

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 729**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61K 31/4155** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 23/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2011 PCT/EP2011/063286**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2012 WO12016980**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2011 E 11738245 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 2600863**

54 Título: **Uso de ligandos sigma en la hiperalgesia inducida por opioides**

30 Prioridad:

**03.08.2010 EP 10382215**

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

**25.06.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VELA HERNÁNDEZ, JOSÉ MIGUEL;  
ZAMANILLO-CASTANEDO, DANIEL y  
PUIG RIERA DE CONIAS, MARGARITA**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 673 729 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Uso de ligandos sigma en la hiperalgesia inducida por opioides

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de ligandos del receptor sigma en la prevención y/o el tratamiento de la hiperalgesia inducida por opioides (HIO) asociada a la terapia con opioides, incluyendo la combinación de opioides con un ligando del receptor sigma para el tratamiento y/o la prevención de HIO.

10

**Antecedentes**

Los opioides y opiáceos son analgésicos potentes ampliamente usados en la práctica clínica. Los opiáceos se refieren a alcaloides extraídos de las vainas de amapola (amapola adormidera; *Papaver somniferum*) y sus homólogos semisintéticos que se unen a los receptores opioides. Fundamentalmente, para denominarse opiáceo ha de ser o bien un agonista de receptor opioide natural o bien iniciar el proceso de refinado con una de las moléculas alcaloides naturales. Una vez alterado químicamente, tal como el proceso de conversión de morfina en heroína, entonces se marca el fármaco como un opiáceo semisintético u opioide semisintético, los términos pueden usarse indistintamente. Los opiáceos semisintéticos (u opioides semisintéticos) incluyen heroína (diamorfina), oxiconona, hidrocodona, dihidrocodeno, hidromorfona, oximorfona, buprenorfina y etorfina. Por el contrario, opioide es un término general usado para cualquier fármaco que se une a los receptores opioides. Los opioides incluyen todos los opiáceos, así como cualquier fármaco sintetizado que se une a receptores opioides. Los opioides sintéticos incluyen metadona, petidina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo, carfentanilo, tramadol, tapentadol y loperamida.

15

20

25

30

35

Los fármacos opioides y opiáceos normalmente se clasifican por su selectividad de unión respecto a los receptores de tejido diferenciado y celular a los que se une el fármaco específico como ligando. Existen 3 tipos "clásicos" o bien definidos de receptor opioide: mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) y kappa ( $\kappa$ ). Más recientemente, se identificó el ADNc que codifica un receptor "huérfano" denominado ORL1 (de tipo receptor opioide) que tiene un alto grado de homología con los receptores opioides "clásicos". Todos los receptores opioides son receptores acoplados a la proteína G y presentan la misma estructura general: una región N-terminal extracelular, siete dominios transmembrana y una estructura de cola C-terminal intracelular. También se han postulado las pruebas farmacológicas que respaldan los subtipos de cada receptor y otros tipos de receptores opioides peor caracterizados, novedosos. Los analgésicos opioides bien conocidos se unen a y activan selectivamente los receptores opioides mu; es decir, estos actúan como agonistas en los receptores opioides mu. Sin embargo, el receptor sigma, no se considera un receptor opioide.

40

Los analgésicos opioides se recomiendan para el tratamiento de dolor moderado a intenso incluyendo el que se produce tras cirugía y traumatismo y en muchos pacientes con cáncer. Aparte de aliviar el dolor, los analgésicos opioides también producen una gama de efectos secundarios comunes bien conocidos (por ejemplo, sedación, vómitos, estreñimiento, depresión respiratoria, dependencia).

45

Además de los efectos secundarios mencionados anteriormente, se ha apreciado más recientemente que los analgésicos opioides también pueden activar un mecanismo pronociceptivo dando como resultado el fenómeno de la hiperalgesia inducida por opioides (HIO) [también denominada sensibilidad anómala al dolor inducida por opioides]. La HIO es una complicación reconocida de la terapia con opioides caracterizada por una sensibilidad al dolor intensificada. De manera un tanto paradójica, la terapia con opioides destinada a aliviar el dolor puede hacer que los pacientes sean más sensibles al dolor y puede agravar potencialmente su dolor preexistente. De hecho, la HIO debe considerarse en el diagnóstico diferencial cuando no funciona la terapia con opioides. Por tanto, cualquier disminución aparente en la eficacia de analgésicos opioides puede deberse al menos en parte a la presencia de la HIO en lugar de reflejar un empeoramiento del estado patológico y/o el desarrollo de la tolerancia farmacológica.

50

Tal como se desvela en la técnica (Sandford, M. *et al.*; Pain Physician 2009; 12:679-684) la existencia de la HIO se demuestra mediante pruebas científicas básicas (Mao, J.; Pain 2002; 100:213-217) y mediante pruebas clínicas (Guignard, B. *et al.*; Anesthesiology 2000; 93:409-417 y Angst, M. S. *et al.*; Anesthesiology 2006; 104:570-587). Adicionalmente, existen mecanismos neurobiológicos discutidos para la HIO que implican el sistema glutamatérgico central, las dinorfinas espinales o la facilitación descendente.

55

La HIO se prueba en individuos que toman opioides, que pueden desarrollar una sensibilidad creciente a estímulos nocivos (hiperalgesia), desarrollando incluso una respuesta dolorosa a estímulos anteriormente no nocivos (alodinia). El dolor aumentado en la HIO puede resultar de uno o más de los siguientes: dolor en ausencia de un estímulo nocivo (dolor espontáneo), duración aumentada del dolor en respuesta a estimulación breve (dolor continuo o hiperpatía), umbral del dolor reducido (alodinia), sensibilidad aumentada a estimulación por encima del umbral (hiperalgesia), propagación del dolor e hiperalgesia en tejido no lesionado (dolor referido e hiperalgesia secundaria) y sensaciones anómalas (por ejemplo, disestesia, parestesia).

60

65

La HIO es un fenómeno a menudo asociado al uso a largo plazo de opioides, pero algunos estudios han demostrado que este efecto también puede producirse tras solo una dosis única de opioides (E. Celerier *et al.*, J. Neurosci. 21,

4074–4080 (2001)). Por tanto, la HIO se produce tras la administración de opioides tanto a corto plazo como prolongado. De esta manera, la HIO es un efecto secundario menos reconocido de la terapia con opioides prolongada. Sin embargo, se está volviendo más prevalente a medida que aumenta el número de pacientes que reciben opioides para el dolor crónico (Trescot, A. M. *et al.*; Pain Physician 2008; 11:S12-S16 y Silverman S.M; Pain Physician, 2009, 12, 679-684).

Pueden producirse aumentos en la intensidad del dolor con la interrupción de la terapia con opioides, pero tal sensibilidad al dolor aumentada anómala de este tipo, incluyendo hiperalgesia o alodinia, también puede producirse en ausencia de retirada manifiesta de opioides en sujetos a los que se le han administrado fármacos opioides.

Se han propuesto mecanismos celulares que sustentan la HIO que son comunes a aquellos del dolor neuropático y la tolerancia analgésica que implican la señalización glutamatérgica aumentada y activación persistente de la cascada de señalización de *N*-metil-D-aspartato (NMDA)-sintasa de óxido nítrico (NOS)-óxido nítrico (NO).

Otro mecanismo propuesto para sustentar la señalización excitadora inducida por opioides implica la estimulación de la formación de adenilato ciclasa mediante receptores opioides acoplados a  $G_5$  que se opone a la inhibición de la formación de adenilato ciclasa mediante receptores opioides acoplados a  $G_{i/o}$  para atenuar niveles del alivio del dolor (Smith, M.T.; Acute Pain 2008; 10:199-200).

Se conoce que la combinación de analgésicos opioides con agentes que bloquean las rutas de señalización excitadora de opioides puede mejorar el alivio del dolor. Algunas estrategias incluyen combinar analgésicos opioides con antagonistas del receptor NMDA, tales como dosis bajas de ketamina, y más recientemente, los ensayos clínicos han investigado combinaciones de dosis ultrabajas de naltrexona (antagonista opioide no selectivo) y agonistas opioides, tales como morfina y oxicodona para bloquear selectivamente la señalización mediante receptores opioides acoplados a  $G_5$  (Smith, M. T.; Acute Pain; 2008;10; 199-200) que son útiles en la prevención y/o el tratamiento de la hiperalgesia inducida por opioides.

Los receptores sigma son receptores no opioides de gran interés en farmacología. Los sitios de unión sigma tienen una afinidad preferencial con los isómeros dextrógiros de determinados benzomorfanos opiáceos, tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)pentazocina y también con algunos narcolépticos, tales como haloperidol. El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden diferenciarse en isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacológicamente activos. SKF 10047 tiene una afinidad nanomolar con el sitio sigma 1 ( $\sigma$ -1) y tiene una afinidad micromolar con el sitio sigma 2 ( $\sigma$ -2). El haloperidol tiene afinidades similares con ambos subtipos.

Se ha indicado que algunos ligandos de receptor sigma (es decir, haloperidol) en combinación con opioides pueden modular el efecto analgésico de opioides (tanto opioides kappa como mu) en modelos de ensayos nociceptivos térmicos agudos (es decir, ensayo del coletazo de calor radiante) en ratones (Mei J y Pasternak GW, Sigma 1 receptor modulation of opioid analgesia in the mouse, J Pharmacol Exp Ther. 2002, 300(3):1070-1074) y ratas (Chien CC y Pasternak GW, Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats, Neurosci Lett. 1995, 190(2):137-139). Recientemente, se ha demostrado que algunos antagonistas del receptor sigma-1 potencian la analgesia opioide en modelos de dolor nociceptivo térmico agudo y que esta potenciación de la analgesia no va acompañada de la potenciación de efectos secundarios opioides (es decir, dependencia) (documento WO 2009/130310). Sin embargo, no se encuentra disponible información en cuanto a la inhibición de la HIO mediante ligandos de receptor sigma-1.

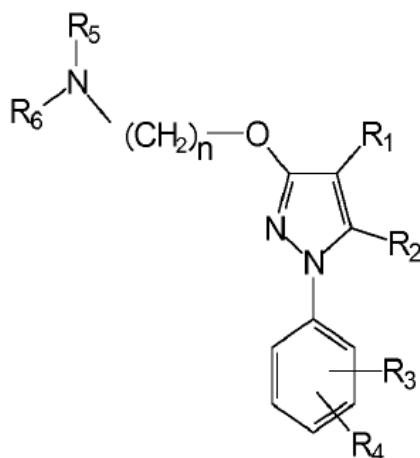
El tratamiento de la HIO puede llevar mucho tiempo y, a veces, puede ser poco práctico. La retirada gradual a los pacientes de dosis altas de opioides habitualmente requiere tiempo y paciencia. Mientras que se reduce la dosis de opioide, los pacientes pueden experimentar aumentos transitorios del dolor o exacerbación del dolor y el efecto hiperalgésico no puede mitigarse hasta que se alcance una determinada dosis crítica del opioide.

La interrupción del ciclo de la HIO es un transcurso de acción atractivo para el especialista intervencionista del dolor. Por tanto, todavía existe una necesidad de sustancias que puedan usarse como adyuvante para la terapia con opioides para la prevención y/o el tratamiento de la HIO asociada.

## 55 Breve descripción de la invención

La presente invención se refiere al uso de un ligando sigma como adyuvante en la terapia con opioides del dolor para la prevención y/o el tratamiento de la HIO asociada a dicha terapia con opioides. Este beneficio de la invención es más evidente cuando el ligando sigma es específicamente un antagonista del receptor sigma-1, preferiblemente en forma de un antagonista (neutro), un agonista inverso o un antagonista parcial.

Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a un ligando sigma para su uso en el tratamiento de la HIO asociada a la terapia con opioides, en el que el ligando sigma tiene la Fórmula (I) general:



(I)

en la que

- 5 **R<sub>1</sub>** se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterocicliilalquilo sustituido o no sustituido, -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 del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterocicliilalquilo sustituido o no sustituido, -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;
- 15 **R<sub>3</sub>** y **R<sub>4</sub>** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterocicliilalquilo sustituido o no sustituido, -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 forman juntos un sistema de anillos condensados opcionalmente sustituido;
- 20 **R<sub>5</sub>** y **R<sub>6</sub>** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterocicliilalquilo sustituido o no sustituido, -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 forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido;
- 25 **n** se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8;
- 30 **t** es 1, 2 o 3;
- 35 **R<sub>8</sub>** y **R<sub>9</sub>** se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido y halógeno;
- 40 o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso del ligando sigma, tal como se ha definido anteriormente para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento de la HIO asociada a la terapia con opioides.

También se desvela un método de tratamiento de un paciente que padece la HIO asociada a la terapia con opioides, que comprende administrar al paciente que necesita tal tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando sigma, tal como se ha definido anteriormente.

5 Otro aspecto de la invención se refiere a una combinación de al menos un ligando sigma, tal como se ha definido anteriormente y al menos un compuesto opioide u opiáceo para la administración simultánea, separada o secuencial, para su uso en el tratamiento de la hiperalgesia inducida por opioides asociada a la terapia con opioides.

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

### Breve descripción de las figuras

15 **Figura 1:** representación esquemática del protocolo experimental n.º 1 (estudios de coadministración en el período perioperatorio) que muestra el transcurso de tiempo para la evaluación de la sensibilización mecánica inducida por la incisión plantar. El ligando opioide se administró inmediatamente después de la cirugía en tres inyecciones consecutivas por vía intraperitoneal (cada 15 minutos). El Paradigma 1 corresponde a una única administración del ligando de receptor sigma inmediatamente antes de la cirugía y, por tanto, antes de la inyección de opioide, mientras que el Paradigma 2 corresponde a una única administración del ligando del receptor sigma inmediatamente después de la última inyección de opioide. El protocolo experimental n.º 1 representa un enfoque preventivo ya que el ligando sigma se administra en el período perioperatorio (antes, Paradigma 1, o inmediatamente después, Paradigma 2, de la administración de opioide), mucho antes de que se desarrolle la hiperalgesia.

25 **Figura 2:** esta muestra el efecto de remifentanilo (agonista de receptor de opioide) y el compuesto n.º 63 (antagonista sigma) enfocado por el Paradigma 1 según el protocolo experimental n.º 1 (estudios de coadministración en el período perioperatorio).

30 **Figura 3:** esta muestra el efecto de remifentanilo (agonista de receptor de opioide) y el compuesto n.º 63 (antagonista sigma) enfocado por el Paradigma 2 según el protocolo experimental n.º 1 (estudios de coadministración en el período perioperatorio).

35 Las Figuras 2 y 3 muestran que la administración del ligando sigma en el período perioperatorio inhibe el desarrollo de alodinia mecánica cuando se administra tanto antes (Paradigma 1) como después (Paradigma 2) de la administración de opioide. A 40 y 80 mg/kg el ligando sigma (compuesto n.º 63) inhibe la alodinia secundaria tanto en el uso de opioide (remifentanilo) como de cirugía (es decir, la HIO). Cuando el compuesto n.º 63 se administra en la dosis de 20 mg/kg se bloquea selectivamente la HIO.

40 **Figura 4:** esta muestra el efecto de la morfina (agonista de receptor de opioide) y el compuesto n.º 63 (antagonista sigma) enfocado por el Paradigma 2 según el protocolo experimental n.º 1 (estudios de coadministración en el período perioperatorio). Similar a las figuras anteriores que muestran el efecto en el uso de remifentanilo, el ligando sigma (compuesto n.º 63) también inhibe la alodinia secundaria a la cirugía y HIO cuando se usó morfina.

45 **Figura 5:** esta muestra el efecto de morfina (agonista de receptor de opioide) y BD-1063 (antagonista sigma) enfocado por el Paradigma 2 según el protocolo experimental n.º 1 (estudios de coadministración en el período perioperatorio). El ligando sigma BD-1063 a 80 mg/kg también inhibe el desarrollo de la HIO cuando se usó morfina.

50 **Figura 6:** representación esquemática del protocolo experimental n.º 3 (estudios de coadministración en ratas sin tratar) que muestra el transcurso de tiempo para la evaluación de la sensibilización mecánica (es decir, la HIO) inducida por opioides.

55 **Figura 7:** esta muestra el efecto de remifentanilo (ligando opioide) y el compuesto n.º 63 (antagonista sigma) según el protocolo experimental n.º 3 (estudios de coadministración en ratas sin tratar). La Figura 7 muestra el efecto inhibitorio del compuesto n.º 63 en la hiperalgesia inducida por remifentanilo. El efecto inhibitorio sobre la HIO es evidente entre 20 y 40 mg/kg.

60 **Figura 8:** esta muestra el efecto de remifentanilo (ligando opioide) y el compuesto BD-1063 (antagonista sigma) según el protocolo experimental n.º 3 (estudios de coadministración en ratas sin tratar). De manera similar al compuesto n.º 63, BD-1063 puede inhibir la HIO (es decir, la hiperalgesia inducida por remifentanilo) cuando se administra a 40 mg/kg.

65 **Figura 9:** esta muestra el efecto de morfina (ligando opioide) y el compuesto BD-1063 (antagonista sigma) según el protocolo experimental n.º 3 (estudios de coadministración en ratas sin tratar). No solo se inhibe la hiperalgesia inducida por remifentanilo sino también la inducida por morfina mediante el ligando sigma BD-1063 cuando se coadministra a ratas sin tratar a 40 mg/kg junto con el opioide.

**Figura 10:** esta muestra el efecto de fentanilo (agonista de receptor de opioide) y el compuesto n.º 63 (antagonista

sigma) enfocado por el Paradigma 2 según el protocolo experimental n.º 1 (estudios de coadministración en el período perioperatorio).

5 **Figura 11:** esta muestra el efecto de sufentanilo (agonista de receptor de opioide) y el compuesto n.º 63 (antagonista sigma) enfocado por el Paradigma 2 según el protocolo experimental n.º 1 (estudios de coadministración en el período perioperatorio).

**Figura 12:** representación esquemática del protocolo experimental n.º 2 (HIO precipitada por naloxona).

10 **Figura 13:** esta muestra el efecto de remifentanilo (agonista de receptor de opioide) y el compuesto n.º 63 (antagonista sigma) según el protocolo experimental n.º 2 (HIO precipitada por naloxona).

15 **Figura 14:** esta muestra el efecto de morfina (agonista de receptor de opioide) y el compuesto n.º 63 (antagonista sigma) según el protocolo experimental n.º 2 (HIO precipitada por naloxona).

**Figura 15:** esta muestra el efecto de fentanilo (agonista de receptor de opioide) y el compuesto n.º 63 (antagonista sigma) según el protocolo experimental n.º 2 (HIO precipitada por naloxona).

20 **Figura 16:** esta muestra el efecto de sufentanilo (agonista de receptor de opioide) y el compuesto n.º 63 (antagonista sigma) según el protocolo experimental n.º 2 (HIO precipitada por naloxona).

### Descripción detallada de la invención

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

25 “Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en de 1 a 12 átomos de carbono, que no contiene ninguna insaturación, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar  
30 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como arilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Los radicales alquilo preferidos tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Si está sustituido con arilo, corresponde a un radical “arilalquilo”, tal como bencilo o fenitilo. Si está sustituido con heterociclilo, corresponde a un radical “heterociclilalquilo”.

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

40 “Cicloalquilo” se refiere a un radical monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros estable que está saturado o parcialmente saturado, y que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, tales como ciclohexilo o adamantilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término “cicloalquilo” se entiende que incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como alquilo, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, etc.

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

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

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

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

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

5 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 y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanóilo, tal como un grupo alcanóilo  $C_{1-6}$ , tal como acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo, incluyendo los grupos que  
10 tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, y más preferiblemente 1-3 átomos de carbono; grupos alqueno y alquino, incluyendo grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxilo que tienen uno o más enlaces de oxígeno y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxilo, tal como fenoxilo; grupos alquilo, incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces de tioéter y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, o de 1 a  
15 aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfino, incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfino y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo, incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces de 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  
20 aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo, tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de las demás.

25 El término “sal” debe entenderse como cualquier forma de un compuesto activo usado de acuerdo con la presente invención en la que dicho compuesto está en forma iónica o está cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o está en disolución. Esta definición también incluye sales de amonio cuaternario y complejos de la molécula activa con otras moléculas e iones, particularmente, complejos formados mediante interacciones iónicas. La definición incluye, en particular, sales fisiológicamente aceptables; este término debe entenderse como equivalente a  
30 “sales farmacológicamente aceptables” o “sales farmacéuticamente aceptables”.

La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” en el contexto de la presente invención significa cualquier sal que se tolera fisiológicamente (lo que significa normalmente que no es tóxica, particularmente, como resultado del contraión) cuando se usa de manera adecuada para un tratamiento, se aplica o usa, particularmente, en seres  
35 humanos y/o mamíferos. Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y, en el contexto de la presente invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado de acuerdo con la invención, normalmente un ácido (desprotonado), tal como un anión, y al menos un catión fisiológicamente tolerado, preferiblemente inorgánico, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Particularmente, se prefieren las sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, así como aquellas formadas con cationes de amonio ( $NH_4^+$ ). Particularmente, se prefieren aquellas formadas con (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio. Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos y, en el contexto de la presente invención, se entiende que son sales formadas por al menos un  
40 compuesto usado de acuerdo con la invención, normalmente protonado, por ejemplo, en nitrógeno, tal como un catión, y al menos un anión fisiológicamente tolerado, particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye específicamente en el contexto de la presente invención una sal formada por un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados, particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Los ejemplos de este tipo de sales son aquellas formadas con: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.  
50

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

El término “profármaco” se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de los compuestos de Fórmula I que incluyen restos biohidrolizables, tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Preferiblemente, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Normalmente, pueden prepararse profármacos usando métodos bien conocidos, tales como aquellos descritos en Burguer “Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6ª ed. (Donald J. Abraham ed. 2001, Wiley), “Design and Applications of Prodrugs” (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers) y Krogsgaard-Larsen *et al.* “Textbook of Drug design and Discovery”  
65

Taylor y Francis (abril de 2002).

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

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

A menos que se indique lo contrario, también se entiende que los compuestos de la invención incluyen formas isotópicamente marcadas, es decir, compuestos que solo difieren en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, están dentro del alcance de esta invención los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto por la sustitución de al menos un átomo de hidrógeno con un deuterio o tritio, o la sustitución de al menos un carbono con un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , o la sustitución de al menos un nitrógeno con nitrógeno enriquecido en  $^{15}\text{N}$ .

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

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

Tal como se usa en el presente documento, los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento” incluyen la erradicación, retirada, inversión, alivio, modificación o control de la hiperalgesia inducida por opioides (HIO).

Tal como se usa en el presente documento, los términos “prevención”, “que previene”, “preventivo”, “prevenir” y profilaxis se refieren a la capacidad de un agente terapéutico de prevenir, minimizar o dificultar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o afección antes de su aparición, en este caso la hiperalgesia inducida por opioides (HIO).

Por lo tanto, por “que trata” o “tratamiento” y “que previene” o “prevención”, en su conjunto, se entiende al menos una supresión o una mejora de los síntomas asociados a la afección que afecta al sujeto, usándose supresión y mejora en un sentido amplio para referirse a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo, síntoma asociado a la afección que está tratándose, tal como la HIO. Como tal, la presente invención también incluye situaciones en las que se detiene completamente la afección, por ejemplo, se termina, de manera que el sujeto ya no experimenta la afección. Como tal, la presente invención incluye el tratamiento de la HIO aguda y crónica.

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

Un “agonista” se define como un compuesto que se une a un receptor y tiene un efecto intrínseco y, por tanto, aumenta la actividad basal de un receptor cuando entra en contacto con el receptor. Un “antagonista” se define



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

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

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

“El/los receptor/es sigma”, tal como se usan en la presente solicitud, se conoce/n bien y se define/n usando la siguiente cita: “este sitio de unión representa una proteína típica diferente de las familias de receptores opioides, NMDA, dopaminérgicos y de otros neurotransmisores u hormonas conocidos” (G. Ronsisvalle *et al.* Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). Los datos farmacológicos basados en estudios de unión a ligandos, características bioquímicas y de distribución anatómica distinguen al menos dos subtipos de receptores  $\sigma$  (R. Quiron *et al.*, Trends Pharmacol. Sci. 13, 85-86 (1992); M. L. Leitner, Eur. J. Pharmacol. 259, 65-69 (1994); S. B. Hellewell y W. D. Bowen; Brain Res. 527, 244-253 (1990)) (G. Ronsisvalle *et al.* Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). En la técnica se conocen las secuencias de proteína de los receptores sigma (sigma 1 ( $\sigma_1$ ) y sigma 2 ( $\sigma_2$ )) (por ejemplo, Prasad, P. D. *et al.*, J. Neurochem. 70(2), 443-451 (1998)). Estos muestran una afinidad muy alta con diversos analgésicos (por ejemplo, pentazocina).

Los “compuesto/s que se une/n al receptor sigma” o el “ligando sigma”, tal como se usan en la presente solicitud, se define/n como un compuesto que tiene un valor de  $CI_{50} \leq 5000$  nM, más preferiblemente  $\leq 1000$  nM, más preferiblemente  $\leq 500$  nM en el receptor sigma. Más preferiblemente, el valor de  $CI_{50}$  es  $\leq 250$  nM. Más preferiblemente, el valor de  $CI_{50}$  es  $\leq 100$  nM. Lo más preferiblemente, el valor de  $CI_{50}$  es  $\leq 50$  nM. La concentración inhibitoria que es la mitad de la máxima ( $CI_{50}$ ) es una medida de la eficacia de un compuesto en la inhibición de la función biológica o bioquímica. La  $CI_{50}$  es la concentración del ligando de competición que desplaza el 50 % de la unión específica del radioligando. Adicionalmente, la expresión “compuesto/s que se une/n al receptor sigma”, tal como se usa en la presente solicitud, se define como que tiene un desplazamiento de al menos  $\geq 50$  % usando un radioligando 10 nM específico para el receptor sigma (por ejemplo, preferiblemente [ $^3H$ ]-(+)-pentazocina), mientras que el receptor sigma puede ser cualquier subtipo de receptor sigma. Preferiblemente, dichos compuestos se unen al subtipo de receptor sigma-1.

En la técnica se conocen bien los compuestos que se unen al receptor sigma, generalmente también denominados ligandos sigma. Muchos de ellos están englobados en la definición anterior de “compuesto/s que se une/n al receptor sigma”. Aunque existen muchos usos conocidos para los ligandos sigma, tales fármacos antipsicóticos, ansiolíticos antidepresivos, tratamiento de accidente cerebrovascular, fármacos antiepilépticos y muchas otras indicaciones, incluyendo contra la migraña y el dolor general, no se hace mención a estos compuestos en la técnica como útiles para el tratamiento de la hiperalgesia inducida por opioides (HIO) asociada a la terapia con opioides.

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

Tabla 1

Hemifumarato de (-)-cianopindolol	Clorhidrato de cutamesina
(-)-(1R,2S)-cis-N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-2-pirrolidinociclohexilamina	HCl de ciclobenzaprina
(-)-1-[1-(3-Clorofenil)pirrolidin-2-ilmetil]-4-(2-feniletil)piperazina	Cicloheximida
Pentahidrato de (-)-esparteína sulfato	HCl de ciproheptadina
(+)-Himbacina	HCl de rojo de Darrow
(±)-1-Ciclohexil-4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)propil]piperazina	Bromuro de demecario

Clorhidrato de (1S,5R)-3-[2-(2-adamantil)etil]-1,8,8-trimetil-3-azabicyclo[3.2.1]octano	Benzoato de denatonio
Éster 2-(4-benzofuran-2-ilmetil-piperazin-1-il)-etílico del ácido (2-dibutilamino-etil)-carbámico	Citrato de depropina
Éster 1-(3-metoxi-2-nitro-bencil)-piperidin-3-ilmetílico del ácido (4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencil)-carbámico	Desloratadina
(4a-alfa,8a-alfa)-6-(4-Fluorofenil)-2-(4-piridilmetil)-6-hidroxicahidroisoquinolina; (4a,8a-cis)-6-(4-Fluorofenil)-2-(piridin-4-ilmetil)perhidroisoquinolin-6-ol	Maleato de dexbromfeniramina
(4a-alfa,8a-beta)-2-Bencil-6-(4-fluorofenil)-6-hidroxicahidroisoquinolina	Maleato de dexclorfeniramina
(6aR,9R)-5-Bromo-7-metil-N-(2-propinil)-4,6,6a,7,8,9-hexahidroindol[4,3-fg]quinolin-9-carboxamida	HCl de dexfenfluramina
Clorhidrato de (S)-(-)-N-(2-amino-3-fenilpropil)-2-(3,4-diclorofenil)-N-metilacetamida	HCl de diclomina
HCl de (S)-Metanfetamina	HCl de dietilpropión
Éster 1-(3-benciloxi-4-metoxi-bencil)-piperidin-3-ilmetílico del ácido [1-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-carbámico	HCl de dimetisoquina
Éster 2-(terc-butoxicarbonil-naftalen-1-ilmetil-amino)-etílico del ácido [1-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-carbámico	Maleato de dimetindeno
[4-(4-Etil-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenil]-[4-(3-fenil-alil)-piperazin-1-il]-metanona	Metilsulfato de difemanilo
Maleato de 1-(1,2-difeniletíl)piperidina, (+/-)	HCl de difenidol
Hidrato de 1-(1,4-Etano-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilmetil)-4-metilpiperazina; hidrato de 1-(Benzobicyclo[2.2.2]octen-2-ilmetil)-4-metilpiperazina	HCl de difenoxilato
Clorhidrato de S,S-dióxido de 1-(1-adamantil)-2-[4-(2H-nafto[1,8-cd]isotiazol-2-ilmetil)piperidin-1-il]etanona	HCl de difenilpiralina
HCl de 1-(1-naftil)piperazina	HBr de dipropildopamina
Diclorhidrato de 1-(2-benciloxietil)-4-(3-fenilpropil)piperazina	HCl de doxepina
Oxalato de 1-(2-feniletíl)piperidina	HCl de diclonina
HCl de 1-(3-clorofenil)piperazina	Ebastina
1-(3-Clorotien-2-il)-2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanol	Nitrato de econazol
1-(4-Bromo-bencenosulfonil)-4-(2-terc-butilsulfanil-bencil)-piperazina	HCl de epinastina
1-(4-Cloro-3-hidroxifenil)-2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanol	HCl de etaverina
1-(4-Clorofenil)-3-(hexahidroazepin-1-ilmetil)pirrolidin-2-ona	HCl de etopropazina
(-)-D-Tartrato de 1-(4-clorofenil)-3(R)-[4-(2-metoxietil)-1-piperazinilmetil]pirrolidin-2-ona	S(-)-HCl de eticloprida
Diclorhidrato de 1-(4-clorofenil)-3(R)-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilmetil]pirrolidin-2-ona	Etofenamato
1'-(4-Fluorobencil)-1,3-dihidroespiro[2-benzofuran-1,4'-piperidina]	Isotiocianato de etonitazenilo
Clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-4-[4-(5-fluoro-2-pirimidinil)-1-piperazinil]butan-1-ol	HCl de femoxetina
1-(4-Fluorofenil)-4-[4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il]butan-1-ol; 1-[4-(4-Fluorofenil)-4-hidroxibutil]-4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazina	HCl de fenfluramina
1'-(4-Fenilbutil)espiro[1,3-dihidroisobenzofuran-1,4'-piperidina]	Nitrato de fenticonazol
Clorhidrato de 1-(ciclobutilmetil)-2-[3-fenil-2(E)-propenil]pirrolidina	HCl de fipexida
1-(ciclohexilmetil)-3'-metoxi-5'-fenil-4',5'-dihidro-3'H-espiro[piperidin-4,1'-pirano[4,3-c]pirazol]	HCl de flavoxato
Bromhidrato de 1-(ciclopropilmetil)-4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]piperidina	DiHCl de flunarizina
1,4-Bis[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]butano	Compuesto B relacionado con fluoxetina

1-[(1R,3R)-2,2-Dimetil-3-(2-fenoxietil)ciclobutilmetil]piperidina	Fluperlapina
1-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-3-(pirrolidin-1-il)piperidina	DiHCl de decanoato de flufenazina
1-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-4-(3-fenilpropil)piperazina	DiHCl de enantato de flufenazina
1-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-4-metilpiperazina	HCl de flufenazina
Clorhidrato de 1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4,4-dimetilhexahidroazepina	DiHCl de N-mostaza de flufenazina
Oxalato de 1-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil]etil]piperidina	Compuesto C relacionado con flurazepam
Diclorhidrato de 1-[2-benciloxi-1(R)-feniletal]-4-ciclohexilpiperazina	Fluspirileno
Clorhidrato de 1-[3-(2-oxo-3-fenilimidazolin-1-il)propil]espiro[piperidin-4,1'(3H)-isobenzofurano]; Clorhidrato de 1-fenil-3-[3-[espiro[piperidin-4,1'(3H)-isobenzofuran]-1-il]propil]imidazolin-2-ona	DiHCl de GBR 12783
Diclorhidrato de 1-[3-(3,4-dimetoxifenil)propil]-4-(4-fenilbutil)perhidro-1,4-diazepina	DiHCl de GBR 12909
Clorhidrato de 1-[3-(4-clorofenoxi)propil]-4-metilpiperidina	DiHCl de GBR 13069
1-[3-(4-Fenil-2H-1,2,3-triazol-2-il)propil]piperidina	DiHCl de GBR-12935
Clorhidrato de 1-[4-(6-metoxinaftalen-1-il)butil]-3,3-dimetilpiperidina	Fumarato de GR 89696
Oxalato de 1-[4-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil]piperazin-1-il]etanona	Acetato de guanabenzol
11-[5-(4-Fluorofenil)-5-oxopentil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-7,10-iminociclohept[b]indol	Sulfato de guanadrel
1-Bencil-3beta-[3-(ciclopropilmetoxi)propil]-2alfa,3alfa,4beta-trimetilpiperidina	HCl de halofantrina
1-Bencil-3-metoxi-3',4'-dihidroespiro(piperidin-4,1'-tieno[3,2-c]pirano)	HCl de HEAT
1'-Bencil-3-metoxi-4-fenil-3,4-dihidroespiro[furo[3,4-c]pirazol-1,4'-piperidina]	HCl de hexilcaína
1-Bencil-4-(4-fluorofenoximetil)piperidina	Hicantona
Maleato de 1-bencil-4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]piperidina	Sulfato de hidroxiclороquina
Clorhidrato de 1-bencil-4-[3-fenil-2(E)-propeniloximetil]piperidina	S(-)-IBZM
Hemihidrato de diclorhidrato de 1-bencil-4-[4-(4-fluorofenil)-3-ciclohexen-1-il]piperazina	HCl de ICI-199,441
1'-Bencilespiro[1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,4'-piperidina]	Tartrato de ifenprodilo
1'-Bencilespiro[indan-1,4'-piperidina]	HCl de indatralina
1'-Butil-3-metoxi-4-fenil-3,4-dihidroespiro[furo[3,4-c]pirazol-1,4'-piperidina]	HCl de lofetamina
Diclorhidrato de 1-ciclohexil-4-(3-fenoxipropil)piperazina	Hemifumarato de isamoltano
Clorhidrato de 1-hidroxil-1'-(2-feniletal)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,4'-piperidina]	HCl de isoxsuprina
Oxalato de 1-metil-4-[2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol	Sal de fumarato de ketotifeno
Oxalato de oxima de 1-fenil-3-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1-propanona	Maleato de L-693,403
1-Fenil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol	L-741,626
Ácido 2-(2-[[1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamoyl]-2-metil-propil)-4,6-dimetil-benzoico	HCl de L-741,742
2-(3,4-Diclorofenil)-N-metil-N-[2-(1,2alfa,3alfa,4beta-tetrametilpiperidin-3beta-il)etil]acetamida	TriHCl de L-745,870
Clorhidrato de 2-(ciclohexilmetilaminometil)-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano	R(-)-HCl de levetimida
Éster etílico del ácido 2(S)-[(3aS,6aR)-5-butil-4-oxo-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propiónico	HCl de levobunolol

Clorhidrato de 2-[2-[5-metil-1-(2-naftil)-1H-pirazol-3-iloxi]etilamino]etanol	Lidoflazina
2-[2-[N-(Ciclobutilmetil)-N-metilamino]etil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ona	HCl de lobelina
2-[3-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]propoxi]-9H-carbazol	DiHCl de lomerizina
2-[4-(4-Metoxibencil)piperazin-1-ilmetil]-4H-1-benzopiran-4-ona	Succinato de loxapina
2-[N-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-N-metilaminometil]-1-etilpirrolidina	Maleato de LY-53,857
Éster etílico del ácido 2-bencil-3,4,8-trimetil-2-azabicyclo[2.2.2]octano-6-carboxílico	HCl de maprotilina
2-Butil-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-c]piridina	Mazindol
Maleato de 2-cloro-11-(4-metilpiperazino)dibenz[B,F]-oxepina	HCl de MDL 12,330A
Clorhidrato del éster etílico del ácido 3-(1-bencil-2r,3c,4t-trimetilpiperidin-3t-il)propiónico	Sal de 1,5-naftalenodisulfonato de mebidrolina
Clorhidrato de 3-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-1-(hexahidroazepin-1-il)-1(Z)-propeno; Clorhidrato de 1-[3-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-2(Z)-propenil]hexahidroazepina	HCl de meclizina
Oxalato de 3-(4-metilfenil)-5-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)isoxazol	HCl de mefloquina
3-(N-Bencil-N-metilamino)-1-(4-nitrofenil)piperidina	HCl de meprilcaína
Yoduro de 3,3'-dietiltiacarbocianina	Besilato de mesoridazina
3-[1-(Benzociclobutan-1-ilmetil)piperidin-4-il]-6-fluoro-1,2-bencisoxazol	Metanosulfonato de metaphit
3-[2-(2-adamantil)etil]-3-azabicyclo[3.2.2]nonano	Metaphit
3-[3-(4-metilfenil)isoxazol-5-il]-1-propil-1,2,5,6-tetrahidropiridina	Bromuro de metantelina
3a,6-Epoxi-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-isoindol	Metdilazina
3a,6-Epoxi-2-[2-(4-fluorofenil)etil]perhidroisoindol	Mesilato de metiotepina
Sal de 1,2-difeniletilamina del ácido 3-mercapto-2-metilpropanoico	HCl de metixeno
Monoclorhidrato de oxima de 3-fenil-1-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridil)-1-propanona	HCl de violeta de metileno 3Rax
Bencilato de 3-quinuclidinilo	Metipranolol
3-Tropanil-3,5-diclorobenzoato	HCl de mianserina
HCl de 3-tropanil-indol-3-carboxilato	Miconazol
Éster 2-(5-bromo-2-etoxi-fenilamino)-ciclohexilmetílico del ácido 4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-carboxílico	HCl de ML-9
Éster 2-tiofen-2-il-etílico del ácido 4-(2-terc-butilsulfanil-bencil)-piperazin-1-carboxílico	Hidrógeno-L-tartrato de morantel
Éster 1-(2-fluoro-bencil)-piperidin-2-ilmetílico del ácido 4-(3,5-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico	HCl de MR 16728
Éster 1-(2-fluoro-5-metoxi-bencil)-piperidin-3-ilmetílico del ácido 4-(3-nitro-5-sulfamoil-tiofen-2-il)-piperazin-1-carboxílico	MT-210
4-(4-Bencilpiperazin-1-ilmetil)-7-metoxi-2H-1-benzopiran-2-ona	Clorhidrato de N-(2-adamantil)-N-[2-(2-adamantil)etil]-N-metilamina
Diclorhidrato de 4-(4-bromofenil)-5-[2-(dihexilamino)etil]tiazol-2-amina	Fumarato de éster isobutílico del ácido N-[1-(2-indanil)piperidin-4-il]-N-metilcarbámico
Oxalato de 4-(4-fluorobenzoil)-1-(4-fenilbutil)piperidina	N-[1-[4-metoxi-3-(2-feniletoxi)bencil]-4-metilpentil]-N-propilamina
4-(4-metilfenil)-1-(3-morfolinopropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina	N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-etil-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]amina
Éster pent-2-inílico del ácido 4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico	Dibromhidrato de N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-metil-N-(2-pirrolidinoetil)amina
4-(Dimetilamino)-1-fenilciclohexanol	N-[4-[4-(Dietilamino)piperidin-1-il]fenil]-metanosulfonamida

ES 2 673 729 T3

4,7-Epoxi-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol	N1-(1-Adamantil)-N2-(2-metilfenil)acetamidina
4-[1-(3-[18F]Fluoropropil)piperidin-4-ilmetoxi]benzonitrilo	N1-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-N1,N2,N2-trimetil-1,2-etanodiamina
Ácido 4-[1-(4-clorobencil)-4-(bencilpiperidin-4-il)-2-hidroxi-4-oxobut-2-enoico	Sal de oxalato de nafronilo
4-[1-(4-fluorofenil)-1-hidroximetil]-1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]piperidina	Naftifina
Clorhidrato de 4-[2-(dipropilamino)etil]-2-(2-feniletoksi)anisol	DiHCl de naftopidil
Clorhidrato de 4-[2-(dipropilamino)etil]-5,8-dimetilcarbazol	Mesilato de naltribén
4-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil]morfolina	NE-100
Fumarato de 4-[2-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]acetil]benzonitrilo	Nefazodona
4-[4-(N-bencil-N-metilamino)piperidin-1-il]benzonitrilo	N-etil-N-[2-(1-piperidinil)etil]-N-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-etil]amina
Diclorhidrato de 4-[N-[2-[N'-(4-fluorobencil)-N'-metilamino]etil]-N-metilamino]-1-(4-fluorofenil)-1-butanona	Nicergolina
Clorhidrato de 4-bencil-1-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutil]piperidina	(+/-)-HCl de niguldipina
4-Bromo-N-[1-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-2-trifluorometoxi-bencenosulfonamida	HCl de nisoxetina
HCl de 4'-cloro-3-alfa-(difenilmetoxi)tropano	NP-07
Éster 2-[4-[3-(2-trifluorometil-fenotiazin-10-il)-propil]-piperazin-1-il]-etílico del ácido 4-furan-2-ilmetil-piperazin-1-carboxílico	HCl de nilidrina
Clorhidrato de 4-metoxi-1-[2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil]-6H-dibenzo[b,d]pirano	(±)-Maleato de octoclostepina
4-Metoxi-N-[1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-bencenosulfonamida	Oxamniquina
4-Fenil-1-(3-fenilpropil)-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidina	Compuesto A relacionado con oxamniquina
Diclorhidrato de 5-(2-pirrolidinoetil)-4-(2,4,6-trimetoxifenil)tiazol-2-amina	Compuesto B relacionado con oxamniquina
5-(N-Etil-N-isopropil)-amilorida	Oxatomida
6-[1-Hidroxi-2-[4-(2-feniletil)piperidin-1-il]etil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona	Nitrato de oxiconazol
6-[2-(4-Bencilpiperidin-1-il)etil]-3-metilbenzotiazol-2(3H)-ona	Clorhidrato de panamesina
6-[2-[4-(2-Feniletil)piperidin-1-il]etil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona	Panaxatriol
6-[3-(Morfolin-4-il)propil]benzotiazol-2(3H)-ona	PAPP
6-[6-(4-Hidroxipiperidin-1-il)hexiloxi]-3-metil-2-fenil-4H-1-benzopiran-4-ona	Paroxetina
7-(4-Metoxifenil)-4-[4-(4-piridil)butil]hexahidro-1,4-tiazepina	Paxilina
Clorhidrato de 7-[3-[4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-il]propoxi]-4H-1-benzopiran-4-ona	p-Clorobenzhidrilpiperazina
9-[4-({[4'-(Trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il]carbonil}amino)-piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoren-9-carboxamida	Sulfato de penbutolol
9-Hidroxi-2,3,6,7,7a,8,12b,12c-octahidro-1H,5H-nafto[1,2,3-ij]quinolizina	Isetionato de pentamidina
Maleato de acetofenazina	Metanosulfonato de pergolida
Acrinol	Perospirona
Ajmalina	Metanosulfonato de fenamilo
HCl de alaproclato	HCl de fenosafranina
Áloe-Emodina	Piboserod
Hidrato de sal de D-tartrato de alprenolol	Pimozida
HCl de alprenolol	Cloruro de pinacianol
AMI-193	(+/-)-Pindobind

Aminobenzotropina	Piperacetazina
HCl de amiodarona	HCl de piperidolato
HCl de amodiaquina	Pirenperona
HCl de amorolfina	(±)-HCl de PPHT
Amoxapina	Sal de lactato de prenilamina
AN2/AVex-73; AE-37; ANAVEX 2-73; N-(2,2-Difeniltetrahydrofuran-3-ilmetil)-N,N-dimetilamina	Sal de metanosulfonato de pridinol
Anavex 1-41; AE-14; Clorhidrato de N-(5,5-difeniltetrahydrofuran-3-ilmetil)-N,N-dimetilamina	HCl de prociclidina
Anavex 19-144; AE-37met; AN19/AVex-144	Sal de hemisulfato de proflavina
Anavex 7-1037	HCl de propafenona
Metilbromuro de anisotropina	HCl de proparacaína
Anpirtolina	Propiomazina
ARC 239 DiHCl	Protoquilol
HCl de auramina O	HCl de protriptilina
Azaperona	Maleato de pirlamina
Maleato de azatadina	Pirimetamina
HCl de azelastina	Éster 2-bencílico del éster 1-[1-(4-aliloxibencil)-piperidin-2-ilmetílico] del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico
Sulfato de bametán	Pamoato de pirvinio
DiHBr de BD 1008	Fumarato de quetiapina
BD-1063	HCl de quinacrina
TetraHCl de benextramina	Rojo de quinaldina
HCl de benfluorex	Dimaleato de quipazina
HCl de benidipina	Maleato de 6-nitro-quipazina
HCl de benoxatán	Raloxifeno
Fosfato de benproperina	HCl de rimantadina
Bromuro de benzododecinio	Clorhidrato de rimcazol
HCl de benzofetamina	Risperidona
Mesilato de benzotropina	Ritanserina
Hidroxinaftoato de befenio	HCl de ritodrina
HCl de bepridilo	HCl de RS 23597-190
Cloruro de berberina	HCl de RS 67333
HCl de betaxolol	HCl de RS 67506
Bifemelano	HCl de Safranina O
DiHCl de BMY 7378	Salmeterol
Malonato de bopindolol	SB203186
Maleato de BP 554	R(+)-HCl de SCH-23390
HCl de bromhexina	Nitrato de sertaconazol
HCl de bromodifenhidramina	Sertindol
Bromperidol	Sertralina
Maleato de bromfeniramina	HCl de sibutramina
HCl de BTCP	Clorhidrato de siramesina
HCl de buclizina	HCl de SKF-525A
HCl de buflomedilo	HCl de SKF-96365
HCl de bupropión	SNC 121
HCl de buspirona	HCl de espiperona
Sulfato de butacaína	T-226296
(±)-HCl de butaclamol	Maleato de tegaserod
HCl de butenafina	HCl de terbinafina
Nitrato de butoconazol	Terconazol
HCl de BW 723C86	Terfenadina
Citrato de carbetapentano	Compuesto A relacionado con terfenadina
Maleato de carbinoxamina	Mesilato de tetrindol
DiH <sub>2</sub> O de DiHCl de carpipramina	Malato de tietilperazina
Carvedilol	Maleato de tioperamida
Cefapirina benzatina	Tioproperazina
Maleato de CGS-12066A	Tioridazina
HCl de cloroprocaína	Tiotixeno
Maleato de clorfeniramina	(E)-Tiotixeno
HCl de clorfenoxamina	Bromuro de tonzonio

Clorprotixeno	Compuesto A relacionado con tioconazol
HCl de cinanserina	HCl de TMB-8
Cinarizina	L-Tartrato de tolerodina
HCl de cirazolina	Citrato de toremifeno
DiHBr de cis-(+/-)-N-metil-N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-2-(1-pirrolidinil)ciclohexamina	HCl de tramazolina
DiHCl de cis(Z)-flupentixol	(±)-Metanosulfonato de trans-U-50488
Cis-2-(ciclopropilmetil)-7-(4-fluorobenzoil)perhidropirido[1,2-a]pirazina	Cloruro de tridihexetilo
Cis-2-[4-(trifluorometil)bencil]-3a,4,7,7a-tetrahidroisindolina	HCl de trifluoperazina
Hidrato de cisaprida	HCl de trifluperidol
HBr de citalopram	HCl de trihexifenidilo
Fumarato de clemastina	Hemi-L-tartrato de trimeprazina
HCl de demizol	Maleato de trimipramina
HCl de clenbuterol	HCl de tripelenamina
Bromuro de clidinio	HCl de triprolidina
2HBr de clobenpropit	Isómero Z de HCl de triprolidina
Clofazimina	3,5-Dimetilbenzoato de tropanilo
Tosilato de clofilio	Maleato de 2-(4-clorofenoxi)butanoato de tropina
Citrato de clomifeno	(-)-HCl de U-50488
Compuesto A relacionado con clomifeno	U-62066
Clomipramina	(+)-Maleato de UH 232
HCl de doperastina	HCl de vesamicol
HCl de dorgilina	Vinpocetina
Clozapina	HCl de W-7
Conesina	HCl de WB-4101

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

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

10 El ligando sigma en el contexto de la presente invención tiene la Fórmula (I) general, tal como se ha representado anteriormente.

15 En una realización preferida, R<sub>1</sub> en los compuestos de Fórmula (I) se selecciona de H, -COR<sub>8</sub> y alquilo sustituido o no sustituido. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> se selecciona de H, metilo y acetilo. Una realización más preferida es cuando R<sub>1</sub> es H.

20 En otra realización preferida, R<sub>2</sub> en los compuestos de Fórmula (I) representa H o alquilo, más preferiblemente metilo.

Aún en otra realización preferida de la invención, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> en los compuestos de Fórmula (I) están situados en las posiciones meta y para del grupo fenilo, y preferiblemente, se seleccionan independientemente de halógeno y alquilo sustituido o no sustituido.

25 En una realización especialmente preferida de la invención, en los compuestos de Fórmula (I) tanto R<sub>3</sub> como R<sub>4</sub> junto con el grupo fenilo forman un sistema de anillos condensados opcionalmente sustituido (por ejemplo, puede condensarse un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido), más preferiblemente, un sistema de anillos de naftilo.

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

35 Finalmente, en otra realización se prefiere en los compuestos de Fórmula (I) que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> sean cada uno independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo a heterociclilo sustituido o no sustituido, en particular, un grupo elegido entre grupo morfolinilo, piperidinilo y pirrolidinilo. Más preferiblemente, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> forman juntos un grupo morfolin-4-ilo.

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

- [1] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- 5 [2] 2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
- [3] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- [4] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- 10 [5] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [6] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol
- 15 [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina
- [8] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-4-metilpiperazina
- [9] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazin carboxilato de etilo
- 20 [10] 1-(4-(2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil)piperazin-1-il)etanona
- [11] 4-{2-[1-(4-Metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- 25 [12] 1-(4-Metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- [13] 1-(4-Metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [14] 1-{2-[1-(4-Metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- 30 [15] 1-{2-[1-(4-Metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol
- [16] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- 35 [17] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- [18] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [19] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- 40 [20] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol
- [21] 2-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
- 45 [22] 4-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina
- [23] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol
- [24] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina
- 50 [25] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metilpiperazina
- [26] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1H-imidazol
- 55 [27] 4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina
- [28] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-fenilpiperidina
- [29] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona
- 60 [30] 2-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
- [31] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- 65 [32] 2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina



- [33] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- [34] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- 5 [35] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [36] 2-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
- [37] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- 10 [38] 2-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
- [39] 1-(3,4-Diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- 15 [40] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [41] 1-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [42] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina
- 20 [43] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}pirrolidin-3-amina
- [44] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- 25 [45] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- [46] 2-[1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
- [47] 1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- 30 [48] 1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [49] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- 35 [50] 4-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina
- [51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-2,6-dimetilmorfolina
- [52] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina
- 40 [53] 1-(3,4-Diclorofenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol
- [55] 4-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina
- 45 [56] N-Bencil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-metilbutan-1-amina
- [57] 4-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-(2-metoxietil)-N-metilbutan-1-amina
- [58] 4-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}tiomorfolina
- 50 [59] 1-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1H-pirazol-4-il]etanona
- [60] 1-{1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona
- 55 [61] 1-{1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona
- [62] 1-{1-(3,4-Diclorofenil)-3-[2-(dietilamino)etoxi]-5-metil-1H-pirazol-4-il}etanona
- [63] 4-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- 60 [64] N,N-Dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etanamina
- [65] 1-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- 65 [66] 5-Metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol

o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales o solvatos pueden prepararse tal como se desvela en la solicitud anterior WO2006/021462.

Tal como se ha indicado anteriormente, un aspecto de la presente invención se refiere al uso del ligando sigma tal como se ha definido anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la HIO asociada a la terapia con opioides.

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

Tal como se ha observado anteriormente, la hiperalgesia inducida por opioides o sensibilidad anómala al dolor inducida por opioides es un fenómeno asociado al uso de opioides, tales como morfina, hidrocodona, remifentanilo, oxicodona o metadona. Los individuos que toman opioides pueden desarrollar una sensibilidad creciente a estímulos nocivos, incluso desarrollando una respuesta dolorosa a estímulos anteriormente no nocivos (alodinia). Algunos estudios demostraron que este efecto no solo se produce tras el uso prolongado de opioides sino también tras solo una única dosis alta de opioides. Aunque tanto la tolerancia como la hiperalgesia inducida por opioides dan como resultado una necesidad similar de escalada de la dosis, no obstante, se provocan por dos mecanismos distintos. El efecto neto similar hace a los dos fenómenos difíciles de distinguir en un entorno clínico. Bajo tratamiento prolongado con opioides, el requisito particular de un individuo de escalada de la dosis puede deberse a la tolerancia (desensibilización de mecanismos antinociceptivos), hiperalgesia inducida por opioides (sensibilización de mecanismos pronociceptivos), o una combinación de ambos. La identificación del desarrollo de la hiperalgesia es de gran importancia clínica puesto que los pacientes que reciben opioides para aliviar el dolor pueden experimentar de manera paradójica más dolor como resultado del tratamiento. Mientras el aumento de la dosis del opioide puede ser una manera eficaz de superar la tolerancia, hacerlo para compensar la hiperalgesia inducida por opioides puede empeorar la afección del paciente aumentando la sensibilidad al dolor al tiempo que aumenta la dependencia física. Si un individuo está tomando opioides para una afección de dolor crónico y no puede lograr un alivio del dolor eficaz a pesar de los aumentos en la dosis, puede estar experimentando hiperalgesia inducida por opioides.

La invención también se refiere a una combinación de al menos un ligando sigma, tal como se ha definido anteriormente, y al menos un compuesto opioide u opiáceo para la administración simultánea, separada o secuencial, para su uso en el tratamiento de la hiperalgesia inducida por opioides asociada a la terapia con opioides. Los compuestos que se unen al receptor opioide dentro del alcance de la presente invención incluyen opiáceos naturales, tales como morfina, codeína y tebaina; opiáceos semisintéticos, derivados de los opioides naturales, tales como hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, oximorfona, desomorfina, diacetilmorfina, nicomorfina, dipropanoil morfina, bencilmorfina y etilmorfina; opioides completamente sintéticos, tales como fentanilo, petidina, metadona, tramadol y propoxifeno; y péptidos opioides endógenos, producidos de manera natural en el organismo, tales como endorfinas, encefalinas, dinorfinas y endomorfinas y sus análogos. Preferiblemente, la combinación según la presente invención comprende morfina o sus análogos.

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

a) como una combinación que está formando parte de la misma formulación del medicamento, administrándose entonces los dos compuestos activos siempre de manera simultánea.

b) Como una combinación de dos unidades, cada una con una de las sustancias activas, dando lugar a la posibilidad de administración simultánea, secuencial o separada. En una realización particular, se administra el ligando sigma independientemente del opioide u opiáceo (es decir, en dos unidades), pero al mismo tiempo. En otra realización particular, se administra primero el ligando sigma y después se administra el opioide u opiáceo de manera separada o secuencial. Aún en otra realización particular, se administra primero el opioide u opiáceo y después se administra el ligando sigma, de manera separada o secuencial, tal como se define.

Los materiales auxiliares o aditivos de una composición farmacéutica según la presente invención (es decir, una composición que comprende al menos un ligando sigma o una composición que comprende al menos un ligando sigma y al menos un compuesto opioide u opiáceo) pueden seleccionarse entre vehículos, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores de sabor, tales como azúcares, antioxidantes, ligantes, adhesivos, disgregantes, antiadherentes, deslizantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, estos pueden implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o vehículos para aplicación parenteral. La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos y las cantidades que

van a usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

5 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede adaptarse a cualquier forma de administración, puede ser por vía oral o por vía parenteral, por ejemplo, pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa. Por lo tanto, la formulación de acuerdo con la invención puede adaptarse para la aplicación tópica o sistémica, particularmente para la aplicación dérmica, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intra-articular, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, intravesical, intraósea, intracavernosa, pulmonar, bucal, sublingual, ocular, intravitreal, intranasal, percutánea, rectal, vaginal, oral, epidural, intratecal, intraventricular, intracerebral, intracerebroventricular, intracisternal, intraespinal, periespinal, intracraneal, suministro mediante agujas o catéteres con o sin dispositivos de bombeo, u otras vías de aplicación.

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

15 Las preparaciones adecuadas para aplicaciones parenterales son disoluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles, aerosoles o pulverizaciones.

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

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

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

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

30 Por consiguiente, también se desvela un método de tratamiento de un paciente, notablemente un ser humano, que padece HIO asociada a la terapia con opioides, que comprende administrar al paciente que necesita un tratamiento o profilaxis de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando sigma, tal como se ha definido anteriormente.

35 En determinadas realizaciones, se suprime y/o mejora la hiperalgesia. Puede administrarse el ligando sigma antes de una actividad que puede dar como resultado la hiperalgesia, es decir, la administración del opioide. Por ejemplo, la formulación puede administrarse 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 5 horas, 10 horas, 15 horas, 24 horas o incluso más, tal como 1 día, varios días o incluso una semana, dos semanas, tres semanas, o más antes de la actividad que pueda dar como resultado la hiperalgesia, es decir, antes de la administración del opioide. En otras realizaciones, puede administrarse el ligando sigma durante y/o tras la administración del opioide. En algunos casos, se administra el ligando sigma 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, o más, tras la administración del opioide.

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

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

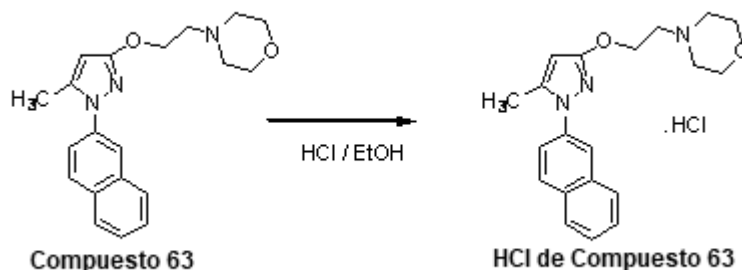
Los siguientes ejemplos son simplemente ilustrativos de determinadas realizaciones de la invención.

60

## Ejemplos

**Ejemplo 1. Síntesis de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ilo]etil}morfolina (Compuesto 63) y su sal de clorhidrato**

5



Puede prepararse el Compuesto 63 tal como se desvela en la solicitud anterior WO2006/021462. Su clorhidrato puede obtenerse según el siguiente procedimiento:

10

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

15

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

20

Pureza mediante HPLC: 99,8 %.

**Ejemplo 2: Modulación de la sensibilización mecánica inducida por la administración de opioides en ratas operadas (incisión plantar) y sin tratar: efecto de antagonistas sigma**Cirugía de incisión plantar

25

Se adaptó el modelo de dolor incisional de Brennan *et al.* (1996). Se llevó a cabo la inducción de anestesia en ratas con isoflurano al 3 % para uso veterinario, empleando un vaporizador Ohmeda y una cámara de anestesia. Se mantuvo la anestesia durante la operación quirúrgica mediante un tubo que conducía los vapores de isoflurano hacia el hocico del animal. Una vez que se anestesiaron las ratas, se colocaron en una posición boca abajo y se limpiaron sus patas traseras derechas con alcohol.

30

Después, se realizó una incisión dérmica en la pata trasera de aproximadamente 10 mm por medio de un bisturí, a partir de aproximadamente 5 mm desde el talón y extendiéndose hacia los dedos de la pata. Se ubicó la fascia y por medio de tijeras curvadas se elevó el músculo y se realizó una incisión longitudinal de aproximadamente 5 mm, por tanto, el origen del músculo y la inserción permanecieron intactos. Por lo tanto, se lesionaron tanto los tejidos superficiales (piel) y profundos (músculo) como los nervios. Se suturó la piel de la pata con un punto de sutura con seda trenzada (3,0) y se limpió la herida con povidona yodada.

35

Ensayo de comportamiento

40

Se sometió a ensayo la alodinia mecánica usando filamentos de Von Frey: se colocaron los animales en cilindros de metacrilato sobre una superficie elevada, con superficie de malla metálica perforada con el fin de aplicar los filamentos. Tras un período de aclimatación de aproximadamente 30 minutos dentro de los cilindros, se estimularon ambas patas traseras (la pata lesionada y la no lesionada, sirviendo la última como control), iniciando con el filamento de menor fuerza (0,4 g) y alcanzando un filamento de 15 g. Se manifestó la respuesta del animal al dolor mediante la retirada de la pata como consecuencia de los estímulos dolorosos provocados por un filamento. Se registró el umbral de presión (fuerza en gramos) que provocó la retirada de la pata.

45

Protocolo experimental 1: Estudios de coadministración en ratas operadas

50

Se evaluaron los efectos de opioides (morfina, remifentanilo, fentanilo o sufentanilo) y antagonistas sigma (Compuesto 63 o BD-1063) en ratas operadas en un paradigma de cotratamiento, tal como sigue: se administra el fármaco opioide a través de la vía intraperitoneal en tres administraciones consecutivas: en el momento de la

cirugía, 15 minutos después y 30 minutos tras la cirugía. Se administra el antagonista sigma solo una vez cada 30 minutos antes de la cirugía (Paradigma 1) o 30 minutos tras la cirugía (Paradigma 2). La Figura 1 es una representación esquemática que muestra el transcurso de tiempo para los dos paradigmas seguidos en el protocolo experimental n.º 1.

Las dosis de remifentanilo por administración fueron cada vez de 0,066 mg/kg (0,2 mg/kg total). Las dosis de morfina fueron cada vez de 3,3 mg/kg (10 mg/kg en total). Las dosis de fentanilo por administración fueron cada vez de 0,16 mg/kg (0,48 mg/kg total). Las dosis de sufentanilo por administración fueron cada vez de 0,05 mg/kg (0,15 mg/kg total). Las dosis usadas para la única administración del antagonista sigma (BD-1063 y Compuesto 63) fueron de 20, 40 y 80 mg/kg.

Se realizó la evaluación de la alodinia mecánica a las 4, 24, 48, 72 y 96 horas tras la cirugía. Se llevaron a cabo evaluaciones adicionales en los días 5, 6, 7 y 8 tras la cirugía, cuando se evaluó la coadministración del Compuesto 63 y los opioides. Los resultados se muestran en las Figuras 2-5 y 10-11.

Tal como era de esperar, la cirugía de incisión plantar produjo una disminución significativa del umbral de sensibilización mecánica, tal como se midió con la aplicación de filamentos de Von Frey (alodinia táctil durante 2 días; Figuras 2-5) en ratas de control (grupo con vehículo) que casi recuperaron su umbral normal en el día 3-4. La administración del opioide (remifentanilo en las Figuras 2 y 3; morfina en las Figuras 4 y 5; fentanilo en la Figura 10; sufentanilo en la Figura 11) indujo inicialmente un efecto analgésico 4 horas tras la operación. Sin embargo, el efecto analgésico desapareció 24 horas después y las mediciones diarias consecutivas de la retirada de la pata mostraron una intensificación de la alodinia táctil (es decir, la HIO) con respecto al tratamiento con vehículo que es evidenciable desde el día 3 hasta el día 6-7.

La administración de 20 mg/kg del Compuesto n.º 63 durante el período perioperatorio en el día 0 redujo fuertemente la intensificación de la alodinia inducida por la administración perioperatoria de remifentanilo (Figuras 2 y 3), morfina (Figura 4), fentanilo (Figura 10) y sufentanilo (Figura 11). Además, 40 y 80 mg/kg del Compuesto n.º 63 también inhiben, de manera dependiente de la dosis, la disminución del umbral de sensibilización mecánica inducida por la cirugía.

La administración de 80 mg/kg de BD-1063 durante el período perioperatorio en el día 0 redujo fuertemente la intensificación de la alodinia inducida por la administración perioperatoria de morfina (Figura 5).

En conjunto, los datos obtenidos siguiendo este enfoque experimental (coadministración perioperatoria de ligandos sigma y opioides) indican que los ligandos sigma pueden prevenir el desarrollo de la HIO.

#### Protocolo experimental 2: HIO precipitada por naloxona

En el estudio previo (protocolo experimental 1), se ha mostrado que la administración perioperatoria de morfina, fentanilo, sufentanilo o remifentanilo potencia la intensidad y duración del dolor postoperatorio (hiperalgesia). Por el contrario, la coadministración del Compuesto n.º 63 inhibe el desarrollo de la HIO de manera dependiente de la dosis. Para el estudio adicional del efecto sobre la HIO, se evaluó el umbral mecánico en estas ratas tratadas con opioides mediante la administración de naloxona dado que la abstinencia de opioides precipitada por naloxona está asociada a una potenciación de las respuestas reflejas a la estimulación nociva (hiperalgesia).

Por tanto, cuando las ratas habían recuperado su valor umbral nociceptivo previo a fármacos tras el tratamiento con opioides o de coadministración (21 días después), se evaluó la capacidad de la naloxona para precipitar la hiperalgesia en ratas mediante la medida de las respuestas de retirada usando filamentos de Von Frey. La Figura 12 es una representación esquemática que muestra el transcurso de tiempo para el protocolo experimental n.º 2.

Siguiendo este protocolo, se estudiaron los efectos duraderos de morfina, remifentanilo, fentanilo y sufentanilo, y los efectos de la coadministración con el Compuesto n.º 63 sobre los efectos farmacológicos de los opioides. En particular, el programa del tratamiento fue de la siguiente manera: se inyectó morfina (3,3 mg/kg), remifentanilo (0,2 mg/kg), fentanilo (0,16 mg/kg), sufentanilo (0,05 mg/kg) o vehículo tres veces cada 15 min, empezando en el momento de la incisión plantar. La única inyección del Compuesto n.º 63 fue coadministrada con la última dosis de opioide. Al final de estos experimentos, en el día 21, todas las ratas recibieron una inyección de naloxona (2 mg/kg) y se midió el umbral nociceptivo 1, 24 y 48 horas después (véanse las Figuras 13-16).

Tal como se mostró anteriormente en el protocolo experimental 1, el umbral nociceptivo retornó al basal a los 10 días, tras las administraciones de opioides. La inyección de naloxona en el día 21 (11 días después de que los animales habían recuperado completamente su valor umbral nociceptivo previo a los fármacos) indujo una disminución significativa en el umbral nociceptivo por debajo del valor basal. Por otro lado, no se observó ningún efecto significativo de la naloxona en las ratas tratadas con vehículo salino. Además, la naloxona no fue capaz de precipitar hiperalgesia cuando se inyectó en el día 21 en las ratas tratadas con opioides que habían sido coadministradas con 80 mg/kg del Compuesto n.º 63 (20 y 40 mg/kg produjeron una atenuación de la hiperalgesia precipitada por naloxona) (véanse las Figuras 13-16).

Protocolo experimental 3: Estudios de coadministración en ratas sin tratar.

Se evaluó el efecto de opioides (morfina o remifentanilo) y antagonistas sigma (Compuesto 63 o BD-1063) en ratas sin tratar en un paradigma de cotratamiento mediante administración intraperitoneal al mismo tiempo (Figura 6).

5 Se administraron a las ratas sin tratar 0,3 mg/kg de remifentanilo o 10 mg/kg de morfina. Las dosis de BD-1063 o Compuesto n.º 63 fueron de 20, 40 y 80 mg/kg.

10 Se realizó la evaluación de la alodinia mecánica a las 4, 24, 48 y 72 horas, tras la cirugía. Los resultados se muestran en las Figuras 7-9.

15 La administración del opioide a ratas sin tratar produce, 24 horas después, una disminución significativa del umbral mecánico (es decir, la HIO), tal como se mide con la aplicación de filamentos de Von Frey (alodinia táctil durante 2 días; Figuras 7-9). Tres días después, las ratas recuperaron su umbral normal.

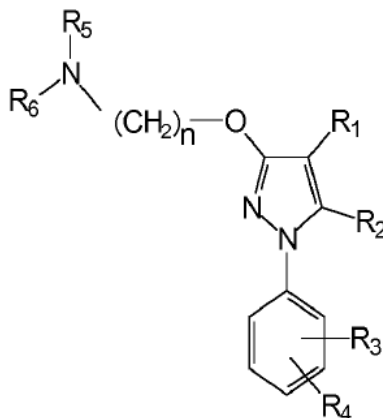
La coadministración del Compuesto n.º 63 reduce, de manera dependiente de la dosis, la intensificación de la alodinia inducida por la administración de remifentanilo (Figura 7).

20 La coadministración de BD-1063 también reduce la intensificación de la alodinia inducida por la administración de remifentanilo (Figura 8) y morfina (Figura 9).

25 En conjunto, los datos obtenidos siguiendo este enfoque experimental (coadministración de ligandos sigma y opioides a ratas sin tratar) indican que los opioides inducen la HIO, evidenciable desde el día 1-2, tras la administración del opioide, y que la coadministración de ligandos sigma previene el desarrollo de la HIO.

## REIVINDICACIONES

1. Ligando sigma para su uso en el tratamiento de la hiperalgesia inducida por opioides asociada a la terapia con opioides, en el que el ligando sigma tiene la Fórmula (I) general:



(I)

5 en la que

**R<sub>1</sub>** se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, -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>2</sub>** se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, -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 del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, -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 forman juntos un sistema de anillos condensados opcionalmente sustituido;

**R<sub>5</sub>** y **R<sub>6</sub>** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, -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 forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido;

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

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

**R<sub>8</sub>** y **R<sub>9</sub>** se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o sustituido, heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido y halógeno;

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

2. Ligando sigma para su uso según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> se selecciona de H, -COR<sub>8</sub> y alquilo sustituido o no sustituido.

3. Ligando sigma para su uso según las reivindicaciones 1 o 2, en el que R<sub>2</sub> es H o alquilo.
4. Ligando sigma para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un sistema de anillos de naftilo condensados.
5. Ligando sigma para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> forman juntos un grupo morfolin-4-ilo.
6. Ligando sigma para su uso según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:
- 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,  
 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,  
 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,  
 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,  
 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,  
 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,  
 3-{1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina,  
 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-4-metilpiperazina,  
 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazin-carboxilato de etilo,  
 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona,  
 4-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,  
 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,  
 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,  
 1-[2-(1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidina,  
 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,  
 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,  
 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,  
 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,  
 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,  
 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,  
 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,  
 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,  
 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol,  
 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,  
 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metilpiperazina,  
 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1H-imidazol,  
 4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina,  
 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-fenilpiperidina,



- 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona,  
 2-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,  
 5 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,  
 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,  
 10 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,  
 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,  
 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,  
 15 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,  
 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,  
 20 2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,  
 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,  
 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,  
 25 1-(3,4-diclorofenil)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,  
 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina,  
 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}pirrolidin-3-amina,  
 30 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,  
 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,  
 35 2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,  
 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,  
 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,  
 40 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,  
 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,  
 45 (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-2,6-dimetilmorfolina,  
 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,  
 1-(3,4-diclorofenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol,  
 50 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina,  
 N-bencil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-metilbutan-1-amina,  
 55 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-(2-metoxietil)-N-metilbutan-1-amina,  
 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}tiomorfolina,  
 1-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1H-pirazol-4-il]etanona,  
 60 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona,  
 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona,  
 65 1-{1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(dietilamino)etoxi]-5-metil-1H-pirazol-4-il}etanona,

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

N,N-dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etanamina,

5 1-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina, y

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

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 7. Ligando sigma para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el ligando sigma es 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 8. Ligando sigma para su uso según la reivindicación 7, en el que el ligando sigma es clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina.

20 9. Combinación de al menos un ligando sigma, tal como se define en cualquier reivindicación anterior, y al menos un compuesto opioide u opiáceo para la administración simultánea, separada o secuencial, para su uso en el tratamiento de la hiperalgesia inducida por opioides asociada a la terapia con opioides.

FIGURA 1

PROTOCOLO EXPERIMENTAL N.º1 (ADMINISTRACIÓN PERIOPERATORIA)

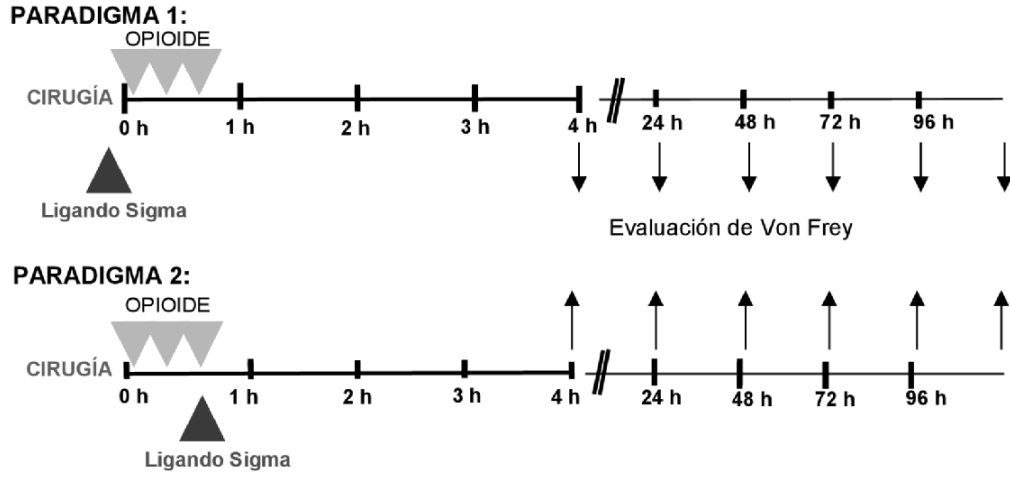


FIGURA 2

PARADIGMA 1:

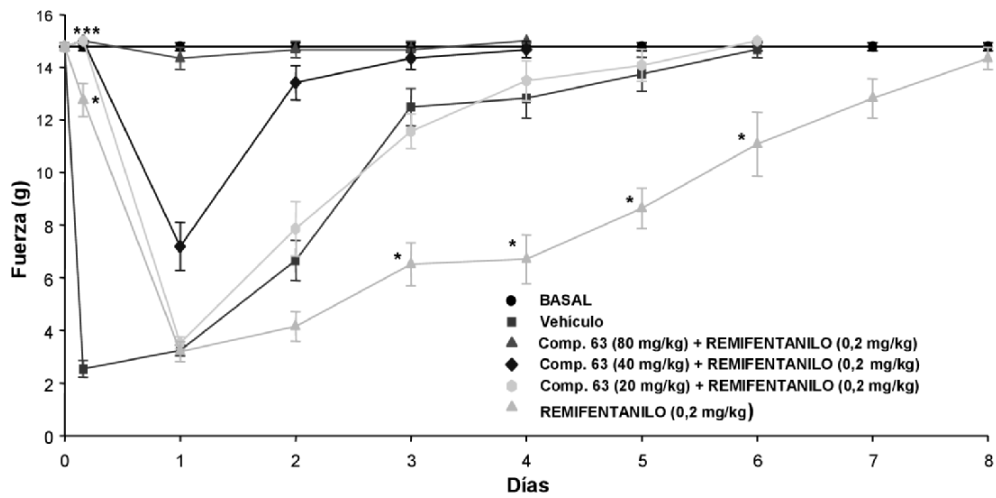


FIGURA 3

PARADIGMA 2:

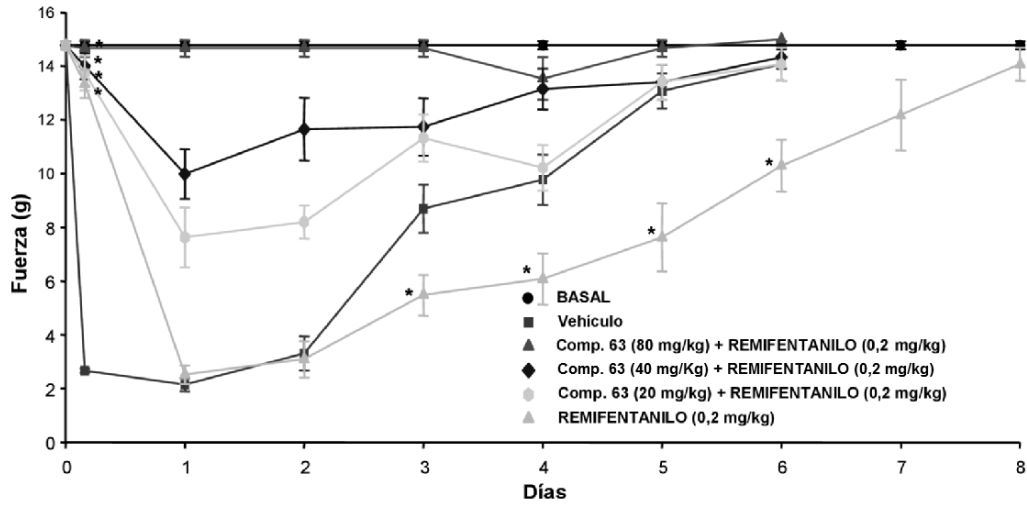


FIGURA 4

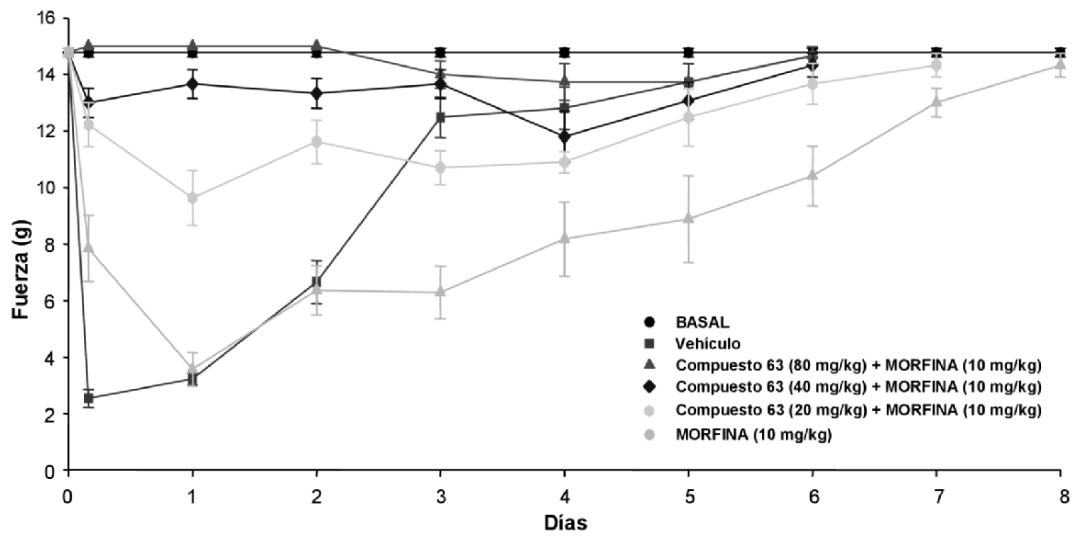


FIGURA 5

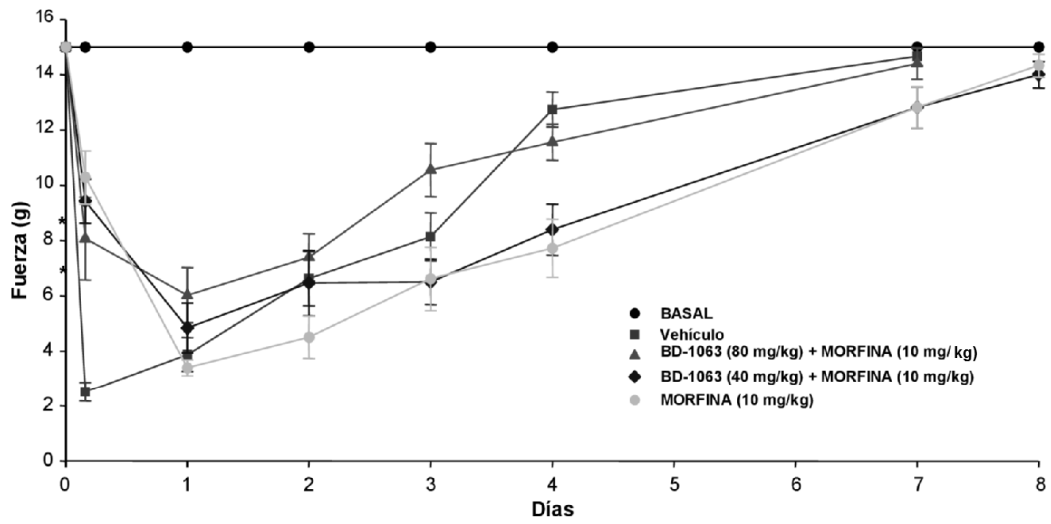


FIGURA 6

PROTOCOLO EXPERIMENTAL N.º 3 (COADMINISTRACIÓN EN RATAS SIN TRATAR)

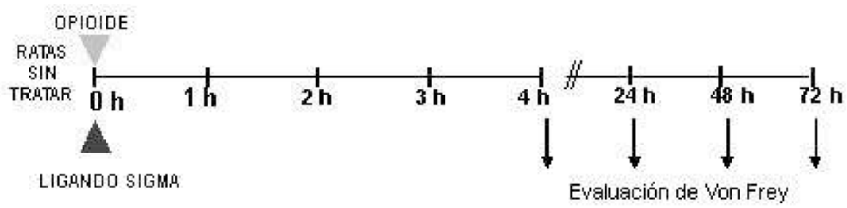


FIGURA 7

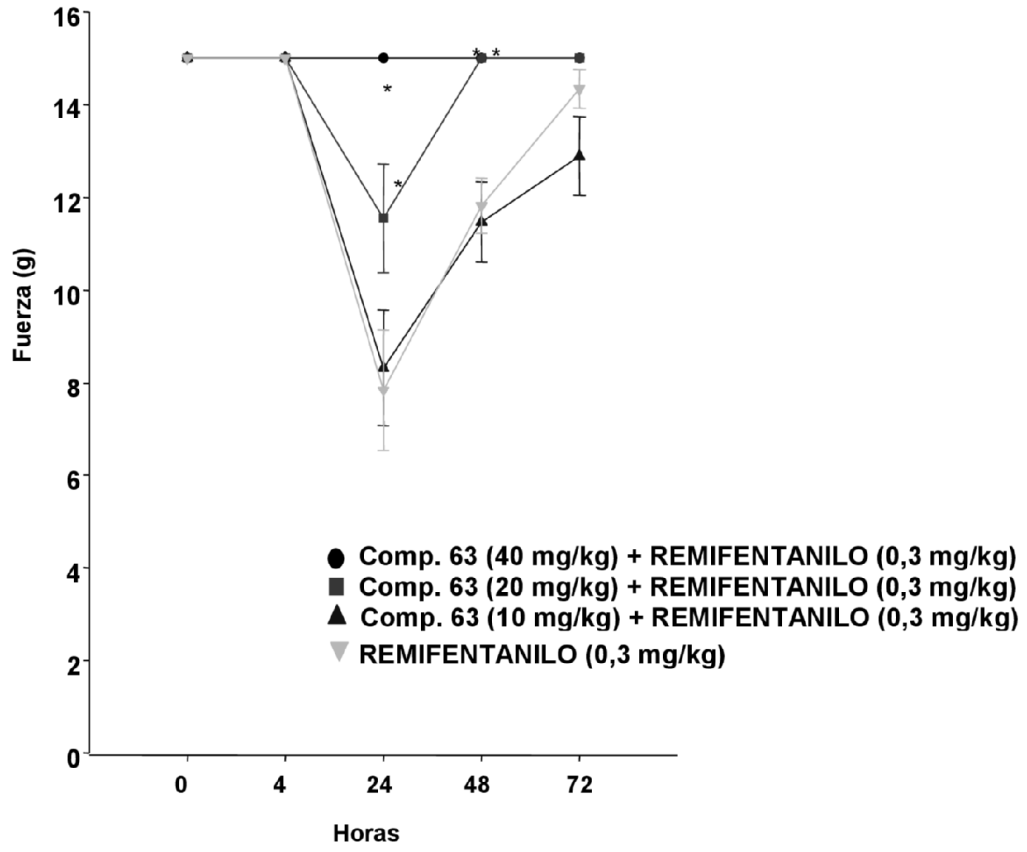


FIGURA 8

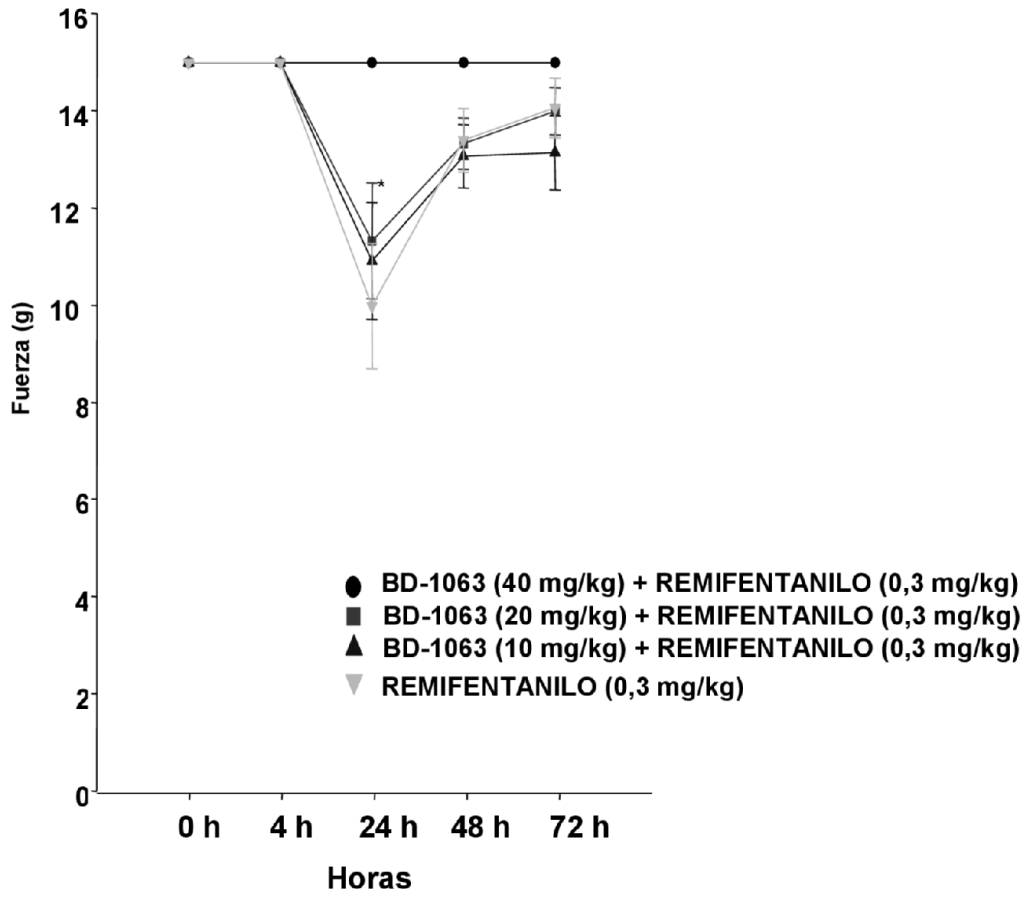


FIGURA 9

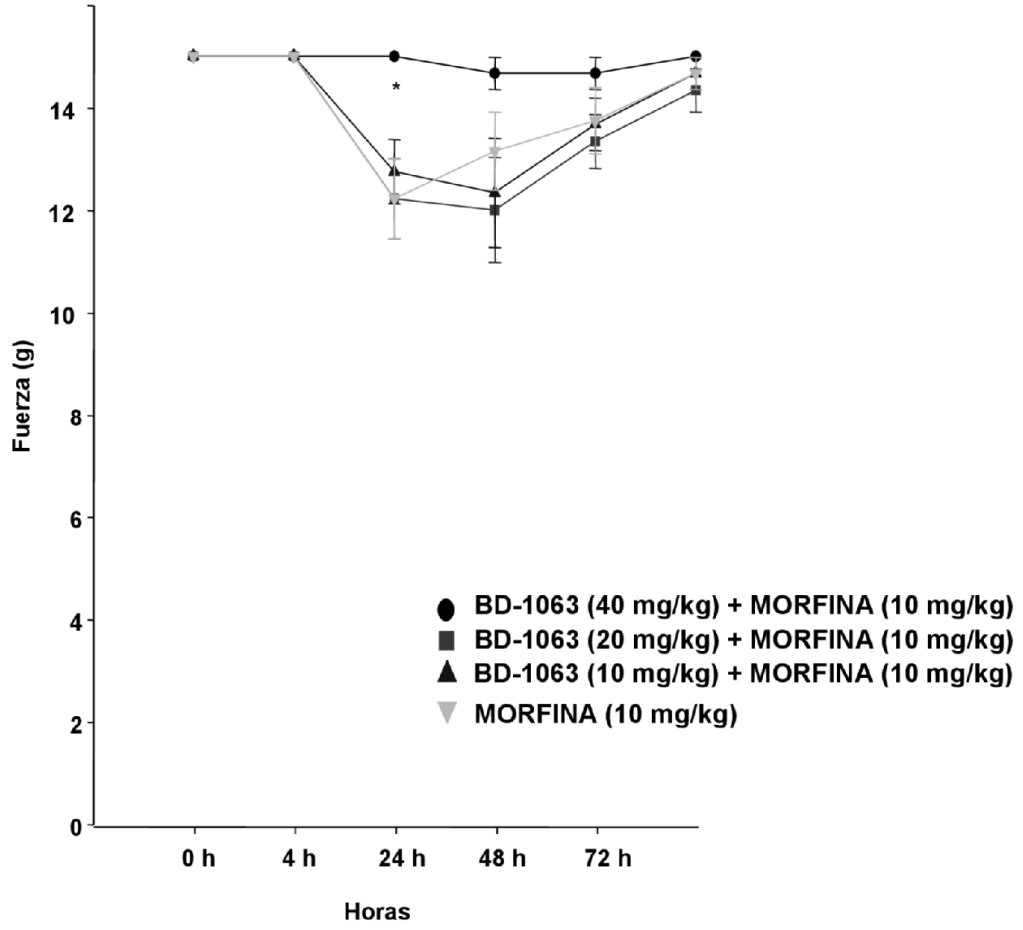




FIGURA 10

PARADIGMA 2:

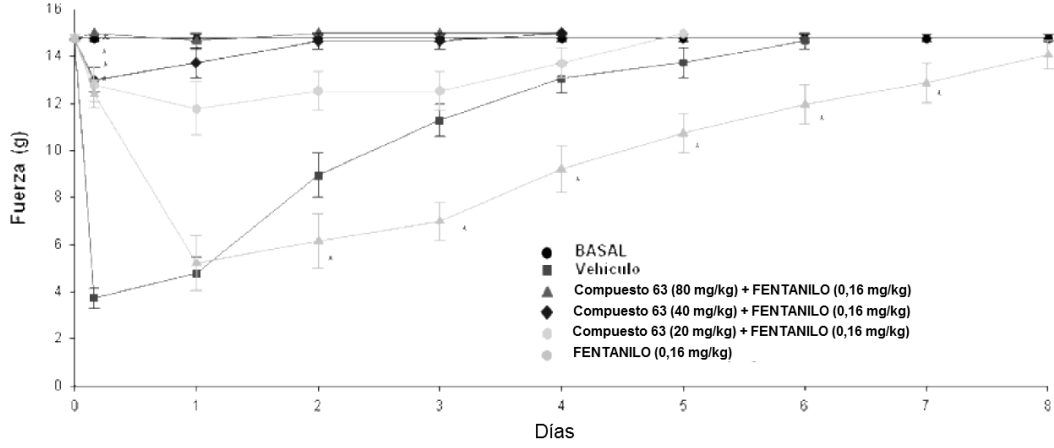


FIGURA 11

PARADIGMA 2:

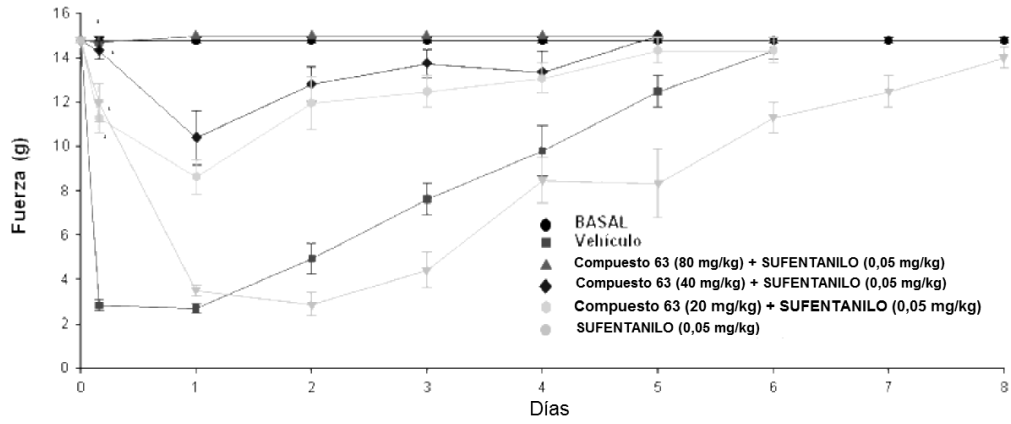


FIGURA 12

PROTOCOLO EXPERIMENTAL N.º 2 (HIO PRECIPITADA POR NALOXONA)

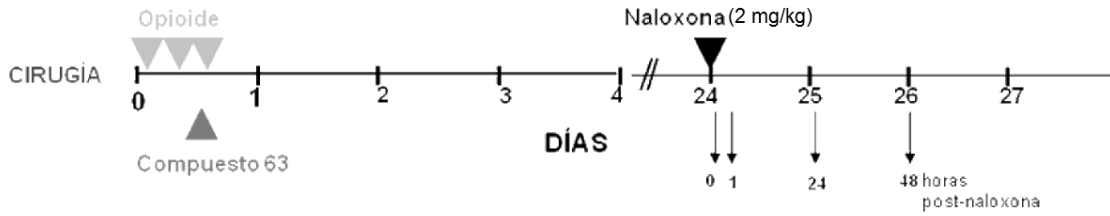


FIGURA 13

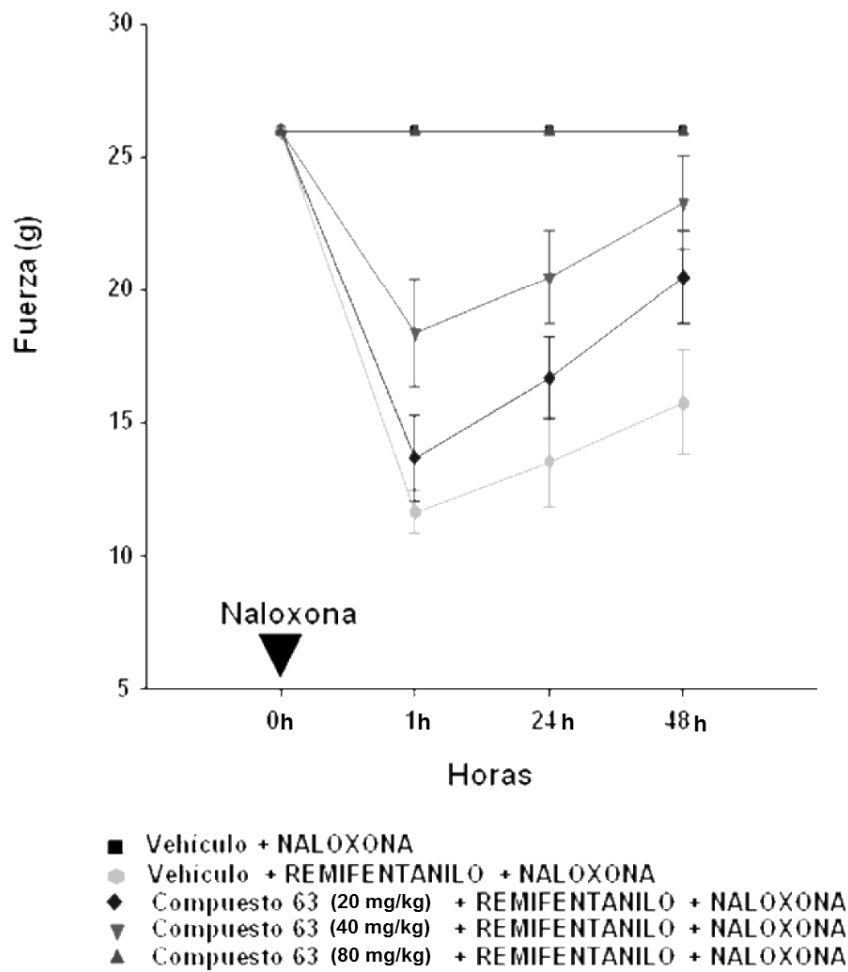
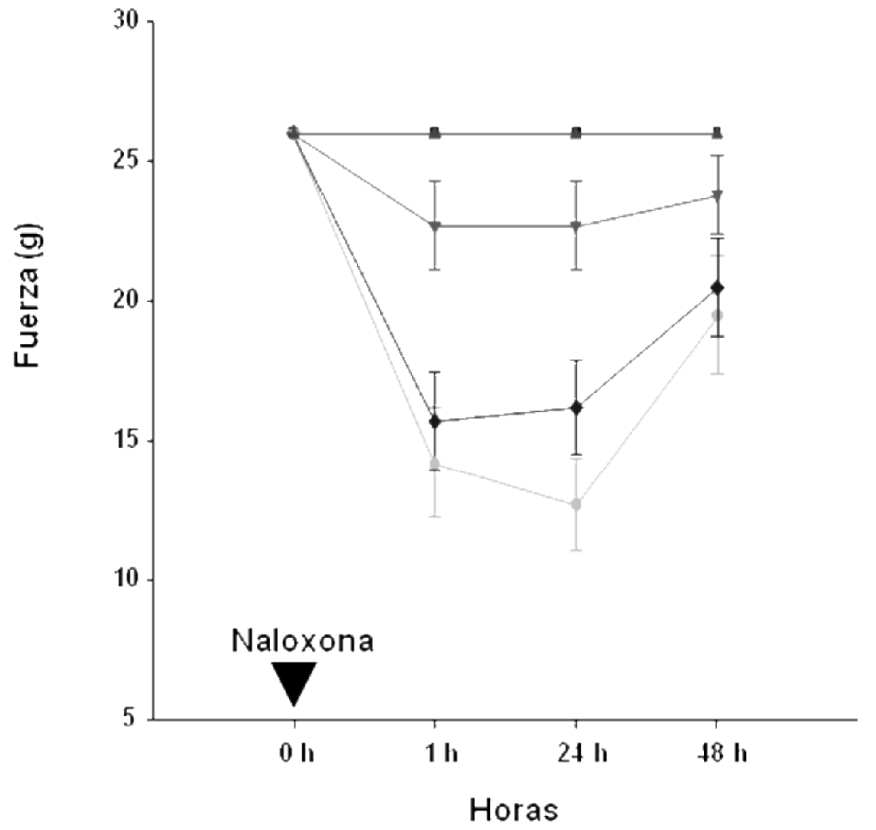


FIGURA 14



- Vehículo + NALOXONA
- Vehículo + MORFINA + NALOXONA
- ◆ Compuesto 63 (20 mg/kg) + MORFINA + NALOXONA
- ▼ Compuesto 63 (40 mg/kg) + MORFINA + NALOXONA
- ▲ Compuesto 63 (80 mg/kg) + MORFINA + NALOXONA

FIGURA 15

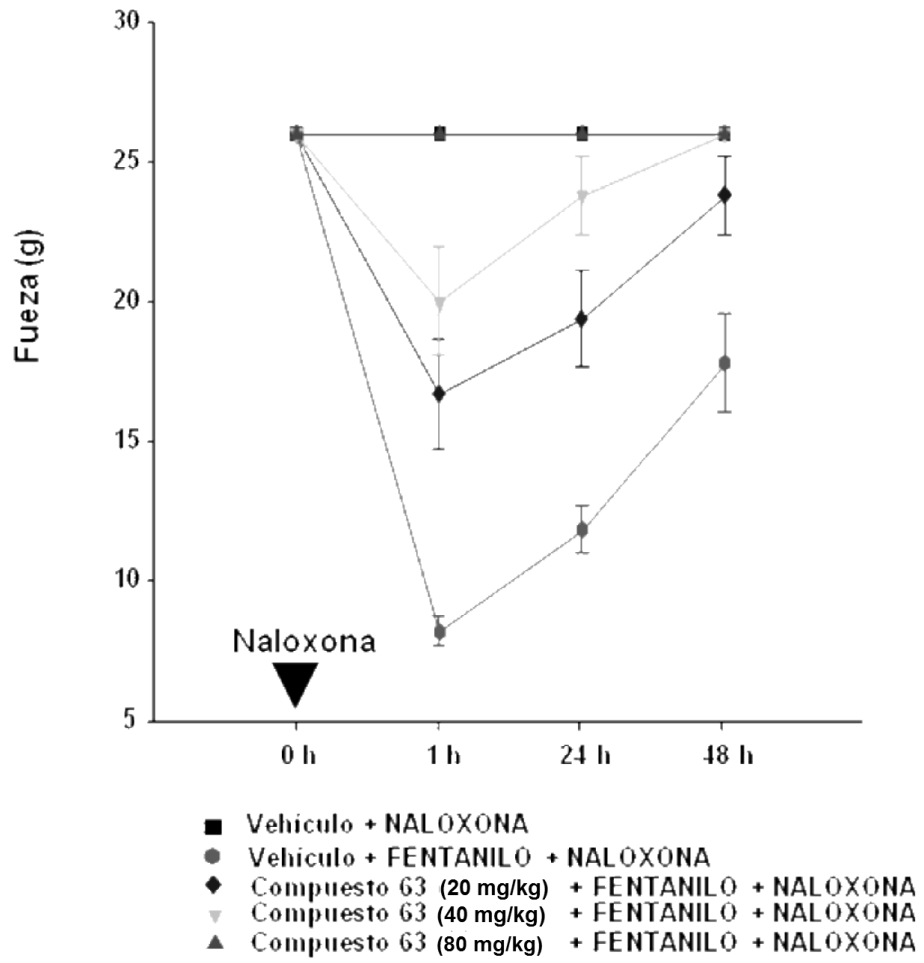


FIGURA 16

