NPH es probablemente el daño nervioso como resultado de la infección por herpes zóster. El daño provoca que los nervios en el área dermatómica de la piel envíen  
35 señales eléctricas anormales al cerebro. Estas señales pueden transmitir un dolor muy agudo y pueden persistir o reaparecer durante meses, años o durante toda la vida.

- Un factor clave en la plasticidad neural que subyace al dolor neuropático es la expresión génica alterada en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal sensorial. La lesión en los nervios sensoriales induce modificaciones neuroquímicas, fisiológicas y anatómicas a las neuronas aferentes y centrales, tales como brotación terminal aferente y pérdida interneuronal inhibitoria. Los hallazgos patológicos incluyen la degeneración del cuerpo neuronal aferente primario y del axón, la atrofia de la médula espinal, la formación de cicatrices en los ganglios de la raíz dorsal y la pérdida de inervaciones epidérmicas.
- 5
- 10 Tanto la incidencia como la duración de la neuralgia post-herpética están relacionados directamente con la edad del paciente. La incidencia comunicada de neuralgia post herpética varía del 8 al 70 por ciento y aumenta a medida que avanza la edad. En comparación con pacientes más jóvenes, aquellos de 50 años de edad o mayores tenían una prevalencia de dolor que era de 15 a 27 veces mayor a los 30 y 60 días, respectivamente. Cada aumento de un año de edad se asoció con aumentos del 9 y 12 por ciento en la prevalencia de la neuralgia post-herpética a los 30 y 60 días, respectivamente (Gnann J, Whitley R., *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347: 340-346; Sampathkumar, P. et al., *Mayo Clin. Proc.*, 2009, 84(3):274-280; Solomon C., *N. Engl. J. Med.*, 2014; 371:1526-1533; Haanpää, M. et al., *Pain: Clinical updates*, 2015, 23(4):1-8; Gharibo, C. et al.; *Pain Medicine News*; 2011; 1-7).
- 15
- 20 La neuralgia post-herpética es extremadamente difícil de tratar y se ha demostrado que causa una grave reducción en la calidad de vida, de manera similar a otras enfermedades sistémicas. Las terapias actuales incluyen antidepresivos (como los antidepresivos tricíclicos), agentes anticonvulsivos (como gabapentina, pregabalina o topiramato), gabapentina enacarbil (un profármaco de gabapentina) y una diversidad de analgésicos orales y tópicos (como parches de lidocaína o loción de capsaicina); sin embargo, estas terapias son solo parcialmente eficaces para aliviar el dolor y los efectos adversos de estas medicaciones pueden ser aditivos, especialmente en los pacientes ancianos.
- 25
- 30 En muchas situaciones también pueden ser adecuados los analgésicos opioides. Esporádicamente, hay algunos tratamientos experimentales exitosos, tales como la rizotomía (cortar o dañar el nervio afectado para aliviar el dolor) y TENS (un tipo de terapia por pulso eléctrico).

El tratamiento para la NPH depende del tipo y de las características del dolor experimentado por el paciente. El control del dolor es esencial para los cuidados del paciente; asegura la comodidad del paciente. Actualmente, las opciones posibles incluyen:

- 5       • Agentes antivíricos (administrados en el momento de aparición de los ataques de herpes zóster para acortar el transcurso clínico y para ayudar a prevenir complicaciones; sin embargo, no desempeñan ningún papel después del ataque agudo, una vez que se ha establecido la NPH).
- 10      • Analgésicos aplicados localmente como agentes tópicos (tales como lidocaína) o suministrados de manera sistémica (opioides y no opioides).
- 10      • Terapia de modificación del dolor que incluye:
  - 15           ○ Antidepresivos. Las dosis bajas de antidepresivos tricíclicos parecen funcionar mejor para el dolor profundo intenso. No eliminan el dolor, pero hacen que sea más fácil tolerarlo. Otros antidepresivos con receta pueden ser utilizados con fines alternativos a los aprobados, como en la neuralgia post-herpética y en general son menos eficaces, aunque pueden tolerarse mejor que los tricíclicos.
  - 20           ○ Anticonvulsionantes. Estos agentes se usan para controlar los fuertes espasmos musculares y proporcionan sedación en la neuralgia. Tienen efectos centrales en la modulación del dolor. Las medicaciones, tales como la fenitoína (Dilantin, Phenytek), usadas para tratar las crisis, también pueden reducir el dolor asociado con la neuralgia post-herpética. Las medicaciones estabilizan la actividad eléctrica anormal en el sistema nervioso causada por los nervios lesionados. Los médicos prescriben a menudo otros anticonvulsionantes denominados carbamazepina (Carbatrol, Tegretol) para el dolor agudo y punzante. Los nuevos anticonvulsionantes, tales como la gabapentina (Neurontin) y la lamotrigina (Lamictal) se toleran generalmente mejor y pueden ayudar a controlar el ardor y el dolor.
  - 25           ○ Otros tratamientos no farmacológicos para la NPH incluyen acupuntura, moxibustión, técnicas de relajación, terapia con calor o estimulación nerviosa eléctrica transcutánea.
- 30      En algunos casos, el tratamiento de la neuralgia post-herpética proporciona un alivio completo del dolor. Aunque la mayoría de la gente sigue padeciendo dolor y algunos no obtienen alivio alguno aunque se hayan establecido algunas medidas preventivas a nivel primario y secundario. Por lo tanto, el HZ y la NPH presentan desafíos a los sistemas de salud ya que son prevalentes, provocan sufrimiento y discapacidad y son difíciles de tratar de manera satisfactoria, especialmente en
- 35      sociedades con poblaciones envejecidas.

5 Sang et al., en *Anesthesiology*, 2002, May 96(5); 1053-61 publicaron un ensayo clínico con dextrometorfano, memantina y lorazepam en el tratamiento de la neuropatía diabética y la neuralgia post-herpética, concluyendo que el dextrometorfano es efectivo de manera dosis-dependiente para pacientes seleccionados con neuropatía diabética, pero que no se cumplía para la neuralgia post-herpética, lo que sugería una diferencia en el mecanismo del dolor, por lo que debían utilizarse métodos selectivos al dolor.

10 Nelso *et al.* en *Neurology*. 1997 May 48(5): 1212-1218 también publicaron que una dosis alta de dextrometorfano disminuyó el dolor en la neuropatía diabética, aunque no en la neuralgia post-herpética.

15 Estas publicaciones muestran que el dolor post-herpético es un tipo de dolor distintivo y que la efectividad de un analgésico en esta indicación específica no puede anticiparse.

20 Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar una nueva forma de prevención y tratamiento para el dolor post-herpético y especialmente para el dolor neuropático, la alodinia, la hiperalgesia y la neuropatía periférica que se desarrollan como consecuencia de un herpes zóster.

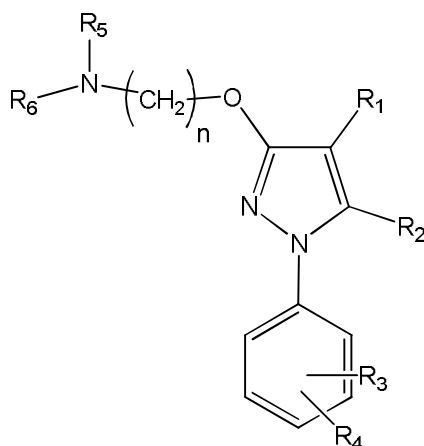
20

### **SUMARIO DE LA INVENCION**

25 Los inventores de la presente invención han descubierto y demostrado sorprendentemente que la administración de los ligandos del receptor sigma específicos según la fórmula general (I) es altamente eficaz para la prevención y/o tratamiento del dolor post-herpético.

25

Por lo tanto, en un aspecto, la invención se refiere a un compuesto que se une al receptor sigma, de acuerdo con la fórmula general (I) para su uso en la prevención y/o tratamiento del dolor post-herpético:



(I)

donde

5 **R<sub>1</sub>** se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo no aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> y halógeno;

10 **R<sub>2</sub>** se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> y halógeno;

20 **R<sub>3</sub>** y **R<sub>4</sub>** se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, y halógeno, o juntos forman un sistema anular condensado sustituido opcionalmente;

25 **R<sub>5</sub>** y **R<sub>6</sub>** se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir,



heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ , y halógeno, o juntos forman, con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos, un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o sin sustituir;

$n$  se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

$t$  es 1, 2 o 3;

$\text{R}_8$  y  $\text{R}_9$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, ariloxi sustituido o sin sustituir y halógeno;

o una de sus sales, isómeros, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente para el uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor post-herpético, en donde la composición comprende además al menos un transportador, adyuvante y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento del dolor post-herpético.

Otro aspecto de la invención se relaciona con un método de tratamiento de un paciente que padece dolor post-herpético que comprende administrar al paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando de sigma de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

Otro aspecto de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, para el uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor post-herpético, donde el compuesto se administra en combinación con un anticonvulsionante.

Otro aspecto de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, para el uso en la prevención y/o tratamiento del dolor post-herpético donde los pacientes han sido y/o están siendo tratados con un anticonvulsionante.

5 Otro aspecto de la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento del dolor post-herpético en pacientes que han sido y/o están siendo tratados con un anticonvulsionante.

10 Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento de un paciente que padece dolor post-herpético, que comprende administrar al paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, y donde dicho paciente ha sido o está siendo tratado con un anticonvulsionante.

15

Las preferencias y realizaciones mencionadas anteriormente se pueden combinar para obtener otros compuestos o usos preferidos.

Estos aspectos y sus realizaciones preferidas también se definen adicionalmente a  
20 continuación en la descripción detallada y en las reivindicaciones.

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

**Figura 1:** NPRS (Escala Numérica de Clasificación del Dolor).

**Figura 2:** Diseño del estudio.

25 **Figura 3:** NPRS - Reducción media del dolor a lo largo del estudio (cambio medio).

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La invención se refiere, en un aspecto, a un compuesto que se une al receptor sigma de acuerdo con la fórmula general (I) para su uso en la prevención y/o tratamiento del dolor post-herpético.  
30

Los compuestos de fórmula general (I) se unen con una afinidad alta al receptor sigma, y son inhibidores particularmente selectivos del subtipo de receptor sigma-1.

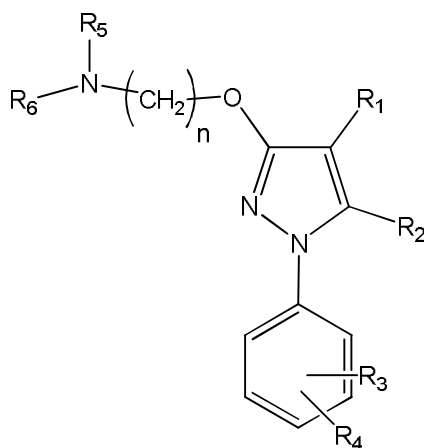
35 Los compuestos de la invención pueden reemplazar un ligando en ensayos de unión competitiva, preferentemente en ensayos de unión competitiva de radioligandos como los que

se describen, a modo de ejemplo, en el documento WO2006/021462, por ejemplo, en ensayos de unión al receptor  $\sigma_1$  realizados como se ha descrito (DeHaven-Hudkins et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 1992, 227, 371) o ensayos de unión al receptor  $\sigma_2$  como los que se han descrito (Radesca et al., *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 3058). Preferentemente, la unión de los compuestos de la invención, con respecto a la unión al subtipo de receptor sigma-1, se mide por competición con la unión de  $^3\text{H}$ -(+)-pentazocina, por ejemplo, en ensayos de radioligandos como los que se han descrito en la técnica (por ejemplo, en DeHaven-Hudkins et al., 1992). Preferentemente, los compuestos de la invención cuando se evaluaron en una concentración de  $10^{-7}$  M proporcionaron al menos un 25%, más preferentemente al menos un 45%, incluso más preferentemente al menos un 65%, incluso aún más preferentemente al menos un 75%, de la manera más preferida al menos un 85% de unión al receptor sigma-1 en ensayos del radioligando  $^3\text{H}$ -(+)-pentazocina como los definidos anteriormente.

Los compuestos de la invención se unen selectivamente al receptor sigma y generalmente muestran una afinidad nanomolar por su diana a la vez que muestran un porcentaje de inhibición inferior a un 50%, cuando se estudian con una concentración de 1 micromolar en un conjunto de otras dianas no específicas, o cuando existe una afinidad o una actividad funcional cien veces menor para esas dianas no específicas.

La expresión "dolor post-herpético" se refiere a un dolor desarrollado como consecuencia del herpes zóster. Con la resolución de la erupción del herpes zóster, la expresión "dolor post-herpético" se refiere a un dolor que continúa durante tres meses o más. Específicamente, el término "dolor post-herpético" se refiere a la neuralgia post-herpética (NPH).

Por lo tanto, una primera realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I) que se une al receptor sigma, preferentemente al subtipo del receptor sigma-1, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, profármaco o solvato del mismo, para su uso en la prevención y/o tratamiento del dolor post-herpético (neuralgia post-herpética):



(I)

donde

5 **R<sub>1</sub>** se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo no aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -  
10 CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> y halógeno;

**R<sub>2</sub>** se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no  
15 aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> y halógeno;

**R<sub>3</sub>** y **R<sub>4</sub>** se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -  
20 OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, y halógeno, o juntos forman un sistema anular condensado sustituido opcionalmente;

**R<sub>5</sub>** y **R<sub>6</sub>** se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido

o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ , y halógeno, o juntos forman, con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos, un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o sin sustituir;

$n$  se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

$t$  es 1, 2 o 3;

$\text{R}_8$  y  $\text{R}_9$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, ariloxi sustituido o sin sustituir y halógeno.

En una realización preferida de la invención, el compuesto cuyo uso se ha definido anteriormente, se caracteriza por que  $\text{R}_1$  se selecciona entre H,  $-\text{COR}_8$  o alquilo sustituido o sin sustituir, preferentemente se selecciona entre H, metilo o acetilo.

En otra realización preferida de la invención, el compuesto cuyo uso se ha definido anteriormente, se caracteriza por que  $\text{R}_1$  es hidrógeno.

En otra realización preferida de la invención, el compuesto cuyo uso se ha definido anteriormente, se caracteriza por que  $\text{R}_2$  es H o alquilo, preferentemente metilo o H.

En otra realización de la invención, el compuesto cuyo uso se ha definido anteriormente, se caracteriza por que  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  están situados en las posiciones *meta* y *para* del grupo fenilo.

En otra realización preferida de la invención, el compuesto cuyo uso se ha definido anteriormente, se caracteriza por que  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  se seleccionan independientemente entre halógeno o alquilo sustituido o sin sustituir, más preferentemente se selecciona entre halógeno o haloalquilo.

En una realización particularmente preferida de la invención, el compuesto cuyo uso se ha definido anteriormente, se caracteriza por que tanto  $\text{R}_3$  como  $\text{R}_4$  junto con el grupo fenilo

forman un sistema anular condensado sustituido opcionalmente. Más preferentemente, dicho sistema anular condensado se selecciona entre un grupo arilo condensado sustituido o sin sustituir y un grupo heterociclilo condensado aromático o parcialmente aromático, sustituido o sin sustituir. Dicho sistema anular condensado contiene preferentemente dos anillos y/o de 9 a aproximadamente 18 átomos de anillo, más preferentemente 9 o 10 átomos de anillo. Incluso más preferentemente, el sistema anular condensado es naftilo, especialmente un sistema anular de tipo 2-naftilo, sustituido o sin sustituir.

En una realización preferida de la invención, el compuesto cuyo uso se ha definido anteriormente, se caracteriza por que  $n$  se selecciona entre 2, 3 y 4, más preferentemente  $n$  es 2.

En otra realización preferida de la invención, el compuesto cuyo se ha definido anteriormente, se caracteriza por que  $R_5$  y  $R_6$ , juntos, forman un grupo morfolin-4-ilo.

En una variante preferida de la invención, el compuesto de fórmula general (I) cuyo uso se ha definido anteriormente se selecciona entre:

- [1] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [2] clorhidrato de 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]-*N,N*-dietiletanamina,
- [3] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazol,
- [4] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1*H*-pirazol,
- [5] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [6] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}-1*H*-imidazol,
- [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi)etil]piperidin-4-il}-3*H*-imidazo[4,5-  
b]piridina,
- [8] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}-4-metilpiperazina,
- [9] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}piperazincarboxilato de etilo,
- [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona,
- [11] clorhidrato de 4-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [12] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazol,
- [13] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1*H*-pirazol,
- [14] 1-[2-(1-(4-metoxifenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi)etil]piperidina,
- [15] 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}-1*H*-imidazol,
- [16] clorhidrato de 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [17] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazol,
- [18] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1*H*-pirazol,

- [19] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,  
 [20] clorhidrato de 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}-1*H*-imidazol,  
 [21] clorhidrato de 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,  
 5 [22] clorhidrato de 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,  
 [23] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1*H*-pirazol,  
 [24] clorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,  
 [25] diclorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metilpiperazina,  
 10 [26] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]butil}-1*H*-imidazol,  
 [27] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]-*N,N*-dietilbutan-1-amina,  
 [28] clorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]butil}-4-fenilpiperidina,  
 [29] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]butil}-6,7-dihidro-1*H*-indol-4(5*H*)-  
 15 ona,  
 [30] 2-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]butil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,  
 [31] clorhidrato de 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,  
 [32] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1*H*-pirazol-3-iloxi]-*N,N*-dietiletanamina,  
 20 [33] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazol,  
 [34] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1*H*-pirazol,  
 [35] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,  
 [36] clorhidrato de 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,  
 25 [37] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,  
 [38] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-iloxi]-*N,N*-dietiletanamina,  
 [39] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazol,  
 [40] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,  
 [41] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1*H*-pirazol,  
 30 [42] diclorhidrato de 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina,  
 [43] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}pirrolidin-3-amina,  
 [44] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,  
 [45] clorhidrato de 2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-iloxi]-*N,N*-dietiletanamina,  
 35 [46] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazol,  
 [47] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1*H*-pirazol,

- [48] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,  
 [49] clorhidrato de 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,  
 [50] clorhidrato de (2*S*,6*R*)-4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-iloxi]butil}-2,6-dimetilmorfolina,  
 5 [51] clorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,  
 [52] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1*H*-pirazol,  
 [53] oxalato de 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-iloxi]-*N,N*-dietilbutan-1-amina,  
 [54] oxalato de *N*-bencil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-iloxi]-*N*-metilbutan-1-amina,  
 [55] oxalato de 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-iloxi]-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilbutan-1-  
 10 amina,  
 [56] oxalato de 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-iloxi]butil}tiomorfolina,  
 [57] oxalato de 1-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1*H*-pirazol-4-il]etanona,  
 [58] oxalato de 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazol-4-  
 il}etanona,  
 15 [59] oxalato de 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazol-4-  
 il}etanona,  
 [60] oxalato de 1-{1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(dietilamino)etoxi]-5-metil-1*H*-pirazol-4-  
 il}etanona,  
 [61] 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,  
 20 [62] *N,N*-dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-iloxi]etanamina,  
 [63] clorhidrato de 1-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,  
 [64] clorhidrato de 5-metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-pirazol,

25 sus sales, sales alternativas diferentes, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables.

En una realización particularmente preferida de la invención, el compuesto cuyo uso se ha definido anteriormente, es 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o un profármaco, solvatos de este o sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 En una realización aún más preferida de la invención, el compuesto cuyo uso se ha definido anteriormente, es clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o un profármaco o solvatos de esta.



En otra realización todavía más preferida de la invención, el compuesto cuyo uso se ha definido anteriormente es un polimorfo de clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina, preferiblemente la forma I como se divulga en WO2011/095579.

5 El término "alquilo" se refiere a un radical de tipo cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituida por átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones, que tiene de uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-pentilo, *n*-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes tal  
10 como un arilo, halo, hidroxilo, alcoxi, carboxi, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Si está sustituido con un arilo, corresponde a un radical "arilalquilo o aralquilo", tal como bencilo y fenetilo.

El término "alqueno" se refiere a un radical alquilo que tiene al menos dos átomos de carbono  
15 y que tiene uno o más enlaces insaturados.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical mono- o bicíclico de 3 a 10 miembros estable que está saturado o parcialmente saturado, y que está compuesto únicamente por átomos de carbono e hidrógeno, tal como ciclohexilo o adamantilo. El radical cicloalquilo puede estar  
20 sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes tales como alquilo, halo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, etc.

El término "arilo" se refiere a radicales de uno o varios anillos, incluidos los radicales de varios anillos que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo típicos  
25 contienen de 1 a 3 anillos separados o condensados y de 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono de anillo, tales como un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxycarbonilo, etc.

30 El término "heterociclilo" se refiere a un radical anular de 3 a 15 miembros compuesto por átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, preferentemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferentemente un anillo de 5 o 6 miembros con uno o más  
35 heteroátomos. Puede ser aromático o no aromático. A los efectos de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema anular mono-, bi- o tricíclico, que puede incluir sistemas

anulares condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre del radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, sin carácter limitante, azepinas, benzimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, cumarina, morfolina; pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc.

El término "alcoxi" se refiere a un radical de fórmula  $-OR_a$ , donde  $R_a$  es un radical alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.

El término "amino" se refiere a un radical de fórmula  $-NH_2$ ,  $-NHR_a$  o  $-NR_aR_b$ , cuaternizado opcionalmente, donde  $R_a$  y  $R_b$  son un radical alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.

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

La expresión "sistema de anillo condensado" se refiere a un sistema de anillo policíclico que contiene anillos condensados. Normalmente, el sistema de anillo condensado contiene 2 o 3 anillos y/o hasta 18 átomos de anillo. Tal y como se ha definido anteriormente, los radicales cicloalquilo, radicales arilo y radicales heterociclilo pueden formar sistemas de anillo condensados. Por lo tanto, el sistema de anillo condensado puede ser aromático, parcialmente aromático o no aromático y puede contener heteroátomos. Un sistema de anillo de tipo espiro no es un sistema policíclico condensado según esta definición, pero los propios sistemas de anillo policíclicos condensados de la invención pueden tener anillos de tipo espiro unidos a ellos mediante un único átomo de anillo del sistema. Algunos ejemplos de sistemas de anillo condensados son, sin carácter limitante, adamantilo, naftilo (p. ej., 2-naftilo), indenilo, fenantrilo, antracilo, pirenilo, bencimidazol, benzotiazol, etc.

A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, todos los grupos pueden estar sustituidos opcionalmente cuando proceda. Las referencias en el presente documento a grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanóilo tal como un grupo alcanóilo  $C_{1-6}$ , como por ejemplo, acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo que incluyen aquellos grupos que tienen de 1 a

aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono y más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono; grupos alquenilo y alquinilo que incluyen grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 a aproximadamente 12 carbonos o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxi que tienen uno o más enlaces con oxígeno y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxi tal como fenoxi; grupos alquiltio que incluyen aquellos restos que tienen uno o más enlaces de tipo tioéter y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo que incluyen aquellos restos que tienen uno o más enlaces de tipo sulfinilo y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo que incluyen aquellos restos que tienen uno o más enlaces de tipo sulfonilo y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo tales como grupos que tienen uno o más átomos de N y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, en particular 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.

A menos que se especifique lo contrario, también se pretende que los compuestos de la invención incluyan compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras del presente documento salvo por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  o un nitrógeno enriquecido en  $^{15}\text{N}$  quedan comprendidos en el alcance de esta invención.

La expresión "sales, solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier sal, éster, solvato o cualquier otro compuesto farmacéuticamente aceptable que, al ser administrado al receptor sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto como los que se describen en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que las sales que no son farmacéuticamente aceptables también quedan comprendidas en el alcance de la invención, ya que pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, profármacos y derivados se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento se sintetizan a partir del compuesto inicial que contiene un resto básico

o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, este tipo de sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. En general, se prefieren los medios no acuosos como el éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato. Los ejemplos de sales de adición de álcalis incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales de álcalis orgánicos tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina y sales de aminoácidos básicos.

Los derivados o profármacos preferidos en particular son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente y pase a la sangre) o que incrementan el suministro del compuesto inicial a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) respecto a la especie inicial.

Todo compuesto que sea un profármaco de un compuesto de fórmula (I) queda contemplado por el alcance de la invención. El término "profármaco" se utiliza en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Tales derivados serán obvios para los expertos en la técnica e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin carácter limitante, los siguientes derivados de los compuestos del presente documento: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres fosfato, ésteres sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con ejemplos de métodos muy conocidos para producir un profármaco de un compuesto activo determinado y estos se pueden consultar, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor y Francis (abril de 2002).

Los compuestos para su uso de acuerdo a la invención pueden estar en forma cristalina ya sea como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas estén comprendidas en el alcance de la presente invención. En general, los métodos de solvatación

son conocidos en la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, el solvato es un hidrato.

5 Los compuestos de fórmula general (I) para su uso de acuerdo a la invención o sus sales o solvatos se encuentran preferentemente en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Con la expresión "forma farmacéuticamente aceptable" se quiere decir, *inter alia*, que tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza, excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores y sin incluir un material considerado tóxico con niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para la  
10 sustancia farmacológica son preferentemente superiores a un 50%, más preferentemente superiores a un 70%, de la manera más preferida superiores a un 90%. En una realización preferida el nivel de pureza del fármaco es superior a un 95% del compuesto de fórmula (I) o de sus sales, solvatos o profármacos.

15 Los compuestos para su uso de acuerdo a la presente invención representados por la fórmula general (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 enantiómeros, diastereoisómeros o isómeros individuales y sus mezclas se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

20 Los compuestos de fórmula general (I) para su uso de acuerdo a la presente invención y sus sales o solvatos se pueden preparar tal como se indica en la solicitud anterior WO2006/021462.

25 Los productos de reacción obtenidos pueden purificarse, si se desea, mediante métodos convencionales, tales como cristalización y cromatografía. Cuando los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de la invención producen mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si hay centros quirales, los compuestos  
30 pueden prepararse en forma racémica o pueden prepararse los enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución.

Una forma farmacéuticamente aceptable preferida es la forma cristalina, incluyendo dicha forma cristalina en una composición farmacéutica. En el caso de las sales y los solvatos, los  
35 restos de disolvente e iónicos adicionales también deben ser atóxicos. Los compuestos de la

invención pueden presentar diferentes formas polimórficas; se pretende que la invención abarque todas estas formas.

5 Tal y como se utilizan en el presente documento, los términos “tratar”, “tratamiento” y la expresión “que trata” incluyen la erradicación, eliminación, recuperación, alivio, modificación o control del dolor post-herpético (neuralgia post-herpética).

10 Tal como se usan en el presente documento, los términos “prevención”, “que previene”, “preventivo”, “prevenir” y “profilaxis” se refieren a la capacidad de un terapéutico de evitar, minimizar o dificultar el comienzo o el desarrollo de una enfermedad o condición antes de que se inicie, en este caso el dolor post-herpético (neuralgia post-herpética).

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar el dolor post-herpético, donde el método o los métodos comprenden la administración, a un paciente que necesite dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente o una composición farmacéutica del mismo.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para prevenir el dolor post-herpético, donde el método o los métodos comprenden la administración, a un paciente que necesite dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente o una composición farmacéutica del mismo.

25 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor post-herpético.

30 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) tal como se han definido anteriormente en la preparación de un medicamento para prevenir el dolor post-herpético.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal, derivado, profármaco o estereoisómeros

farmacéuticamente aceptables de este, junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para su administración a un paciente.

5 En otro aspecto, la invención se refiere por lo tanto a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para su uso en la prevención y/o el tratamiento del dolor post-herpético, donde la composición comprende además un portador, adyuvante y/o vehículo farmacéuticamente aceptables.

10 Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.

15 En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas se encuentran en forma oral, ya sea sólida o líquida. Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, sirope, goma arábiga, gelatina, sorbitol, goma de tragacanto o polivinilpirrolidona; materiales de relleno, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para formación de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio; 20 disgregantes, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

25 Las composiciones orales sólidas pueden prepararse mediante métodos convencionales de combinación, relleno o formación de comprimidos. Pueden usarse operaciones de combinación repetidas para distribuir el principio activo por todas aquellas composiciones que emplean grandes cantidades de materiales de relleno. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos se pueden preparar, por ejemplo, mediante granulación por vía húmeda o en seco y opcionalmente se pueden recubrir de acuerdo con métodos muy 30 conocidos en la práctica farmacéutica habitual, en particular con un recubrimiento entérico.

Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para la administración parenteral, tal como soluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles en la forma farmacéutica unitaria apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados, tales como agentes 35 formadores de masa, agentes tamponantes o tensioactivos.

Se prepararán las composiciones mencionadas usando métodos habituales tales como aquellos descritos o a los que se hace referencia en las Farmacopeas Española y Estadounidense y textos de referencia similares.

5 La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede realizarse mediante cualquier método adecuado, tal como la infusión intravenosa, preparaciones orales y administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere la administración oral debido a la conveniencia para el paciente y el carácter crónico de las enfermedades que se han de tratar.

10

Por lo general, la cantidad eficaz administrada de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto seleccionado, la gravedad del trastorno que esté tratándose y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos activos se administrarán normalmente una o más veces al día por ejemplo 1, 2, 3 o 4 veces al día, con dosis diarias  
15 totales típicas comprendidas en el intervalo entre 0,1 y 1000 mg/kg/día.

En una realización preferida de los compuestos de fórmula (I) para su uso de acuerdo a la invención, dichos compuestos, opcionalmente en forma de una composición farmacéutica, se administran una vez al día.

20

En una realización preferida de los compuestos de fórmula general (I) para su uso de acuerdo a la invención, dicho compuesto se administra a una dosis diaria comprendida entre 100 mg y 600 mg al día. Aún más preferentemente, el compuesto de fórmula general (I) se administra a una dosis diaria comprendida entre 200 mg y 400 mg al día.

25

En una realización preferida de la invención, el compuesto para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor post-herpético (neuralgia post-herpética) es 4-{2-[5-metil-1(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables. Preferentemente se encuentra en forma oral. Más preferentemente el compuesto  
30 se administra a diario. Incluso más preferentemente se administra a una dosis diaria de entre 100 a 600 mg, particularmente preferida es una dosis diaria de entre 200 y 400 mg al día.

En una realización todavía más preferida de la invención, el compuesto para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor post-herpético (neuralgia post-herpética) es clorhidrato  
35 de 4-{2-[5-metil-1(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o sus solvatos o profármacos. Preferiblemente se encuentra en forma oral. Más preferiblemente este compuesto se



administra diariamente. Incluso más preferiblemente se administra en una dosis diaria de entre 100 a 600 mg al día, particularmente preferida es una dosis diaria de entre 200 y 400 mg al día.

- 5 En otra realización más preferida de la invención, el compuesto para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor post-herpético (neuralgia post-herpética) es un polimorfo de clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina, preferiblemente la forma I tal como se divulga en WO2011/095579. Preferiblemente este polimorfo se encuentra en forma oral. Más preferiblemente este polimorfo se administra diariamente. Incluso más  
10 preferiblemente se administra en una dosis diaria de entre 100 a 600 mg al día, particularmente preferida es una dosis diaria de entre 200 y 400 mg al día.

Los compuestos y las composiciones de esta invención se pueden usar con otros fármacos para proporcionar una terapia combinada. Los otros fármacos pueden formar parte de la  
15 misma composición o se pueden proporcionar como una composición independiente que se puede administrar simultánea o secuencialmente. Por administración secuencial se entiende que los compuestos para su uso de acuerdo a la presente invención se administran antes que los otros fármacos, y/o después que los otros fármacos, en momentos diferentes.

- 20 Por tanto, otro aspecto de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de dolor post-herpético, donde el compuesto se administra en combinación con un anticonvulsionante.

En una realización preferida, un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente,  
25 para su uso en la prevención y/o tratamiento del dolor post-herpético, se combina con un anticonvulsionante seleccionado entre Pregabalina y Gabapentina.

Otro aspecto de la invención está relacionado con una combinación para su uso en la prevención y/o tratamiento del dolor post-herpético, dicha combinación comprendiendo un  
30 compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente y un anticonvulsionante. En una realización preferida, el anticonvulsionante se selecciona de entre Pregabalina y Gabapentina.

En la presente descripción, el término “combinación” significa que los dos o más principios activos pueden administrarse juntos, bien en una única composición o en formas separadas,  
35 o alternativamente también de manera secuencial o separada.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el compuesto para su uso en la combinación tal como se define anteriormente es 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o un profármaco del mismo.

5

En una realización todavía más particularmente preferida de este aspecto de la invención, el compuesto para su uso en la combinación como se ha definido anteriormente es clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina, o solvatos o un profármaco del mismo.

10

En otra realización preferida de la invención, el compuesto para ser usado en la combinación como se ha definido anteriormente, es un polimorfo del clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina, preferiblemente la forma I tal como divulga WO2011/095579.

15

Otro aspecto de la invención está relacionado con un compuesto de fórmula (I) tal como se definido anteriormente, para el uso en la prevención y/o tratamiento del dolor post-herpético en casos en los que los pacientes han sido y/o están siendo tratados con un anticonvulsionante.

20

En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, para su uso en la prevención y/o tratamiento del dolor post-herpético en pacientes que padecen dolor post-herpético, donde los pacientes han sido y/o están siendo tratados con un anticonvulsionante seleccionado entre Pregabalina y Gabapentina.

25

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar el dolor post-herpético, donde dicho método comprende la administración al paciente que necesita dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, en combinación con un anticonvulsionante, preferiblemente seleccionado entre Gabapentina y Pregabalina, o una composición farmacéutica de los mismos.

30

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un método para la prevención del dolor post-herpético, donde dicho método comprende administrar al paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula general (I), tal como se ha definido anteriormente, en combinación con un anticonvulsionante,

35

preferiblemente seleccionado de entre Gabapentina y Pregabalina, o una composición farmacéutica de los mismos.

5 Todavía en otro aspecto la invención se relaciona con un método de prevención y/o tratamiento de un paciente que padece dolor post-herpético, que comprende administrar al paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, y donde dicho paciente ha sido o está siendo tratado con un anticonvulsionante.

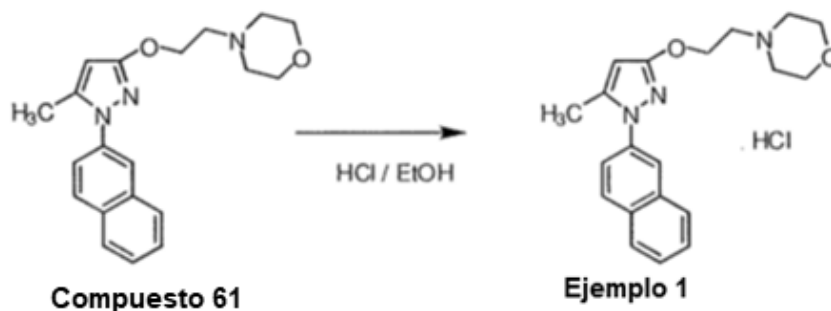
10 En otro aspecto, la invención se dirige al uso de los compuestos de fórmula general (I) definidos anteriormente, en combinación con un anticonvulsionante, preferiblemente Gabapentina o Pregabalina, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor post-herpético.

15 Aún en otro aspecto, la invención se dirige al uso de los compuestos de fórmula general (I) definidos anteriormente, en combinación con un anticonvulsionante, preferiblemente Gabapentina o Pregabalina, en la preparación de un medicamento para la prevención del dolor post-herpético.

20 Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente como una ilustración adicional de la invención y no se deben interpretar como una definición de los límites de la invención.

**EJEMPLOS****Ejemplo 1**

**Síntesis de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil} morfolina (compuesto 61) y su sal de clorhidrato**



5

El compuesto 61 se puede preparar tal como se describe en la solicitud anterior WO2006/021462. Su clorhidrato se puede obtener de acuerdo con el siguiente procedimiento:

10

Se disolvió el compuesto 61 (6,39 g) en etanol saturado con HCl, a continuación la mezcla se agitó durante varios minutos y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en isopropanol. A partir de las aguas madres de la primera cristalización se obtuvo una segunda cristalización mediante su concentración. Ambas cristalizaciones combinadas generaron 5,24 g (63%) de la sal clorhidrato correspondiente (p.f. = 197-199 °C).

15

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 6 ppm: 10,85 (sa, 1H), 7,95 (m, 4H), 7,7 (dd, J=2,2, 8,8 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 5,9 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,55-3,4 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

20

Pureza por HPLC: 99,8%.

**Datos clínicos****Ejemplo 2:**

25 **Un ensayo clínico de fase II de grupos paralelos, controlado por placebo, con doble enmascaramiento, aleatorizado y exploratorio para evaluar la eficacia y seguridad del ejemplo 1 por vía oral en pacientes con neuralgia post-herpética (NPH).**

**Metodología:**

El estudio clínico fue un estudio de prueba de concepto controlado por placebo de grupos paralelos, con doble enmascaramiento, aleatorizado y multicéntrico. Se incluyó a los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión en un periodo inicial de una semana. Durante esta semana, se solicitó a los pacientes que completasen un diario  
5 para registrar las intensidades del dolor.

Tras un periodo inicial de una semana, el paciente volvió al centro para la visita 2. El investigador volvió a comprobar la elegibilidad del paciente y revisó el diario del paciente para confirmar que el paciente tenía una puntuación media de 24 horas  $\geq 4$  en la NPRS (Numerical Pain Rating Scale; Escala Numérica de Clasificación del Dolor) durante los 7 días del periodo inicial. Para ser elegible para entrar en el periodo de tratamiento, los pacientes tienen que haber rellenado el NPRS del diario un mínimo de cinco días. La duración del tratamiento fue de 28 días. Los pacientes recibieron una dosis de ejemplo 1 (400 mg) o placebo (siguiendo la lista de aleatorización) por vía oral en el día 1 del estudio (día siguiente a la visita 2) y una vez  
10 al día hasta el día 28. Se llevaron a cabo evaluaciones de eficacia en diferentes instantes durante y después del periodo de tratamiento. Entre visitas, las evaluaciones se llevaron a cabo mediante una tarjeta diaria. Se efectuó un seguimiento de los pacientes de una semana más al final del periodo de tratamiento.

El NPRS (Escala Numérica de Clasificación del Dolor) se define por tanto como una medida unidimensional de la intensidad del dolor en adultos. El NPRS es una versión numérica segmentada de la escala análoga visual (VAS) en donde la persona selecciona un número entero (0-10) que refleje lo mejor posible la intensidad de su dolor. El formato utilizado es una barra horizontal (Figura 1). De forma similar al VAS, el NPRS se define por términos que describen extremos severos del dolor. En la presente metodología, los 11 grados del NPRS van desde '0' representando un extremo del dolor ("sin dolor") hasta '10' que representa el extremo opuesto de dolor (ej: "tanto dolor como puede imaginarse" o "el peor dolor imaginable").  
20  
25

**Diagnóstico y criterios principales de inclusión:**

Varones y mujeres adultos con un diagnóstico de dolor de moderado a severo de neuralgia post-herpética presente durante más de 3 meses desde la curación de la erupción pero de no más de 5 años, tratados con dosis estables de gabapentina o pregabalina (Tabla 1) durante al menos un mes antes de la visita de exploración, que eran capaces de seguir tomando las mismas dosis durante la duración del estudio.  
30

35

En general, la mediana de edad de los pacientes aleatorizados fue de 73.0 años (intervalo de 34 a 80).

Tabla 1

Gabapentina y Pregabalina a la entrada del estudio (Pacientes aleatorizados).

	Ejemplo 1: 400 mg (N=4)		Placebo (N=9)	
	Dosis (mg) Media (Mín; Máx)	Pacientes n (%)	Dosis (mg) Media (Mín; Máx)	Pacientes n (%)
	<b>Gabapentina</b>	1350 (900; 1800)	2 (50.0)	1367 (900; 1800)
<b>Pregabalina</b>	225 (50; 375)	2 (50.0)	171 (50; 300)	6 (66.6)

5

**Duración del tratamiento:**

La duración del tratamiento fue de 28 días. Los pacientes recibieron una dosis del fármaco del estudio, ejemplo 1 (400 mg) o placebo (siguiendo la lista de aleatorización) por la mañana por vía oral en el día 1 del estudio y una vez al día hasta el día 28. Se llevaron a cabo evaluaciones de eficacia en diferentes instantes durante y después del periodo de tratamiento. Entre visitas, las evaluaciones se llevaron a cabo mediante una tarjeta diaria. Se efectuó un seguimiento del paciente de una semana más al final del periodo de tratamiento.

15 El diseño general del estudio se muestra en la figura 2.

Al final del estudio con 13 pacientes aleatorizados (9 pacientes en la rama de placebo y 4 pacientes en la rama de ejemplo 1) los resultados obtenidos (Figura 3) se muestran en la Tabla 2:

20

**Tabla 2**

NPRS- Dolor medio	Ejemplo 1: 400 mg (N=4)		Placebo (N=9)	
	Media (DT)	Cambio medio (DT)	Media (DT)	Cambio medio (DT)
<b>Inicial</b>	5,85 (1,79)	-	5,14 (1,13)	-
Día 7	4,30 (1,02)	-1,55 (1,56)	4,69 (1,27)	-0,48 (0,98)
Día 14	4,84 (1,45)	-1,01 (0,97)	4,67 (1,37)	-0,48 (1,26)
Día 21	5,00 (1,40)	-0,85 (0,84)	4,29 (1,69)	-0,85 (1,81)
<b>Día 28</b>	4,32 (1,04)	<b>-1,53 (1,73)</b>	4,29 (1,90)	<b>-0,85 (1,79)</b>
Día 35*	4,74 (1,34)	-1,11 (0,84)	3,54 (1,80)	-1,60 (1,90)

\* sin tratamiento

En donde dolor inicial se refiere al valor de dolor que estaba presente antes de comenzar el tratamiento en los grupos de tratamiento correspondientes.

5

En referencia a los datos obtenidos para evaluar la eficacia analgésica del ejemplo 1, se observó una reducción en la intensidad de dolor, medida por el diario del paciente, entre el grupo tratado con ejemplo 1 y el grupo tratado con placebo (1,53 y 0,85 puntos, respectivamente) después de 28 días con el tratamiento del estudio.

10

Los resultados anteriores se confirman mediante aquellos (tabla 3 y tabla 4) reflejados mediante el breve inventario de dolor en forma corta (Short Form-Brief Pain Inventory; SF-BPI), el cuestionario estándar usado para evaluar la gravedad del dolor y su impacto en las funciones diarias.

15

**Tabla 3**

Interferencia de dolor del SF-BPI

		Ejemplo 1: 400 mg (n=4)	Cambio respecto del inicial	Placebo (n=9)	Cambio respecto del inicial
Inicial	Media (DT)	8.45 (1.59)		5.51 (2.91)	
	(Mín, Máx)	(7.00, 10.20)		(1.80, 11.20)	
Día 7	Media (DT)	6.00 (2.95)	-2.45 (DT: 2,61)	4.79 (2.50)	-0.72 (DT: 1.71)
	(Mín, Máx)	(1.60, 7.80)		(0.33, 11.20)	
Día 14	Media (DT)	6.95 (3.04)	-1.50 (DT: 2.58)	5.91 (3.63)	0.39 (DT: 1.62)
	(Mín, Máx)	(3.00, 10.40)		(1.40, 12.20)	
Día 21	Media (DT)	6.55 (3.97)	-1.90 (DT: 3.48)	5.31 (4.13)	-0.20 (DT: 2.20)
	(Mín, Máx)	(1.00, 9.80)		(0.80, 11.80)	
Día 28	Media (DT)	6.40 (4.29)	<b>-2.05</b> (DT: 4.23)	5.02 (3.99)	<b>-0.49</b> (DT: 2.11)
	(Mín, Máx)	(1.60, 11.40)		(0.00, 11.60)	
Día 35*	Media (DT)	6.75 (4.30)	-1.70 (DT: 4.28)	4.51 (3.83)	-1.00 (DT: 2.33)
	(Mín, Máx)	(1.60, 11.20)		(0.20, 10.80)	

\* sin tratamiento

5

Tabla 4

SF-BPI Dolor mínimo en las últimas 24 horas



		Ejemplo 1: 400 mg (n=4)	Cambio respecto del inicial	Placebo (n=9)	Cambio respecto del inicial
Inicial	Media (DT)	6,50 (2.65)		3.63 (1.85)	
	(Mín, Máx)	(4.00, 10.00)		(0.00, 6.00)	
Día 7	Media (DT)	5.25 (1.71)	-1.25 (DT: 1.89)	3.00 (2.35)	-0.50 (DT: 2.51)
	(Mín, Máx)	(3.00, 7.00)		(0.00, 7.00)	
Día 14	Media (DT)	4.50 (1.29)	-2.00 (DT: 2.71)	3.25 (2.05)	-0.38 (DT: 2.07)
	(Mín, Máx)	(3.00, 6.00)		(0.00, 6.00)	
Día 21	Media (DT)	4.75 (1.26)	-1.75 (DT: 2.22)	3.44 (2.51)	-0.13 (DT: 2.85)
	(Mín, Máx)	(3.00, 6.00)		(0.00, 6.00)	
Día 28	Media (DT)	5.00 (1.41)	-1.50 (DT: 1.73)	3.33 (2.50)	-0.25 (DT: 2.96)
	(Mín, Máx)	(3.00, 6.00)		(0.00, 6.00)	
Día 35*	Media (DT)	5.25 (1.71)	-1.25 (DT: 1.26)	2.44 (2.30)	-1.13 (DT: 2.80)
	(Mín, Máx)	(3.00, 7.00)		(0.00, 5.00)	

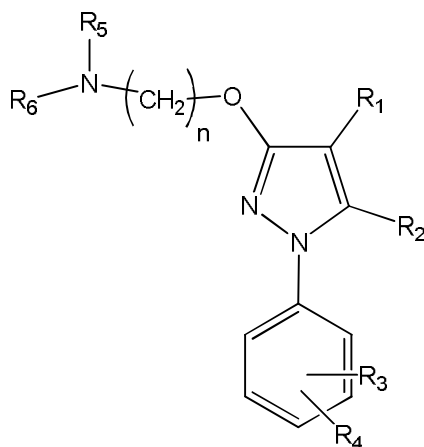
\* sin tratamiento

5 El breve inventario del dolor en forma corta (sf-BPI) se define aquí como un autocuestionario de 9 elementos basado en el breve inventario del dolor (BPI). EL BPI es un cuestionario médico utilizado para medir el dolor desarrollado por el Grupo de Investigación del Dolor del Centro Colaborador con la OMS para la Evaluación de Síntomas en Cuidados del Cáncer.

10 El sf-BPI muestrea tanto la severidad del dolor [Bajo (1-4), Moderado (5-6) y Severo (7-10)] como el impacto del dolor en el paciente (interferencia del dolor: actividad general, trabajo, habilidad para caminar, ánimo, habilidad para relacionarse con otros, alegría vital y sueño). La escala de interferencia puede descomponerse en las subescalas relacionadas con la actividad y el ánimo y son sensibles a la respuesta a la dosis del tratamiento.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo a la fórmula general (I) o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención y/o  
5 tratamiento del dolor post-herpético:



(I)

donde

- 10 **R<sub>1</sub>** se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo no aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -  
15 CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)t-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> y halógeno;

- R<sub>2</sub>** se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no  
20 aromático, sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)t-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> y halógeno;

- R<sub>3</sub>** y **R<sub>4</sub>** se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -  
25

OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)t-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, y halógeno, o juntos forman un sistema anular condensado sustituido opcionalmente;

5 **R<sub>5</sub>** y **R<sub>6</sub>** se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)t-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, y halógeno, o juntos  
10 forman, con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos, un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o sin sustituir;

n se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

15 **t** es 1, 2 o 3;

**R<sub>8</sub>** y **R<sub>9</sub>** se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o sin sustituir,  
20 alcoxi sustituido o sin sustituir, ariloxi sustituido o sin sustituir y halógeno.

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno.
- 25 3. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R<sub>2</sub> es H o alquilo, preferentemente metilo o H.
4. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con el fenilo, forman un grupo naftilo.
- 30 5. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde n se selecciona de entre 2, 3, 4, preferiblemente n es 2.
6. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en  
35 donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, juntos, forman un grupo morfolin-4-ilo.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el compuesto es 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal, solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde el compuesto es clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o solvatos o un profármaco de la misma.
- 10 9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el compuesto es el polimorfo de forma I de clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina.
- 15 10. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el compuesto se administra en combinación con un anticonvulsionante.
11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, donde el anticonvulsionante se selecciona de entre Pregabalina y Gabapentina.
- 20 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en la prevención y/o tratamiento del dolor post-herpético, en donde la composición comprende además un portador, adyuvante y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 13. Un método para el tratamiento o la prevención del dolor post-herpético que comprende la administración al paciente que necesita dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando sigma de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

Figura 1



Figura 2

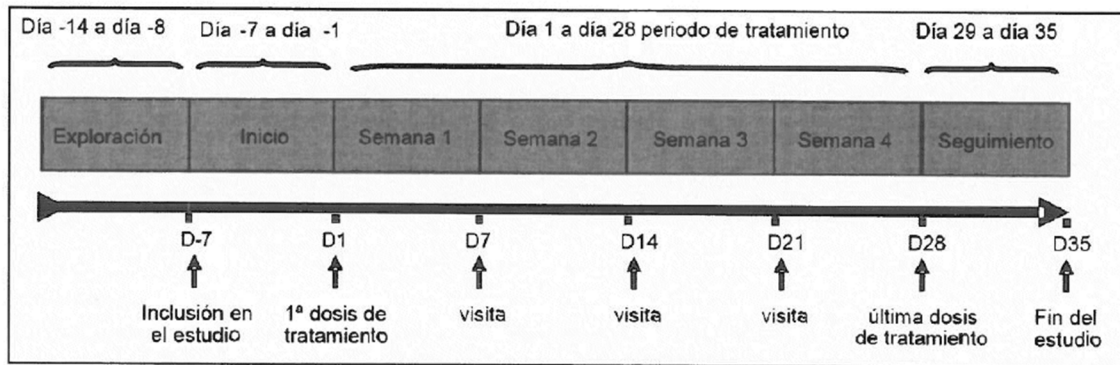


Figura 3

