

(11) Número de Publicação: **PT 2646025 T**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/5377 (2017.01) **A61K 31/485**
(2017.01)

A61K 45/06 (2017.01) **A61P 29/00** (2017.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2011.12.02**

(30) Prioridade(s): **2010.12.03 EP 10382330**

(43) Data de publicação do pedido: **2013.10.09**

(45) Data e BPI da concessão: **2017.03.15**
122/2017

(73) Titular(es):

LABORATORIOS DEL. DR. ESTEVE, S.A.
AVDA MARE DE DEU DE MONTSERRAT 221
08041 BARCELONA **ES**

(72) Inventor(es):

DANIEL ZAMANILLO-CASTANEDO **ES**
JOSÉ MIGUEL VELA-HERNÁNDEZ **ES**
CARLOS PLATA-SALAMAN **ES**

(74) Mandatário:

MARCO ALEXANDRE GOMES DA SILVA PIRES DE SOUSA
RUA QUINTA DO MONTE, 96 - 1º DTº 4805-151 CALDAS DAS
TAIPAS **PT**

(54) Epígrafe: **USO DE LIGANDOS SIGMA NA DOR DO CANCRO DO OSSO**

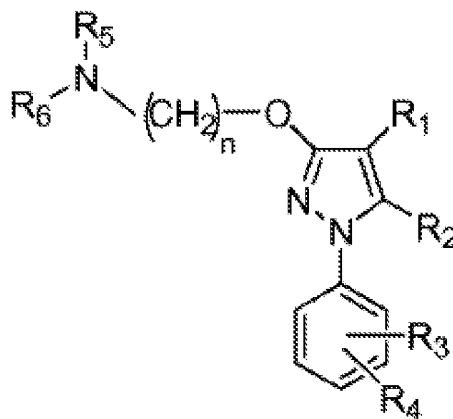
(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE AO USO DE UM LIGANDO SIGMA, EM PARTICULAR A UM LIGANDO SIGMA DE FÓRMULA (I) PARA PREVENIR E/OU TRATAR A DOR ASSOCIADA A CANCRO DO OSSO.

R E S U M O

USO DE LIGANDOS SIGMA NA DOR DO CANCRO DO OSSO

A invenção refere-se ao uso de um ligando sigma, em particular a um ligando sigma de fórmula (I) para prevenir e/ou tratar a dor associada a cancro do osso.



(I)

D E S C R I Ç Ã O
USO DE LIGANDOS SIGMA NA DOR DO CANCRO DO OSSO

Campo de invenção

[0001] A presente invenção refere-se a ligandos de recetor sigma, mais particularmente a alguns derivados de indazol, e composições farmacêuticas que os compreendem, para uso em terapia e/ou profilaxia de dor associada ao cancro do osso.

Antecedentes

[0002] Os opióides são geralmente usados para o tratamento da dor do cancro (N.I. Cherny *Eur J Cancer Supplement* 2005, 3, 61-75; J. Menten *Eur J Cancer Supplement* 2005, 3, 77-86).

[0003] A dor do cancro do osso é uma manifestação devastadora do cancro metastático. Infelizmente, as terapias atuais podem ser ineficazes, e quando são eficazes, a duração da sobrevivência do paciente excede tipicamente a duração do alívio da dor. Novas terapias mecanisticamente baseadas são desesperadamente necessárias.

[0004] Os pacientes com tumores malignos que metastizaram ao osso são frequentemente confrontados com má qualidade de vida. As complicações esqueléticas como sequelas da doença metastática manifestam-se em ~70% dos pacientes com avançado carcinoma de mama ou prostático. Metástases esqueléticas são descobertas em >90% dos pacientes que morrem de carcinoma de mama ou próstata. A dor do cancro do osso é um dos sintomas mais comuns apresentados por

pacientes com cancro. Os carcinomas metastáticos da mama e da próstata são os principais contribuintes para a prevalência de dor óssea induzida pelo cancro. Assim, a dor do cancro do osso também representa a dor mais comum em pacientes humanos com cancro avançado, porque os tumores mais comuns incluindo cancros de mama, próstata e pulmão têm uma propensão notável para metastizar para o osso.

[0005] Os pacientes humanos com cancro que estão em estádios avançados da doença, particularmente aqueles com metástase óssea, relatam que eles experienciam dor significativa e a intensidade da dor parece estar relacionada com o grau de destruição do osso.

[0006] Os pacientes com cancro com envolvimento esquelético sofrem frequentemente de fraturas, hipercalcemia, compressão da medula espinal e dor severa, todas as quais, como mencionado, contribuem para um aumento da morbidade e diminuição da qualidade de vida.

[0007] A dor originada por metástases esqueléticas geralmente aumenta em magnitude ao longo da evolução da doença e é comumente dividida em duas categorias: dor contínua e dor irruptiva ou incidental.

[0008] A dor contínua, que é habitualmente o primeiro sintoma de cancro do osso, começa como uma dor incómoda, constante, latejante que aumenta em intensidade com o tempo e é exacerbada pelo uso de porções envolvidas do esqueleto.

[0009] Com aumento da destruição do osso e tempo, a dor intensifica-se e em seguida episódios intermitentes de dor extrema podem ocorrer espontaneamente ou, mais comumente, após o suporte do peso ou o movimento do membro afetado. Esta dor é referida como dor irruptiva ou incidental".

[0010] Destes dois tipos de dor, a dor irruptiva é mais difícil de controlar como, por exemplo, a dose de opióides necessária para controlar esta dor é frequentemente mais elevada do que a necessária para controlar a dor contínua e é assim acompanhada por efeitos secundários indesejáveis significativos como comentado posteriormente.

[0011] A alodinia mecânica é a percepção dolorosa de estímulos mecânicos que não são normalmente percebidos como nocivos. Com esta dor do cancro do osso, esta forma aguda de dor evocada pelo movimento pode ser gerada pelo uso modesto de membros, tossindo ou virando-se na cama e tem diminuição da capacidade de resposta à terapêutica convencional.

[0012] A intensidade da dor varia entre os pacientes com cancro e está dependente da sensibilidade da dor do paciente, do tipo de cancro e da localização do tumor. As diretrizes de tratamento do cancro fornecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) foram usadas em clínicas de oncologia e tratamento da dor. O tratamento de pacientes humanos com cancro inclui o uso de opióides, medicamentos não-esteróides anti-inflamatórios (NEAIs), corticosteróides, anestésicos locais, antidepressivos e anticonvulsivantes isolados ou em combinação.

[0013] A dor crónica que não responde a agentes anti-inflamatórios, quimioterapia, radioterapia, cirurgia e / ou bifosfonatos é tipicamente combatida com medicamentos fortes para dor. O tratamento com opióides para a dor do cancro do osso avançado é comum e eficaz para alívio da dor. Infelizmente, as doses de opióides necessárias para atenuar a dor do osso (120 mg/kg por dia) podem produzir efeitos secundários indesejáveis, tais como confusão,

depressão respiratória, sonolência e constipação. Estes efeitos secundários podem diminuir severamente a qualidade de vida global. Dentro de 4 semanas após ter visto o seu médico, 73% dos pacientes terminais recebendo tratamentos com opióides relataram dor que foi moderada a severa e 40% daqueles pacientes com dor severa solicitaram um aumento no tratamento com opióides.

[0014] As doses crescentes de opióides necessárias para controlar a dor podem refletir ou uma tolerância ao opióide envolvido ou um aumento na severidade da dor. Embora ambos os mecanismos estejam provavelmente envolvidos nas doses crescentes de morfina necessária para esta dor, a capacidade de reduzir notavelmente as necessidades de opióides pelo uso de terapias paliativas sugere que elevadas doses de opióides são pelo menos parcialmente um reflexo da intensidade associada com o estado de dor do cancro do osso.

[0015] Como o opióide não direciona diretamente a fonte de dor mas atua sistematicamente através do sistema nervoso central, as repercussões negativas para os sistemas de órgãos podem contribuir significativamente para a má qualidade de vida (Clin. Cancer Res., 2006, 12(20 Supplm., 6231s-6235s; Compar. Med., 2008, 58 (3), 220-233; J. Pain and Symp. Manag., 2005, 29(55), S32-S46).

[0016] Os modelos animais de dor de cancro podem ser divididos nas seguintes cinco categorias: modelos de dor de cancro de osso, modelos de dor de cancro não-ósseo, modelos de dor de invasão de cancro, modelos de neuropatia periférica induzida por quimioterápicos de cancro e modelos da dor do cancro ocorrendo espontaneamente. Especificamente, a dor do cancro de osso tem sido estudada,

entre outros, usando um modelo de carcinoma de mama de rato (MRMT-1), fibrossarcoma murino (2472), carcinomas de mama de murino (4T1), carcinomas hepatocelular (HCa-1) e melanoma murino (B16).

[0017] O uso destes modelos revelou numerosas características associadas a comportamentos relacionados com a dor e forneceu melhor compreensão dos mecanismos neuroquímicos e neurofisiológicos que estão na base da dor do cancro. Muitas das características observadas nestes modelos animais são partilhadas por pacientes humanos com cancro que experienciam dor tumoral incluindo destruição óssea, sensibilização e reorganização de neurónios aferentes primários e desenvolvimento de sensibilização central na medula espinal.

[0018] Conforme mencionado anteriormente, um grande problema em lidar com a dor do cancro do osso avançado é que enquanto os opióides podem controlar a dor contínua, estas mesmas doses são frequentemente insuficientes para bloquear a dor irruptiva evocada pelo movimento.

[0019] Os antagonistas do recetor Sigma-1 foram reportados como sendo úteis no tratamento da dor (J.L. Díaz *et al.*, *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2009, 9, 172-183; T. Maurice *et al.* *Pharmacol Ther* 2009, 124, 195-206), no tratamento de dor pós-operatória (S.A. Bura *et al.*, *Eur J Pain Supplements* 2010, 4, 49) e no tratamento de dor neuropática induzida pelo agente quimioterapêutico paclitaxel (F.R. Nieto *et al.*, *Eur J Pain Supplements* 2010, 4, 56).

[0020] Os documentos WO 2006/021462 A1, US 2010/190781 A1, WO 2009/130331 A1 e WO 2007/098953 A1 divulgam derivados de pirazol como inibidores do recetor sigma e o seu uso no tratamento da dor.

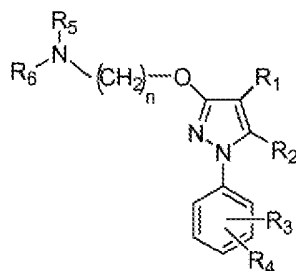
[0021] O documento WO 2009/130310 A1 divulga o uso de 1-aril-3-aminoalcoxi pirazóis como ligandos sigma aumentando o efeito analgésico de opióides e opiáceos e atenuando a dependência induzida por eles. Combinações dos referidos ligandos sigma e opióides ou opiáceos foram também divulgados para o tratamento da dor pós-operatória em EP 2 353 591 A1 (Art. 54(3) Documento EPC).

[0022] Como os dados presentes na técnica sugerem que a dor do cancro do osso pode ter tanto uma componente inflamatória e uma neuropática e mesmo que progressos significativos tenham sido feitos recentemente em modelos experimentais que examinam o potencial de novas terapias, claramente tratamentos mais eficazes com maior eficácia *versus* componente inflamatório e neuropático para a dor do cancro do osso são necessários devido a isso o objetivo da gestão da dor não é apenas para aliviar a dor, mas também para manter o bem-estar fisiológico e psicológico do paciente.

Breve descrição da invenção

[0023] A presente invenção refere-se ao uso de um ligando sigma como adjuvante na terapia da dor do cancro do osso, em que o ligando sigma é 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina, ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável. Este benefício da invenção é mais evidente quando o ligando sigma é especificamente um antagonista do recetor sigma-1, preferencialmente sob a forma de um antagonista (neutro), um agonista inverso ou um antagonista parcial.

[0024] É aqui divulgado um ligando sigma para uso na prevenção e/ou tratamento de dor associada ao cancro do osso, em que o referido ligando sigma tem a fórmula geral (I) :



(I)

em que

R₁ é selecionado do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, alquenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heterociclilo não aromático substituído ou não substituído, heterociclilo aromático substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ e halogéneo;

R₂ é selecionado do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, alquenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heterociclilo aromático ou não-aromático substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, -COR₈, -C(O)OR₈, -

$C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ e halogéneo;

R₃ e **R₄** são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, alquenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heterociclilo aromático ou não-aromático, substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ e halogéneo, ou em conjunto formam um sistema de anéis fundidos opcionalmente;

R₅ e **R₆** são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, alquenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heterociclilo aromático ou não-aromático, substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ e halogéneo, ou em conjunto formam, com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um grupo heterociclilo aromático ou não aromático, substituído ou não substituído;

n é selecionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8;

t é 1, 2 ou 3;

R₈ e **R₉** são cada um selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, alquenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heterociclilo aromático ou não-aromático, substituído ou não substituído, alcoxi substituído ou não substituído, ariloxi substituído ou não substituído, e halogéneo;

Ou um seu sal, isómero, pró- medicamentos ou solvato farmaceuticamente aceitável.

[0025] Também divulgado é o uso de ligando sigma como definido acima para o fabrico de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento da dor associada ao cancro do osso.

[0026] Também divulgado é o ligando sigma para uso num método de tratamento de um paciente sofrendo de dor associada a cancro do osso, ou suscetível de sofrer dor como resultado de cancro do osso, que compreende administrar ao paciente com necessidade de tal tratamento ou profilaxia uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ligando sigma como definido acima.

[0027] Um aspeto da presente invenção refere-se a um ligando sigma para uso na prevenção e/ou tratamento da dor associado ao cancro do osso, em que o ligando sigma é 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil} morfolina, ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável.

[0028] Outro aspeto da invenção refere-se a uma combinação de pelo menos um ligando sigma como definido acima e a pelo menos um opióide ou composto opiáceo para administração

simultânea, separada ou sequencial, para uso na prevenção e/ou tratamento de dor associada a um cancro de osso, em que o ligando sigma é 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil} morfolina, ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável.

[0029] Estes aspetos e suas formas de realização preferidas são adicionalmente também definidos nas reivindicações.

Breve descrição das figuras

[0030]

Figura 1: Teste de Von Frey. Determinação do nível ótimo de dose de morfina para a segunda fase (Fase 2).

Figura 2: Teste de Von Frey. Efeito sinérgico da morfina (1,25 mg/kg) e do exemplo 1 (40 mg/kg) na Fase 2.

Figura 3: Teste de Von Frey. Efeito sinérgico da morfina (1,25 mg/kg) e do exemplo 1 (80 mg/kg) na fase 2.

Descrição detalhada da invenção

[0031] No contexto da presente divulgação, os termos seguintes têm o significado detalhado abaixo.

[0032] "Alquilo" refere-se a um radical de cadeia de hidrocarbonetos linear ou ramificado consistindo de 1 a 12 átomos de carbono, contendo nenhuma insaturação, e que está ligado ao resto da molécula por uma ligação simples, e.g., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Os radicais alquilo podem ser opcionalmente

substituídos por um ou mais substituintes tais como arilo, halo, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcóxicarbonilo, amino, nitro, mercapto, tioalquilo, etc. Os radicais alquilo preferidos têm de 1 a 6 átomos de carbono. Se substituído por arilo, corresponde a um radical "arilalquilo", tal como benzilo ou fenetilo. Se substituído por heterociclilo, corresponde a um radical "heterociclilalquilo". "Alquenilo" refere-se a um radical de cadeia de hidrocarbonetos linear ou ramificada consistindo de 2 a 12 átomos de carbono, contendo pelo menos uma insaturação, e ao qual está ligado ao resto da molécula por uma ligação simples. Os radicais de alquenilo podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes tais como arilo, halo, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcóxicarbonilo, amino, nitro, mercapto, tioalquilo, etc. Os radicais alquenilo preferidos têm de 2 a 6 átomos de carbono.

[0033] "Cicloalquilo" refere-se a um radical monocíclico ou bicíclico estável de 3 a 10 membros que está saturado ou parcialmente saturado, e que consiste apenas em átomos de carbono e hidrogénio, tais como ciclo-hexilo ou adamantilo. Salvo indicação especificada em contrário na especificação, o termo "cicloalquilo" pretende incluir radicais cicloalquilo que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes tais como alquilo, halo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi, carboxilo, alcóxicarbonilo, etc.

[0035] "Arilo" refere-se a radicais de anéis aromáticos únicos e múltiplos, incluindo radicais de anéis múltiplos que contêm grupos arilo separados e/ou fundidos. Os grupos arilo típicos contêm de 1 a 3 anéis separados ou fundidos e de 6 a cerca de 18 átomos de carbono no anel, tais como

radicais fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo ou antracilo. O radical arilo pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes tais como hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxicarbonilo, etc.

[0035] "Heterociclilo" refere-se a um radical de anel de 3 a 15 membros estável que consiste em átomos de carbono e de um a cinco heteroátomos selecionados do grupo consistindo de azoto, oxigénio e enxofre, preferencialmente um anel de 4 a 8 membros com um ou mais heteroátomos, mais preferencialmente um anel de 5 ou 6 membros com um ou mais heteroátomos. Pode ser aromático ou não aromático. Para os propósitos desta invenção, o heterociclo pode ser um sistema anelar monocíclico, bicíclico ou tricíclico, que pode incluir sistemas de anéis fundidos; e os átomos de azoto, carbono ou enxofre no radical heterociclilo podem ser opcionalmente oxidados; o átomo de azoto pode ser opcionalmente quaternizado; e o radical heterociclilo pode ser parcialmente ou totalmente saturado ou aromático. Exemplos de tais heterociclos incluem, mas não estão limitados a, azepinas, benzimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetra-hidrofurano, coumarina, morfolina; pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc.

[0036] "Alcoxi" refere-se a um radical da fórmula $-OR_a$ em que R_a é um radical alquilo como definido acima, por exemplo metoxi, etoxi, propoxi, etc.

[0037] "Amino" refere-se a um radical de fórmula $-NH_2$, $-NHR_a$ ou $-NR_aR_b$, opcionalmente quaternizado, por exemplo,

metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, propilamino, etc.

[0038] "Halogéneo", "halo" ou "hal" refere-se a bromo, cloro, iodo ou flúor.

[0039] As referências aqui aos grupos substituídos nos compostos revelados na presente invenção referem-se à parte especificada que pode ser substituída numa ou mais posições disponíveis por um ou mais grupos adequados, por exemplo halogéneo tais como flúor, cloro, bromo e iodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanoílo tal como um grupo alcanoílo C₁₋₆ tal como acilo e semelhantes; carboxamido; grupos alquilo incluindo aqueles grupos possuindo 1 a cerca de 12 átomos de carbono ou de 1 a cerca de 6 átomos de carbono e mais preferencialmente 1-3 átomos de carbono; grupos alquenilo e alquinilo incluindo grupos tendo uma ou mais ligações insaturadas e de 2 a cerca de 12 átomos de carbono ou de 2 a cerca de 6 átomos de carbono; grupos alcoxi tendo uma ou mais ligações de oxigénio e de 1 a cerca de 12 átomos de carbono ou 1 a cerca de 6 átomos de carbono; ariloxi tal como fenoxi; grupos tioalquilo incluindo as partes tendo uma ou mais ligações tioéter e de 1 a cerca de 12 átomos de carbono ou de 1 a cerca de 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo incluindo aquelas partes tendo uma ou mais ligações sulfinilo e de 1 a cerca de 12 átomos de carbono ou de 1 a cerca de 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo, incluindo aquelas partes contendo uma ou mais ligações sulfonilo e de 1 a cerca de 12 átomos de carbono ou de 1 a cerca de 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo tais como grupos tendo um ou mais átomos de N e de 1 a cerca de 12 átomos de carbono ou de 1 a cerca de 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico tendo 6 ou mais carbonos, particularmente fenilo ou naftilo

e aralquilo tal como benzilo. Salvo indicação em contrário, um grupo opcionalmente substituído pode ter um substituinte em cada posição substituível do grupo, e cada substituição é independente da outra.

[0040] O termo "sal" deve ser entendido como qualquer forma de um composto ativo usado de acordo com esta invenção, em que o referido composto está na forma iónica ou é carregado e acoplado a um contra-íão (um catião ou anião) ou está em solução. Esta definição inclui também sais de amónio quaternário e complexos da molécula ativa com outras moléculas e iões, particularmente, complexos formados através de interações iónicas. A definição inclui, em particular, sais fisiologicamente aceitáveis; este termo deve ser entendido como equivalente a "sais farmacologicamente aceitáveis" ou "sais farmacêuticamente aceitáveis".

[0041] O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" no contexto desta invenção significa qualquer sal que é tolerado fisiologicamente (normalmente significando que não é tóxico, particularmente, como resultado do contra-íão) quando usado de forma apropriada para o tratamento, aplicado ou usado, particularmente, em seres humanos e/ou mamíferos. Estes sais fisiologicamente aceitáveis podem ser formados com catiões ou bases e, no contexto desta invenção, são entendidos ser sais formados por pelo menos um composto usado de acordo com a invenção -normalmente um ácido (desprotonado) - tal como um anião, particularmente quando usado em seres humanos e/ou mamíferos. Estes sais fisiologicamente aceitáveis podem também ser formados com aniões ou ácidos e, no contexto desta invenção, são entendidos como sendo sais formados por pelo menos um composto usado de acordo com a invenção - normalmente

protonado, por exemplo em azoto - tal como um catião e pelo menos um anião fisiologicamente tolerado, particularmente quando usado em seres humanos e/ou mamíferos. Esta definição inclui especificamente no contexto desta invenção um sal formado por um ácido fisiologicamente tolerado, i.e. sais de um composto ativo específico com ácidos orgânicos ou inorgânicos fisiologicamente tolerados - particularmente quando usados em seres humanos e/ou mamíferos. Exemplos deste tipo de sais são aqueles formados com: ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico ou ácido cítrico.

[0042] O termo "solvato" de acordo com esta invenção deve ser entendido como significando qualquer forma de composto ativo de acordo com a invenção em que o referido composto está ligado por uma ligação não covalente a outra molécula (normalmente um solvente polar), incluindo especialmente hidratos e alcoolatos, como por exemplo, metanolato. Um solvato preferido é o hidrato.

[0043] O termo "pró-medicação" é usado no seu sentido mais lato e abrange aqueles derivados que são convertidos *in vivo* aos compostos da invenção. Exemplos de pró-medicações incluem, mas não estão limitados a, derivados e metabolitos de compostos de fórmula I que incluem fracções bio-hidrolizáveis tais como amidas bio-hidrolizáveis, ésteres bio-hidrolizáveis, carbamatos bio-hidrolizáveis, carbonatos bio-hidrolizáveis, ureidos bio-hidrolizáveis, e análogos de fosfato bio-hidrolizáveis. Preferencialmente, os pró-medicações de compostos com grupos funcionais carboxilo são os ésteres de alquilo menor do ácido

carboxílico. Os ésteres carboxilato são convenientemente formados por esterificação de qualquer das partes de ácido carboxílico presente na molécula. Os pró-medicamentos podem ser tipicamente preparados usando métodos bem conhecidos, tais como aqueles descritos por Burger "Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley), "Design and applications of Prodrugs "(H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers) e Krogsgaard-Larsen *et al.*" Textbook of Drug Design e Discovery "Taylor & Francis (Abril de 2002).

[0044] Os compostos representados pela fórmula (I) acima descrita podem incluir enantiómeros dependendo da presença de centros quirais ou isómeros dependendo da presença de ligações múltiplas (por exemplo, Z, E). Os isómeros simples, enantiómeros ou diastereoisómeros e suas misturas estão dentro do âmbito da presente invenção.

[0045] Além disso, qualquer composto aqui referido pode existir como tautómeros. Especificamente, o termo tautómero refere-se a um de dois ou mais isómeros estruturais de um composto que existe em equilíbrio e são rapidamente convertidos de uma forma isomérica para outra. Os pares tautoméricos comuns são amina-imina, ácido amida-imídico, ceto-enol, lactama-lactima, etc.

[0046] Salvo indicação em contrário, os compostos da invenção também se destinam a incluir formas isotopicamente marcadas isto é, compostos que diferem apenas na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, compostos tendo as presentes estruturas, com exceção da substituição de pelo menos um átomo de hidrogénio por um deutério ou trítio, ou a substituição de pelo menos um carbono por carbono enriquecido¹³C ou ¹⁴C, ou

a substituição de pelo menos um átomo de azoto por azoto enriquecido¹⁵N estão dentro do âmbito desta invenção.

[0047] Os ligandos sigma, em particular os compostos de fórmula (I) ou os seus sais ou solvatos estão preferencialmente em forma farmacêuticamente aceitável ou substancialmente pura. Por forma farmacêuticamente aceitável entende-se, inter alia, ter um nível de pureza farmacêuticamente aceitável, excluindo os aditivos farmacêuticos normais, tais como diluentes e transportadores, e incluindo nenhum material considerado tóxico a níveis de dosagem normais. Os níveis de pureza para a substância medicamento são preferencialmente acima de 50%, mais preferivelmente acima de 70%, mais preferencialmente acima de 90%. Numa forma de realização preferida está acima de 95% do composto de fórmula (I), ou dos seus sais, solvatos ou pró- medicamentos.

[0048] Como se referiu anteriormente, o termo "sais, solvatos, pró- medicamentos farmacêuticamente aceitáveis" refere-se a qualquer sal, solvato, ou qualquer outro composto que, por administração ao recetor seja capaz de fornecer (direta ou indiretamente) um composto como aqui descrito. No entanto, será apreciado que os sais, solvatos e pró- medicamentos não farmacêuticamente aceitáveis também estão dentro do âmbito da invenção uma vez que podem ser úteis na preparação de sais, solvatos e pró- medicamentos farmacêuticamente aceitáveis. A preparação de sais, solvatos e pró- medicamentos pode ser realizada por métodos conhecidos na técnica.

[0049] Conforme aqui usado, os termos "tratar", "tratando" e "tratamento" incluem a erradicação, remoção, reversão,

alívio, modificação ou controlo da dor associada ao cancro do osso.

[0050] Conforme usado aqui, os termos "ligando sigma" ou "ligando do recetor sigma" referem-se a qualquer composto que se liga ao recetor sigma. Conforme afirmado anteriormente, o ligando sigma é preferencialmente um antagonista do recetor sigma na forma de um antagonista (neutro), um agonista inverso ou um antagonista parcial.

[0051] Um "agonista" é definido como um composto que se liga a um recetor e tem um efeito intrínseco, e assim, aumenta a atividade basal de um recetor quando contacta o recetor. Um "antagonista" é definido como um composto que compete com um agonista ou agonista inverso para ligação a um recetor, bloqueando assim a ação de um agonista ou agonista inverso no recetor. No entanto, um antagonista (também conhecido como um antagonista "neutro") não tem efeito na atividade do recetor constitutivo. Os antagonistas medeiam os seus efeitos por ligação ao sítio ativo ou a locais alostéricos nos recetores, ou podem interagir em locais de ligação únicos não normalmente envolvidos na regulação biológica da atividade do recetor. A atividade do antagonista pode ser reversível ou irreversível dependendo da longevidade do complexo antagonista-recetor, o qual, por seu turno, depende da natureza da ligação do recetor antagonista.

[0052] Um "antagonista parcial" é definido como um composto que se liga ao recetor e gera uma resposta antagonista; contudo, um antagonista parcial não gera a resposta antagonista completa. Os antagonistas parciais são antagonistas fracos, bloqueando assim parcialmente a ação de um agonista ou agonista inverso no recetor.

[0053] Um "agonista inverso" é definido como um composto que produz um efeito oposto ao do agonista ocupando o mesmo recetor e, assim, diminui a atividade basal de um recetor (isto é, a sinalização mediada pelo recetor). Tais compostos são também conhecidos como antagonistas negativos. Um agonista inverso é um ligando para um recetor que provoca o recetor a adotar um estado inativo relativo a um estado basal ocorrendo na ausência de qualquer ligando. Assim, enquanto um antagonista pode inibir a atividade de um agonista, um agonista inverso é um ligando que pode alterar a conformação do recetor na ausência de um agonista.

[0054] "O(s) recetor(es) sigma" tal como usado nesta aplicação é/são bem conhecido(s) e definido(s) usando a seguinte citação: "este local de ligação representa uma proteína típica diferente de opióide, NMDA, dopaminérgico e outros neurotransmissores conhecidos ou famílias de recetores hormonais "(G. Ronsisvalle *et al.*, Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). Dados farmacológicos baseados em estudos de ligação a ligandos, distribuição anatômica e características bioquímicas distinguem pelo menos dois subtipos de recetores σ (R. Quiron *et al.*, Trends Pharmacol., Sci. 13, 85-86 (1992), M.L.Litner, Eur. J. Pharmacol., 259, 65-69 (1994); S.B. Hellewell e W.D. Bowen; Brain Res. 527, 244-253 (1990)) (G. Ronsisvalle *et al.*, Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)). As sequências de proteínas dos recetores sigma (Sigma 1 (σ_1) e Sigma 2 (σ_2)) são conhecidas na técnica (por exemplo Prasad, P.D. *et al.*, J. Neurochem. 70 (2), 443-451 (1998)). Eles mostram uma afinidade muito alta para vários analgésicos (por exemplo pentazocina).

[0055] "A ligação do(s) composto(s) ao recetor sigma" ou "ligando sigma", tal como é usada nesta aplicação, é/são definida(s) como um composto tendo um valor IC_{50} de ≤ 5000 nM, mais preferencialmente ≤ 1000 nM, mais preferencialmente ≤ 500 nM no recetor sigma. Mais preferencialmente, o valor IC_{50} é ≤ 250 nM. Mais preferencialmente, o valor de IC_{50} é ≤ 100 nM. Mais preferencialmente, o valor de IC_{50} é ≤ 50 nM. A metade da concentração inibitória máxima (IC_{50}) é uma medida da eficácia de um composto em inibir a função biológica ou bioquímica. O IC_{50} é a concentração de ligando competitivo que desloca 50% da ligação específica do radioligando. Adicionalmente, a expressão "A ligação do(s) composto(s) ao recetor sigma", tal como usado na presente aplicação é definido como tendo pelo menos $\geq 50\%$ de deslocamento usando radioligando 10 nM específico para o recetor sigma (por exemplo preferencialmente [3H]-(+)-pentazocina) pelo que o recetor sigma pode ser qualquer subtipo de recetor sigma. Preferencialmente, os referidos compostos ligam-se ao subtipo do recetor sigma-1.

[0056] A ligação do(s) composto(s) ao recetor sigma, geralmente também referidos como ligandos sigma, são bem conhecidos na técnica. Muitos deles estão englobados pela definição acima de "A ligação do(s) composto(s) ao recetor sigma". Embora haja muitos usos conhecidos para ligandos sigma, tais como medicamentos antipsicóticos, ansiolíticos, antidepressivos, tratamento de AVC, medicamentos anti-epilépticos e muitas outras indicações, incluindo anti-enxaqueca e dor geral, não há menção na técnica destes compostos como úteis para o tratamento da dor associada a cancro do osso.

[0057] A Tabela 1 lista alguns liganteligandos sigma conhecidos na arte (isto é, tendo um $IC_{50} \leq 5000$ nM). Alguns destes compostos podem ligar-se ao recetor sigma-1 e/ou ao recetor sigma-2. Estes liganteligandos sigma também incluem os seus respetivos sais, bases, e ácidos.

Tabela 1

Hemifumarato de (-)-cianopindolol	Cloridrato de cutamesina
(-)-(1R,2S)-cis-N-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-2-pirrolidinociclo-hexilamina	Ciclobenzaprina HCl
(-)-1-[1-(3-Clorofenil)pirrolidin-2-ilmetil]-4-(2-feniletil)piperazina	Cicloheximida
Sulfato de (-)-esparteína pentahidratado	Cipro-heptadina HCl
(+)-Himbacina	<i>Darrow Red</i> HCl
(±)-1-Ciclohexil-4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il)propil]piperazina	Brometo de Demecario
Cloridrato de (1S,5R)-3-[2-(2-adamantil)etil]-1,8,8-trimetil-3-azabicciclo[3.2.1]octano	Benzoato de Denatonio
Éster 2-(4-benzofuran-2-ilmetil-piperazin-1-il)-etil do ácido (2-Dibutilamino-etil)-carbâmico	Citrato de Deptropina
Éster 1-(3-metoxi-2-nitro-benzil)-piperidin-3-ilmetil do ácido (4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benzil)-carbâmico	Desloratadina
(4aalfa, 8aalfa)-6-(4-fluorofenil)-2-(4-piridilmetil)-6-hidroxideca-hidroisoquinolina; (4a,8a-cis)-6-(4-Fluorofenil)-2-(piridin-4-ilmetil)per-hidroisoquinolin-6-ol	Maleato de dexbronfeniramina
(4aalfa,8abeta)-2-Benzil-6-(4-fluorofenil)-6-hidroxideca-hidroisoquinolina	Maleato de dexclorfeniramina

(6aR,9R)-5-Bromo-7-metil-N-(2-propinil)-4,6,6a,7,8,9-hexa-hidroindolo[4,3fg]quinolina-9-carboxamida	Dexfenfluramina HCl
Cloridrato de (S)-(-)-N-(2-amino-3-fenilpropil)-2-(3,4-diclorofenil)-N-metilacetamida	Diciclomina HCl
(S)-Metanfetamina HCl	Dietilpropiona HCl
Éster 1-(3-benziloxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-3-ilmetilo do ácido [1-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-carbâmico	Dimetisoquina HCl
Éster 2-(<i>terc</i> -butoxicarbonil-naftalen-1-ilmetil-amino)-etilo do ácido [1-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-carbâmico	Maleato de Dimetindeno
[4-(4-Etil-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenil]-[4-(3-fenil-alil)-piperazin-1-il]-metanona	Metilsulfato de Difemanil
(+/-)-Maleato de 1-(1,2-Difeniletil)piperidina	Difenidol HCl
Hidrato de 1-(1,4-etano-1,2,3,4-tetra-hidro-2-naftilmetil)-4-metilpiperazina; Hidrato de 1-(benzobicciclo[2.2.2]octen-2-ilmetil)-4-metilpiperazina	Difenoxilato HCl
Cloridrato de S,S dióxido de 1-(1-adamantil)-2-[4-(2H-nafto[1,8-cd]isotiazol-2-ilmetil)piperidin-1-il]etanona	Difenilpiralina HCl
1-(1-Naftil)piperazina HCl	Dipropildopamina HBr
Dicloridrato de 1-(2-benziloxietil)-4-(3-fenilpropil)piperazina	Doxepina HCl
Oxalato de 1-(2-feniletil)piperidina	Diclonina HCl
1-(3-Clorofenil)Piperazina HCl	Ebastina
1-(3-Clorotien-2-il)-2-[4-(4-fluorobenzil)piperidin-1-il]etanol	Nitrato de Econazol
1-(4-Bromo-benzenossulfonil)-4-(2- <i>terc</i> -butilsulfanil-benzil)-piperazina	Epinastina HCl
1-(4-Cloro-3-hidroxifenil)-2-[4-(4-fluorobenzil)piperidin-1-il]etanol	Etaverina HCl

1-(4-Clorofenil)-3-(hexa-hidroazepin-1-ilmetil)pirrolidin-2-ona	Etopropazina HCl
(-)-D-tartarato de 1-(4-Clorofenil)-3(R)-[4-(2-metoxietil)-1-piperazinilmetil]pirrolidin-2-ona	Eticlopride HCl, S(-)-
Dicloridrato de 1-(4-clorofenil)-3(R)-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilmetil]pirrolidin-2-ona	Etofenamato
1'-(4-Fluorobenzil)-1,3-di-hidroespiro[2-benzofuran-1,4'-piperidina]	Isotiocianato de etonitazenilo
Cloridrato de 1-(4-fluorofenil)-4-[4-(5-fluoro-2-pirimidinil)-1-piperazinil]butan-1-ol	Femoxetina HCl
1-(4-Fluorofenil)-4-[4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il]butan-1-ol; 1-[4-(4-Fluorofenil)-4-hidroxibutil]-4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazina	Fenfluramina HCl
1'-(4-Fenilbutil)espiro[1,3-di-hidroisobenzofuran-1,4'-piperidina]	Nitrato de fenticonazol
Cloridrato de 1-(ciclobutilmetil)-2-[3-fenil-2(E)-propenil]pirrolidina	Fipexide HCl
1-(Ciclohexilmetil)-3'-metoxi-5'-fenil-4',5'-di-hidro-3'H-espiro[piperidina-4,1'-pirano[4,3-c]pirazol]	Flavoxato HCl
Bromidrato de 1-(ciclopropilmetil)-4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]piperidina	Flunarizina diHCl
1,4-Bis[espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-il]butano	Composto B relacionado Fluoxetina
1-[(1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-fenoxietil)ciclobutilmetil]piperidina	Fluperlapina
1-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-3-(pirrolidin-1-il)piperidina	Decanoato de flufenazina DiHCl
1-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-4-(3-fenilpropil)piperazina	Enantato de flufenazina DiHCl
1-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-4-metilpiperazina	Flufenazina HCl

Cloridrato de 1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4,4-dimetil-hexa-hidroazepina	Flufenazina N- <i>Mustard</i> DiHCl
Oxalato de 1-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil]etil]piperidina	Composto C relacionado com Flurazepam
Dicloridrato de 1-[2-benziloxi-1(R)-feniletil]-4-ciclo-hexilpiperazina	Fluspirileno
Cloridrato de 1-[3-(2-oxo-3-fenilimidazolin-1-il)propil]espiro[piperidina-4,1'(3H)-isobenzofurano]; Cloridrato de 1-fenil-3-[3-[espiro[piperidina-4,1'(3H)-isobenzofuran]-1-il]propil]imidazolin-2-ona	GBR 12783 DiHCl
Dicloridrato de 1-[3-(3,4-dimetoxifenil)propil]-4-(4-fenilbutil)per-hidro-1,4-diazepina	GBR 12909 DiHCl
Cloridrato de 1-[3-(4-clorofenoxi)propil]-4-metilpiperidina	GBR 13069 DiHCl
1-[3-(4-Fenil-2H-1,2,3-triazol-2-il)propil]piperidina	GBR-12935 DiHCl
Cloridrato de 1-[4-(6-metoxinaftalen-1-il)butil]-3,3-dimetilpiperidina	GR 89696 Fumarato
Oxalato de 1-[4-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-ilo]etil]piperazin-1-il]etanona	Acetato de Guanabenz
11-[5-(4-Fluorofenil)-5-oxopentil]-5,6,7,8,9,10-hexa-hidro-7,10-iminociclohept[b]índole	Sulfato de Guanadrel
1-Benzil-3beta-[3-(ciclopropilmetoxi)propil]-2alfa,3alfa,4beta-trimetilpiperidina	Halofantrina HCl
1-Benzil-3-metoxi-3',4'-di-hidrospiro(piperidina-4,1'-tieno[3,2-c]pirano)	HEAT HCl
1'-Benzil-3-metoxi-4-fenil-3,4-di-hidro-espiro[furo[3,4-c]pirazol-1,4'-piperidina]	Hexilcaína HCl
1-Benzil-4-(4-	Hicantona

fluorofenoximetil)piperidina	
Maleato de 1-benzil-4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]piperidina	Sulfato de hidroxiclороquina
Cloridrato de 1-benzil-4-[3-fenil-2(E)-propeniloximetil]piperidina	IBZM, S(-)-
Dicloridrato de 1-benzil-4-[4-(4-fluorofenil)-3-ciclo-hexen-1-il]piperazina hemi-hidratado	ICI-199,441 HCl
1'-Benzilespiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina]	Tartarato de ifenprodil
1'-Benzilespiro[indano-1,4'-piperidina]	Indatralina HCl
1'-Butil-3-metoxi-4-fenil-3,4-di-hidroespiro[furo[3,4-c]pirazol-1,4'-piperidina]	Lofetamina HCl
Dicloridrato de 1-ciclohexil-4-(3-fenoxipropil)piperazina	Hemifumarato de Isamoltano
Cloridrato de 1-hidroxil-1'-(2-feniletil)espiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,4'-piperidina]	Isoxsuprina HCl
Oxalato de 1-metil-4-[2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol	Sal Fumarato de Cetotifeno
Oxalato de oxima de 1-fenil-3-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1-propanona	Maleato 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-benzil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-4,6-dimetil-benzóico	L-741,742 HCl
2-(3,4-Diclorofenil)-N-metil-N-[2-(1,2alpha,3alpha,4beta-tetrametilpiperidin-3-beta-il)etil]acetamida	L-745,870 TriHCl
Cloridrato de 2-(ciclohexilmetilaminometil)-8-metoxi-3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano	Levetimida HCl, R(-)
Éster etílico do ácido 2(S)-[(3aS, 6aR)-5-butil-4-oxo-1,2,3,3a,4,6a-hexa-	Levobunolol HCl

hidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propiónico	
Cloridrato de 2-[2-[5-metil-1-(2-naftil)-1H-pirazol-3-iloxi]etilamino]etanol	Lidoflazina
2-[2-[N-(Ciclobutilmetil)-N-metilamino]etil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ona	Lobelina HCl
2-[3-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]propoxi]-9H-carbazol	Iomerizina diHCl
2-[4-(4-Metoxibenzil)piperazin-1-ilmetil]-4H-1-benzopiran-4-ona	Succinato de Loxapina
2-[N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-metilaminometil]-1-etilpirrolidina	Maleato LY-53,857
Éster etílico do Ácido 2-benzil-3,4,8-trimetil-2-azabicciclo [2.2.2]octano-6-carboxílico	Maprotilina HCl
2-Butil-2,3,4,4a,9,9a-hexa-hidro-1H-indeno[2,1-c]piridina	Mazindol
Maleato de 2-cloro-11-(4-metilpiperazino)dibenz[B,F]oxepina	MDL 12,330A HCl
Cloridrato do éster etílico do ácido 3-(1-benzil-2r,3c,4t-trimetilpiperidin-3-il)propiónico	Sal de 1,5-naftalendisulfonatode mebhidrolin
Cloridrato de 3-(3-cloro-4-ciclo-hexilfenil)-1-(hexa-hidroazepin-1-il)-1(Z)-propeno; Cloridrato de 1-[3-(3-cloro-4-ciclo-hexilfenil)-2(Z)-propenil]hexa-hidroazepina	Meclizina HCl
Oxalato de 3-(4-metilfenil)-5-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)isoxazol	Mefloquina HCl
3-(N-Benzil-N-metilamino)-1-(4-nitrofenil)piperidina	Meprilcaína HCl
Iodeto de 3,3'-dietiltiacarbocianina	Besilato de mesoridazina
3-[1-(Benzociclobutan-1-ilmetil)piperidin-4-il]-6-fluoro-1,2-benzisoxazol	Metanossulfonato de metaphit
3-[2-(2-adamantil)etil]-3-azabicciclo[3.2.2]nonano	Metaphit
3-[3-(4-Metilfenil)isoxazol-5-il]-1-propil-1,2,5,6-tetrahidropiridina	Brometo de Metantelina

3a,6-epoxi-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-2,3,3a,6,7,7a-hexa-hidro-1H-isoindol	Metdilazina
3a,6-Epoxi-2-[2-(4-fluorofenil)etil]per-hidroisoindol	Mesilato de Metiotepina
Sal de 1,2-difeniletilamina do ácido 3-mercapto-2-metilpropanóico	Metixeno HCl
Monocloridrato de oxima de 3-fenil-1-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridil)-1-propanona	Violeta de metileno 3Rax HCl
Benzilato de 3-quinuclidinilo	Metipranolol
3-Tropanil-3,5-diclorobenzoato	Mianserina HCl
3-Tropanil-indol-3-carboxilato HCl	Miconazol
Éster 2-(5-bromo-2-etoxi-fenilamino)-ciclo-hexilmetílico do ácido 4-(1H-indol-4-il)-piperazina-1-carboxílico	ML-9 HCl
Éster 2-tiofen-2-il-etílico do Ácido 4-(2-terc-butilsulfanil-benzil)-piperazina-1-carboxílico	Hidrogénio-L-Tartarato de Morantel
Éster 1-(2-fluoro-benzil)-piperidin-2-ilmetílico do Ácido 4-(3',5-dimetoxi-fenil)-piperazina-1-carboxílico	MR 16728 HCl
Éster 1-(2-fluoro-5-metoxi-benzil)-piperidin-3-ilmetílico do ácido 4-(3-nitro-5-sulfamoil-tiofen-2-il)-piperazina-1-carboxílico	MT-210
4-(4-Benzilpiperazin-1-ilmetil)-7-metoxi-2H-1-benzopiran-2-ona	Cloridrato de N-(2-adamantil)-N-[2-(2-adamantil)etil]-N-metilamina
Dicloridrato de 4-(4-bromofenil)-5-[2-(di-hexilamino)etil]tiazol-2-amina	Fumarato de Éster isobutílico do ácido N-[1-(2-indanil)piperidin-4-il]-N-metilcarbâmico
Oxalato de 4-(4-Fluorobenzil)-1-(4-fenilbutil)piperidina	N-[1-[4-Metoxi-3-(2-feniletoxi)benzil]-4-metilpentil]-N-propilamina
4-(4-Metilfenil)-1-(3-morfolinopropil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina	N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-etil-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]amina
Éster de pent-2-inilo de Ácido 4-(5-trifluorometil-piridin-2-	Dibromidrato de N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-

il)-piperazina-1-carboxílico	metil-N-(2-pirrolidinoetil)amina
4-(Dimetilamino)-1-fenilciclohexanol	N-[4-[4-(Dietilamino)piperidin-1-il]fenil]metanossulfonamida
4,7-Epoxi-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-2,3,3a,4,7,7a-hexa-hidro-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-clorobenzil)-4-(benzilpiperidin-4-il)-2-hidroxi-4-oxobut-2-enóico	Sal de Oxalato de Nafronil
4-[1-(4-Fluorofenil)-1-hidroximetil]-1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]piperidina	Naftifina
Cloridrato de 4-[2-(dipropilamino)etil]-2-(2-feniletoxi)anisol	Naftopidil diHCl
Cloridrato de 4-[2-(dipropilamino)etil]-5,8-dimetilcarbazol	Mesilato de naltribeno
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-Benzil-N-metilamino)piperidin-1-il]benzonitrilo	N-Etil-N-[2-(1-piperidinil)etil]-N-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil]amina
Dicloridrato de 4-[N-[2-[N'-(4-fluorobenzil)-N'-metilamino]etil]-N-metilamino]-1-(4-fluorofenil)-1-butanona	Nicergolina
Cloridrato de 4-benzil-1-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutil]piperidina	Niguldipina HCl, (+/-) -
4-Bromo-N-[1-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-2-trifluorometoxibenzenossulfonamida	Nisoxetina HCl
4'-Cloro-3-Alfa-(Difenilmetoxi)Tropano HCl	NP-07

Éster 2-{4-[3-(2-trifluorometil-fenotiazin-10-il)-Propil]-piperazin-1-il}etil do ácido 4-furan-2-ilmetil-piperazina-1-carboxílico	Nilidrina HCl
Cloridrato de 4-metoxi-1-[2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil]-6H-dibenzo[b,d]pirano	Maleato de octoclotepina, (±)-
4-Metoxi-N-[1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-benzenossulfonamida	Oxamniquina
4-Fenil-1-(3-fenilpropil)-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidina	Composto A relacionado com oxamniquina
Dicloridrato de 5-(2-pirrolidinoetil)-4-(2,4,6-trimetoxifenil)tiazol-2-amina	Composto B relacionado com oxamniquina
5-(N-Etil-N-Isopropil)-Amilorida	Oxatomida
6-[1-Hidroxi-2-[4-(2-feniletil)piperidin-1-il]etil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-2-ona	Nitrato de Oxiconazol
6-[2-(4-Benzilpiperidin-1-il)etil]-3-metilbenzotiazol-2(3H)-ona	Cloridrato de panamesina
6-[2-[4-(2-Feniletil)piperidin-1-il]etil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-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]hexa-hidro-1,4-tiazepina	Paxilina
Cloridrato de 7-[3-[4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-il]propoxi]-4H-1-benzopiran-4-ona	p-Clorobenzidrillpiperazina
9-[4-({[4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida	Sulfato de penbutolol
9-hidroxi-2,3,6,7,7a,8,12b,12c-octa-hidro-1H,5H-nafto[1,2,3-ij]quinolizina	Isetionato de pentamidina

Maleato de acetofenazina	Metanossulfonato de pergolida
Acrinol	Perospirona
Ajmalina	Metanossulfonato de fenamilo
Alaproclato HCl	Fenosafranina HCl
Aloe-emodina	Piboserod
Sal D-Tartrato de Alprenolol Hidrato	Pimozida
Alprenolol HCl	Cloreto de Pinacianol
IAM-193	Pindobind, (±) -
Aminobenzotropina	Piperacetazina
Amiodarona HCl	Piperidolato HCl
Amodiaquina HCl	Pirenperona
Amorolfina HCl	PPHT HCl, (±) -
Amoxapina	Sal de lactato de prenilamina
AN2/AVex-73; AE-37; ANAVEX 2-73; N-(2,2-Difeniltetra-hidrofuran-3-ilmetil)-N,N-dimetilamina	Sal de metanossulfonato de pridinol
Anavex 1-41; AE-14; Cloridrato de N-(5,5-difeniltetra-hidrofuran-3-ilmetil)-N,N-dimetilamina	Prociclidina HCl
Anavex 19-144; AE-37met; AN19/AVex-144	Sal de Hemisulfato de Proflavina
Anavex 7-1037	Propafenona HCl
Metilbrometo de anisotropina	Proparacaína HCl
Anpirtoline	Propiomazina
ARC 239 DiHCl	Protoquilol
Auramina O HCl	Protriptilina HCl
Azaperona	Maleato de pirilamina
Maleato de Azatadina	Pirimetamina
Azelastina HCl	Éster 2-benzil éster 1-[1-(4-aliloxi-benzil)-piperidin-2-ilmetil] do ácido pirrolidina-1,2-dicarboxílico
Sulfato de bametano	Pamoato de pivínio
BD 1008 DiHBr	Fumarato de quetiapina
BD-1063	Quinacrina HCl
Benextramine TetraHCl	Quinaldina vermelho
Benfluorex HCl	Dimaleato de Quipazina
Benidipina HCl	Quipazina, 6-Nitro-,

	Maleato
Benoxatian HCl	Raloxifeno
Fosfato de benproperina	Rimantadina HCl
Brometo de benzododecínio	Cloridrato de rimcazol
Benzfetamina HCl	Risperidona
Mesilato de benztropina	Ritanserina
Hidroxinaftoato de befénio	Ritodrina HCl
Bepridil HCl	RS 23597-190 HCl
Cloreto de berberina	RS 67333 HCl
Betaxolol HCl	RS 67506 HCl
Bifemelano	Safranina O HCl
BMY 7378 DiHCl	Salmeterol
Malonato de Bopindolol	SB203186
BP 554 Maleato	SCH-23390 HCl, R (+)-
Bromhexina HCl	Nitrato de sertaconazol
Bromodifenhidramina HCl	Sertindol
Bromperidol	Sertralina
Maleato de bromfeniramina	Sibutramina HCl
BTCP HCl	Cloridrato de Siramesina
Buclizina HCl	SKF-525A HCl
Buflomedil HCl	SKF-96365 HCl
Bupropiona HCl	SNC 121
Buspirona HCl	Espiperona HCl
Sulfato de butacaína	T-226296
Butaclamol HCl, (±)-	Maleato de tegaserod
Butenafina HCl	Terbinafina HCl
Nitrato de butoconazol	Terconazol
BW 723C86 HCl	Terfenadina
Citrato de carbetapentano	Composto A relacionado com terfenadina
Maleato de carbinoxamina	Mesilato de tetrindol
Carpipramina DiHCl DiH2O	Malato de trietilperazina
Carvedilol	Maleato de tioperamida
Cefapirina Benzatina	Tiopropirazina
Maleato CGS-12066A	Tioridazina
Cloroprocaína HCl	Tiotixeno
Maleato de clorofeniramina	Tiotixeno, (E)-
Clorfenoxamina HCl	Brometo de tonzonio
Clorprotixeno	Composto A relacionado com

	tioconazol
Cinanserina HCl	TMB-8 HCl
Cinarizina	L-Tartarato de tolterodina
Cirazolina HCl	Citrato de toremifeno
Cis-(±)-N-Metil-N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-2-(1-pirrolidinil)ciclohexamina DiHBr	Tramazolina HCl
Cis(Z)-Flupentixol DiHCl	Trans-U-50488 metanossulfonato, (±)-
Cis-2-(ciclopropilmetil)-7-(4-fluorobenzoil)perhidropirido[1,2-a]pirazina	Cloreto de tridihexetilo
Cis-2-[4-(trifluorometil)benzil]-3 ^a ,4,7,7 ^a -tetra-hidroisoindolina	Trifluoperazina HCl
Hidrato de cisaprida	Trifluperidol HCl
Citaloprama HBr	Trihexifenidil HCl
Fumarato de clemastina	Hemi-L-Tartarato de trimeprazina
Clemizol HCl	Maleato de trimipramina
Clenbuterol HCl	Tripelenamina HCl
Brometo de clidínio	Triprolidina HCl
Clobenpropit 2HBr	Triprolidina HCl Z isómero
Clofazimina	Tropanil 3,5-Dimetilbenzoato
Tosilato de clofilio	Maleato de 2-(4-Clorofenoxi)butanoato de Tropina,
Citrato de clomifeno	U-50488 HCl, (-)-
Composto A relacionado clomifeno	U-62066
Clomipramina	UH 232 maleato, (+)-
Cloperastina HCl	Vesamicol HCl
Clorgilina HCl	Vinpocetina
Clozapina	W-7 HCl
Conessina	WB-4101 HCl

[0058] Preferencialmente, a tabela acima também inclui haloperidol reduzido. O haloperidol reduzido é um metabolito ativo de haloperidol que é produzido em seres humanos, apresenta uma elevada afinidade (na gama nanomolar baixa) para os recetores sigma-1, e produz um bloqueio irreversível de recetores sigma-1 tanto em animais experimentais como em células humanas.

[0059] Exemplos de métodos bem conhecidos de produção de um pró-medicação de um dado composto de atuação são conhecidos pelos especialistas na técnica (por exemplo, em Krogsgaard-Larsen *et al.*, *Textbook of Drug design e Discovery*, Taylor & Francis (Abril de 2002)).

[0060] Numa forma de realização não reivindicada, o ligando sigma no contexto da presente divulgação tem a fórmula geral (I) tal como ilustrado acima.

[0061] Num aspeto não reivindicado, R_1 nos compostos de fórmula (I) é selecionado de entre H, $-COR_8$, e alquilo substituído ou não substituído. Mais preferencialmente, R_1 é selecionado de H, metilo e acetilo. Uma forma de realização mais preferida é quando R_1 é H.

[0062] Noutro aspeto não reivindicado, R_2 nos compostos de fórmula (I) representa H ou alquilo, mais preferencialmente metilo.

[0063] Ainda noutra forma de realização não reivindicada da divulgação, R_3 e R_4 nos compostos de fórmula (I) estão situados nas posições *meta* e *para* do grupo fenilo e, preferencialmente, são selecionados independentemente de halogéneo e alquilo substituído ou não substituído.

[0064] Numa forma de realização não reivindicada da divulgação, nos compostos de fórmula (I) ambos R₃ como R₄, em conjunto com o grupo fenilo forma um sistema de anel fundido opcionalmente substituído (por exemplo, um grupo arilo substituído ou não substituído ou um grupo heterocíclico aromático ou não aromático, substituído ou não substituído pode ser fundido), mais preferencialmente, um sistema de anel naftilo.

[0065] Também nos compostos de fórmula (I), existem formas de realização não reivindicadas em que n é selecionado de 2, 3, 4, mais preferencialmente n é 2.

[0066] Finalmente, noutra forma de realização não reivindicada é preferido nos compostos de fórmula (I) que R₅ e R₆ são, cada um independentemente, alquilo C₁₋₆, ou em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um grupo heterociclilo substituído ou não-substituído, em particular um grupo escolhido entre o grupo morfolinilo, piperidinilo e pirrolidinilo. Mais preferencialmente, R₅ e R₆ em conjunto formam um grupo morfolino-4-ilo.

[0067] Em variantes não reivindicadas preferidas da divulgação, o ligando sigma de fórmula (I) é selecionado a partir de:

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

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

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

- [4] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [5] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [6] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol
- [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5 -b]piridina
- [8] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-4-metilpiperazina
- [9] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina carboxilato de etilo
- [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona
- [11] 4-{2-[1-(4-Metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- [12] 1-(4-Metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- [13] 1-(4-Metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [14] 1-[2-(1-(4-Metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidina
- [15] 1-{2-[1-(4-Metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol
- [16] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina

- [17] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- [18] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [19] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [20] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol
- [21] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina
- [22] 4-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina
- [23] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol
- [24] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina
- [25] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metilpiperazina
- [26] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1H-imidazol
- [27] 4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-*N,N*-dietilbutan-1-amina
- [28] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-fenilpiperidina
- [29] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-6,7-di-hidro-1H-indol-4(5H)-ona

- [30] 2-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina
- [31] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- [32] 2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]-*N,N*-dietiletanamina
- [33] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- [34] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [35] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [36] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina
- [37] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- [38] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-*N,N*-dietiletanamina
- [39] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- [40] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [41] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [42] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina

- [43] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}pirrolidin-3-amina
- [44] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- [46] 2-[1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
- [47] 1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- [48] 1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [49] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [50] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina
- [51] (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-2,6-dimetilmorfolina
- [52] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina
- [53] 1-(3,4-Diclorofenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol
- [55] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina
- [56] N-benzil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-metilbutan-1-amina
- [57] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-(2-metoxietil)-N-metilbutan-1-amina

[58] 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}tiomorfolina

[59] 1-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1H-pirazol-4-il]etanona

[60] 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona

[61] 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona

[62] 1-{1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(dietilamino)etoxi]-5-metil-1H-pirazol-4-il}etanona

[63] 4-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina

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

[65] 1-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina

[66] 5-Metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol

Ou os seus sais, isómeros, pró-medicamentos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

[0068] Na invenção, o ligando sigma de fórmula (I) é 4-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina, ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável. Este composto particular é designado nos exemplos da presente invenção como composto n° 63.

[0069] Numa forma de realização mais preferida, o ligando sigma de fórmula (I) é o cloridrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina. Este composto particular é designado nos exemplos da presente invenção como o exemplo n ° 1.

[0070] Os compostos de fórmula (I) e os seus sais ou solvatos podem ser preparados como divulgado na aplicação anterior WO2006/021462.

[0071] Conforme indicado anteriormente, esta invenção refere-se também ao uso do ligando sigma como definido acima para o fabrico de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento da dor associada ao cancro do osso (isto é, dor de cancro do osso). Preferencialmente, a dor é seleccionada a partir de dor aguda e/ou crónica desenvolvida como consequência de cancro do osso, de preferência dor neuropática, neuralgia, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatia, neurite ou neuropatia resultante de procedimento cirúrgico.

[0072] Verificou-se também que existe um efeito sinérgico significativo quando o ligando sigma definido nas reivindicações e um composto opióide ou opiáceo são combinados: uma dose sub-limiar de morfina foi dada com o tratamento do exemplo 1 e resultou num aumento da analgesia 30 minutos após a administração e o efeito durou pelo menos 24 horas (o controlo positivo, 5mg/kg de morfina, não apresentou qualquer efeito 24 horas após a administração). Assim, a invenção é também dirigida a uma combinação de pelo menos um ligando sigma como definido nas reivindicações e pelo menos um composto opióide ou opiáceo para administração simultânea, separada ou sequencial, para uso na prevenção e/ou tratamento da dor associada ao cancro

do osso. Os compostos que se ligam ao recetor opióide dentro do âmbito da presente invenção incluem opiáceos naturais, tais como morfina, codeína e tebaína; opiatos semi-sintéticos, derivados dos opióides naturais, tais como hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, oximorfona, desomorfina, diacetilmorfina, nicomorfina, dipropanoilmorfina, benzilmorfina e etilmorfina; opióides totalmente sintéticos, tais como fentanilo, petidina, metadona, tramadol e propoxifeno; e peptídeos opióides endógenos, produzidos naturalmente no corpo, tais como endorfinas, encefalinas, dinorfinas, e endomorfina e seus análogos. Preferencialmente, a combinação de acordo com esta invenção compreende morfina ou seus análogos.

[0073] A combinação da invenção pode ser formulada para a sua administração simultânea, separada ou sequencial, com pelo menos um transportador, aditivo, adjuvante ou veículo farmacologicamente aceitável. Isto tem a implicação de que a combinação de dois compostos ativos podem ser administrados:

- a) Como uma combinação que está sendo parte da mesma formulação de medicamento, os dois compostos ativos sendo então administrados sempre simultaneamente.
- b) Como uma combinação de duas unidades, cada uma com uma das substâncias ativas dando origem à possibilidade de administração simultânea, sequencial ou separada. Numa forma de realização particular, o ligando sigma é administrado independentemente de opióide ou opiáceo (isto é, em duas unidades) mas ao mesmo tempo. Noutra forma de realização particular, o ligando sigma é administrado primeiro, e depois o opióide ou opiáceo é administrado separadamente ou sequencialmente. Em mais

uma outra forma de realização particular, o opióide ou opiáceo é administrado primeiro, e depois o ligando sigma é administrado, separadamente ou sequencialmente, como definido.

[0074] Os materiais auxiliares ou aditivos de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção (isto é, uma composição compreendendo pelo menos o ligando sigma ou uma composição compreendendo pelo menos o ligando sigma e pelo menos um composto opióide ou opiáceo, em que o ligando sigma é 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi] etil}morfolina, ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável) podem ser selecionados entre transportadores, excipientes, materiais de suporte, lubrificantes, enchimentos, solventes, diluentes, corantes, condicionadores de sabor tais como açúcares, antioxidantes, fitas, adesivos, desintegrantes, anti-aderentes, agentes deslizantes e/ou aglutinantes. No caso de supositórios, isto pode implicar ceras ou ésteres de ácidos gordos ou conservantes, emulsionantes e/ou transportadores para aplicação parentérica. A seleção destes materiais auxiliares e/ou aditivos e as quantidades a usar dependerão da forma de aplicação da composição farmacêutica.

[0075] A composição farmacêutica de acordo com a invenção pode ser adaptada a qualquer forma de administração, sendo oral ou parentérica, por exemplo pulmonar, nasal, rectal e/ou intravenosa. Portanto, a formulação de acordo com a invenção pode ser adaptada para aplicação tópica ou sistêmica, particularmente para aplicações dérmicas, transdérmicas, subcutânea, intramuscular, intra-articular, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, intravesical, intra-óssea, intracavernosa, pulmonar, bucal, sublingual, ocular, intravítrea, intranasal, percutânea, retal,

vaginal, oral, epidural, intratecal, intraventricular, intracerebral, intracerebroventricular, intracisternal, intraspinal, perispinal, intracraniana, entrega através de agulhas ou cateteres com ou sem dispositivos de bombagem, ou outras vias de aplicação.

[0076] As preparações adequadas para aplicações orais são comprimidos, pílulas, cápsulas, cápsulas de gel, gomas de mascar, cápsulas, grânulos, gotas ou xaropes.

[0077] As preparações adequadas para aplicações parentéricas são soluções, suspensões, preparações secas reconstituíveis, aerossóis ou sprays.

[0078] A composição da invenção pode ser formulada como depósitos na forma dissolvida ou em emplastros, para aplicação percutânea.

[0079] As aplicações da pele incluem unguentos, géis, cremes, loções, suspensões ou emulsões.

[0080] Forma adequada de aplicação rectal é por meio de supositórios.

[0081] Além disso, a composição pode ser apresentada numa forma adequada para administração diária, semanal ou mensal.

[0082] A invenção também divulga o uso de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina, ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável num método de tratamento de um paciente, nomeadamente um ser humano, sofrendo de dor associada ao cancro do osso, ou suscetível de sofrer dor como resultado de cancro do osso, que compreende administrar ao paciente que necessite de tal

tratamento ou profilaxia uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ligando sigma como definido acima.

[0083] Numa forma de realização da invenção é preferido que o ligando sigma seja usado em quantidades terapeuticamente eficazes. O médico determinará a dosagem dos agentes terapêuticos presentes que será mais adequada e variará com a forma de administração e com o composto particular escolhido e, além disso, variará com o paciente em tratamento, a idade do paciente, o tipo de condição a ser tratada. Ele geralmente desejará iniciar o tratamento com pequenas dosagens substancialmente menores do que a dose ótima do composto e aumentar a dosagem por pequenos incrementos até que o efeito ótimo nas circunstâncias seja atingido. Quando a composição é administrada oralmente, maiores quantidades do agente ativo serão necessárias para produzir o mesmo efeito que uma quantidade menor dada parentericamente. Os compostos são úteis do mesmo modo que os agentes terapêuticos comparáveis e o nível de dosagem é da mesma ordem de magnitude como é geralmente empregue com estes outros agentes terapêuticos.

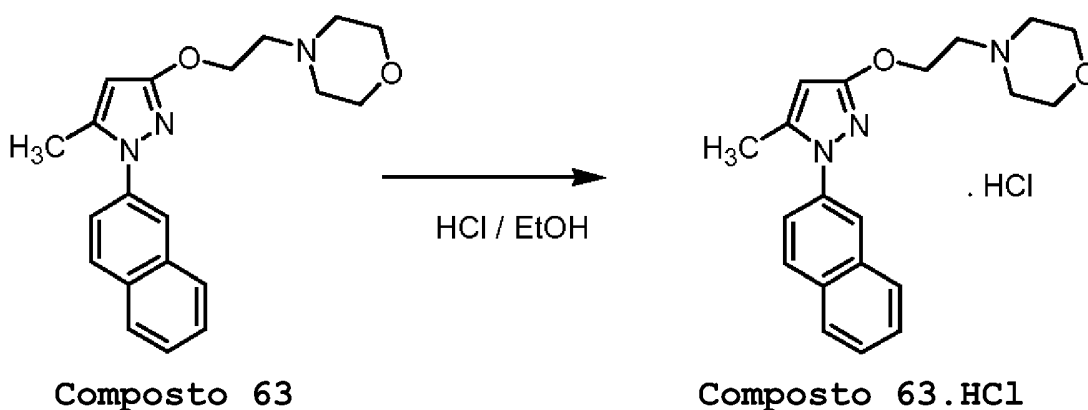
[0084] Por exemplo, o regime de dosagem que deve ser administrado ao paciente dependerá do peso do doente, do tipo de aplicação, da condição e gravidade da doença. Um regime de dosagem preferido compreende uma administração de um composto de acordo com a presente invenção numa gama de 0,01 a 300 mg/kg, mais preferencialmente 0,01 a 100 mg/kg, e mais preferencialmente 0,01 a 50 mg/kg.

[0085] Os exemplos seguintes são meramente ilustrativos de certas formas de realização da invenção e não podem ser considerados como restringindo-a de qualquer forma.

Exemplos

Exemplo 1. Síntese de 4-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina (composto 63) e o seu sal cloridrato

[0086]



[0087] O composto 63 pode ser preparado como divulgado no pedido anterior WO2006/021462. O seu cloridrato pode ser obtidos de acordo com o seguinte procedimento:

O composto 63 (6,39 g) foi dissolvido em etanol saturado com HCl, a mistura foi agitada durante alguns minutos e evaporada à secura. O resíduo foi cristalizado de isopropanol. As águas-mães da primeira cristalização proporcionaram uma segunda cristalização por concentração. Ambas as cristalizações tomadas em conjunto produziram 5,24 g (63%) do correspondente sal cloridrato (p.f. = 197-199°C).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 10,85 (slargo, 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 (m, s, 3H).

Pureza por HPLC: 99,8%.

Dados farmacológicos

[0088] Neste ensaio, o uso do exemplo 1 para o tratamento de dor óssea induzida por tumor foi avaliada usando um modelo de rato singênico de dor óssea induzida por cancro. A linha celular de carcinoma de glândula mamária de rato MRMT-1 foi injetada no espaço da medula da tíbia proximal e os animais foram tratados no dia 18 com veículo, um composto de referência (morfina), ou exemplo 1.

[0089] A eficácia do exemplo 1 foi determinada usando o teste de von Frey para a medição da alodinia táctil na linha de base, antes e após 18 dias de dosagem para a Fase 1 e linha de base, antes e após 18 dias e após 19 dias (24 horas) da dosagem para Fase 2.

[0090] Este estudo foi conduzido em duas partes; a primeira fase determinou o nível de dose ideal para a segunda fase. A segunda fase foi a de explorar o potencial efeito sinérgico do tratamento com morfina e exemplo 1.

[0091] Na primeira fase do estudo, várias doses de morfina (Figura 1) foram dadas ao dia 18 e apenas a dose de 2,5 e 5 mg/kg foram capazes de mitigar alodinia com significância estatística. Com base nestes resultados, a dose sub-limiar de 1,25 mg/kg foi escolhida para a fase 2 do estudo para analisar a potencial sinergia com o tratamento do exemplo

1. Morfina a 5 mg/kg foi escolhida como controlo positivo no estudo de fase 2.

[0092] Na segunda fase do estudo, o exemplo 1 sozinho foi capaz de demonstrar mitigação estatisticamente significativa de alodinia 30 minutos após a administração a 80 mg/kg (semelhante a 5 mg/kg de morfina) mas não a 40 mg/kg. Dose sub-limiar de morfina (1,25 mg/kg) foi dada com o tratamento do exemplo 1 (80 e 40 mg/kg) e resultou num aumento de analgesia de 30 minutos após a administração e o efeito durou pelo menos 24 horas. Em contraste, 5 mg/kg de morfina mostraram nenhum efeito significativo 24 horas após a administração.

[0093] Em resumo, o exemplo 1 em combinação com morfina produz um efeito analgésico sinérgico que dura pelo menos 24 horas num modelo de dor de cancro do osso.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1. Um ligando sigma para uso na prevenção e/ou tratamento de dor de cancro do osso, em que o ligando sigma é 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil} morfolina, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável.
2. Ligando sigma para uso de acordo com a reivindicação 1, em que a dor é selecionada de dor aguda e/ou crónica desenvolvida como consequência de cancro do osso, de preferência dor neuropática, neuralgia, alodinia, causalgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatia, neurite ou neuropatia resultante de procedimento cirúrgico.
3. Ligando sigma para uso de acordo com as reivindicações 1 ou 2, em que o ligando sigma é cloridrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil} morfolina.
4. Uma combinação de pelo menos um ligando sigma como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 e pelo menos um opióide ou composto opiáceo para administração simultânea, separada ou sequencial, para uso na prevenção e/ou tratamento de dor associada a cancro do osso.
5. Uma combinação para uso de acordo com a reivindicação 4, em que o opióide é morfina.

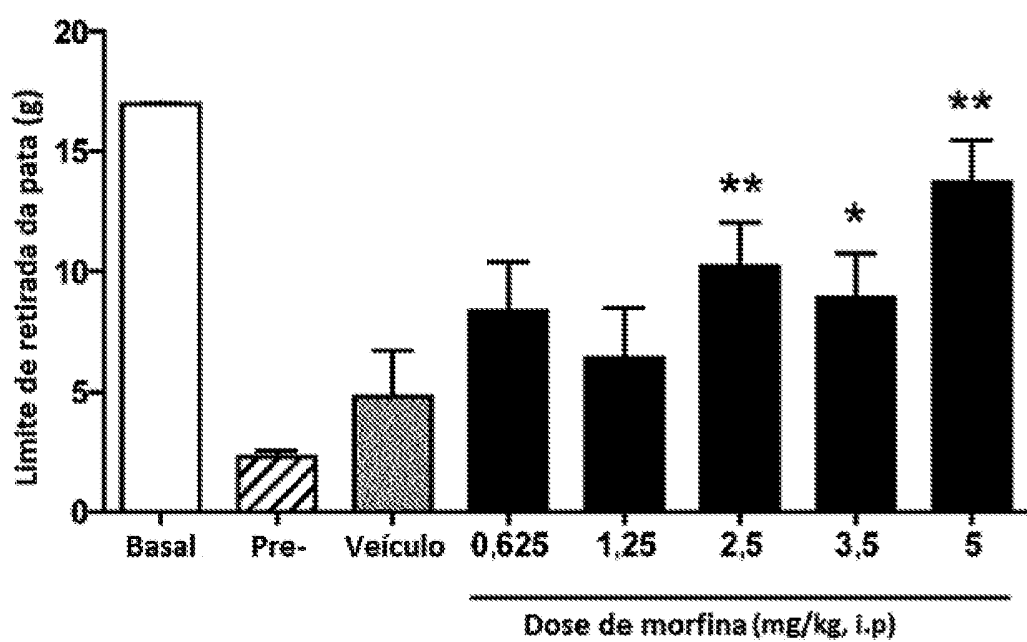


Fig. 1

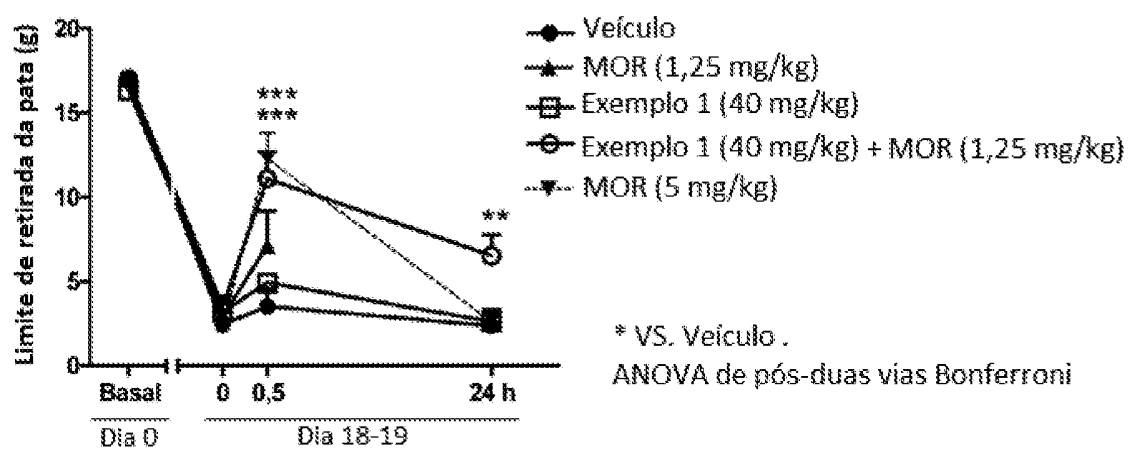
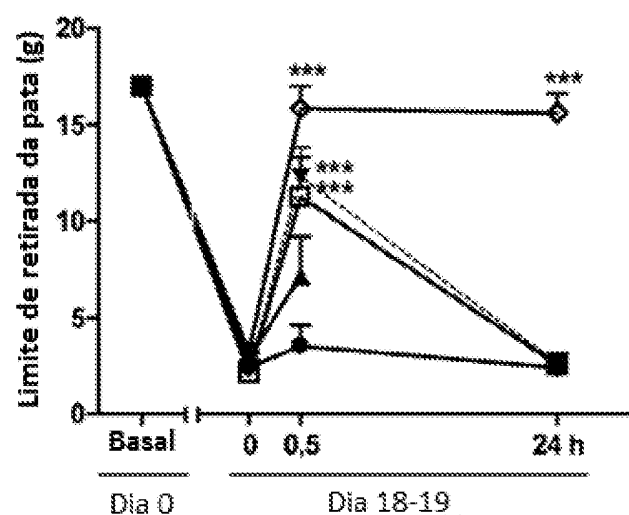


Fig.2



- Veículo
- ▲ MOR (1,25 mg/kg)
- Exemplo 1 (80 mg/kg)
- ◆ Exemplo 1 (80 mg/kg) + MOR (1,25 mg/kg)
- ▼ MOR (5 mg/kg)

* VS. Veículo .

ANOVA de pós-duas vias Bonferroni

Fig. 3