

(11) Número de Publicação: **PT 2571501 E**

(51) Classificação Internacional:

A61P 35/00 (2016.01) **A61K 31/4523**
(2016.01)

A61K 31/4725 (2016.01) **A61K 31/496**
(2016.01)

A61K 31/5377 (2016.01) **A61K 45/06**
(2016.01)

A61K 31/337 (2016.01) **A61K 31/475** (2016.01)

A61K 33/24 (2016.01) **C07D 231/22** (2016.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2011.05.20**

(30) Prioridade(s): **2010.05.21 EP 10382136**

(43) Data de publicação do pedido: **2013.03.27**

(45) Data e BPI da concessão: **2016.03.02**
108/2016

(73) Titular(es):

LABORATORIOS DEL. DR. ESTEVE, S.A.

AVDA. MARE DE DÉU DE MONTSERRAT 221
08041 BARCELONA

ES

(72) Inventor(es):

JOSÉ MIGUEL VELA HERNÁNDEZ
DANIEL ZAMANILLO- CASTANEDO
XAVIER CODONY-SOLER

ES

ES

ES

(74) Mandatário:

ÁLVARO ALBANO DUARTE CATANA
AVENIDA MARQUÊS DE TOMAR, Nº 44, 6º 1069-229 LISBOA
PT

(54) Epígrafe: **LIGANTES DE SIGMA PARA A PREVENÇÃO E/OU TRATAMENTO DE ÉMESE INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA OU RADIOTERAPIA**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE À UTILIZAÇÃO DE UM LIGANTE DE SIGMA, PREFERENCIALMENTE UM LIGANTE DE SIGMA DE FÓRMULA (I), PARA PREVENIR OU TRATAR ÉMESE INDUZIDA POR UM AGENTE QUIMIOTERAPÊUTICO OU RADIOATIVIDADE, ESPECIALMENTE ÉMESE INDUZIDA POR TAXINAS, ALCALOIDES DA VINCA OU FÁRMACOS QUIMIOTERAPÊUTICOS DE PLATINA.

DESCRIÇÃO

"LIGANTES DE SIGMA PARA A PREVENÇÃO E/OU TRATAMENTO DE
ÉMESE INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA OU RADIOTERAPIA"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se à utilização de ligantes recetores de sigma na prevenção e/ou tratamento de émise que resulta da quimioterapia ou radioterapia. A presente invenção também se refere a uma combinação de um ligante recetor de sigma e um agente quimioterapêutico, para utilização da mesma na prevenção e/ou tratamento de cancro ao mesmo tempo que previne ou reduz o desenvolvimento de émise como uma consequência de quimioterapia ou radioterapia.

ANTECEDENTES

Cancro e as terapias associadas ao mesmo são algumas das maiores preocupações de saúde no mundo. As duas principais formas de tratamento para cancro são quimioterapia e radioterapia.

A quimioterapia, em combinação com ou como uma alternativa à cirurgia, é o método de escolha na maioria dos casos para controlar ou ajudar pacientes atingidos por carcinomas. A quimioterapia é definida como a utilização de substâncias químicas para tratar a doença e, no sentido desta invenção, refere-se em primeiro lugar à utilização de fármacos citotóxicos ou citostáticos, chamados fármacos quimioterapêuticos, para tratar cancro. Em geral, o mesmo é um tratamento sistémico. A quimioterapia em tratamento de

cancro consiste numa combinação personalizada de fármacos de quimioterapia potentes, projetados para retardar o rápido crescimento de tumor cancerígeno, encolher tumores, matar células cancerígenas e impedir o alastramento do cancro. Os fármacos quimioterapêuticos impedem que as células se repliquem da habitual maneira fora de controlo na qual as células de cancro se dividem.

A radioterapia (ou terapia de radiação), por outro lado, envolve a utilização orientada de radiação ionizante no tratamento de cancro. A radioterapia é também comumente utilizada em combinação com outros métodos tais como quimioterapia.

A terapia anticancro, tal como a utilização de radiação ou a administração de agentes quimioterapêuticos, é associada a Eventos Adversos incluindo toxicidades associadas a radio e quimioterapia. Tais toxicidades e/ou efeitos secundários podem compensar ou limitar materialmente os potenciais benefícios para o paciente submetido a tratamento, por exemplo, que resulta em atrasos de tratamento, interrupções de tratamento, modificações de dose, modificações de horário de dose ou mesmo cessação total do tratamento. Assim, para além dos efeitos farmacológicos adversos dos mesmos, o desenvolvimento das ditas toxicidades pode limitar ou encurtar a eficácia do tratamento primário do cancro do paciente ou excluir tudo em conjunto. A cessação, interrupção ou atrasos no tratamento do paciente, ou a redução da dosagem da terapia quimioterapêutica ou das frações de radioterapia, por exemplo, pode ser prejudicial para as hipóteses de um indivíduo de sobrevivência a longo termo ou controlo do cancro, dado que tais alterações no tratamento podem permitir a progressão de cancro no indivíduo.

Êmese é um efeito secundário frequente e bem conhecido de agentes quimioterapêuticos de cancro, tais como cisplatina, bem como de radioterapia. O mesmo provoca problemas sérios, e em alguns pacientes êmese é tão grave que a terapia deve ser descontinuada. Os agentes antieméticos são, por isso, frequentemente administrados com o intuito de atenuar este efeito secundário do agente quimioterapêutico de cancro ou radiação. Diferentes ligantes de sigma foram relatados na prevenção ou tratamento de êmese induzida por quimioterapia ou radioterapia, tais como haloperidol e droperidol (K.W. Crawford et al., *Cancer Research*, 2002, 62, 313 a 322; N.J. Owens et al., *Clinical Pharmacy*, 1984, 3, 167 a 170; EP 0 441 333), buspirona (WO 2008/149062), trifluperidol, (EP 0 441 333) fenfluramida (J.M. Barnes et al., *Neuropharmacology*, 1988, 27, 783 a 790), cisaprida (J.R. Hecht et al., *Cancer*, 1997, 79, 1698 a 1702), cipro-heptadina (P. Koralewski et al., *Nowotwory*, 2000, 50, 499 a 503) e nefazodona (H.R. Khouzam, *Psychosomatic Medicine*, 1998, 60, 89 a 91). Os agentes antieméticos empregues são habitualmente derivados de benzamida, tais como metoclopramida, os quais têm atividade antagonista de dopamina. Com vista à atividade antagonista de dopamina dos mesmos, os derivados de benzamida tais como os próprios metoclopramida demonstram efeitos secundários graves e indesejáveis, tais como efeitos extrapiramidais, isto é, discinesia tardia, distonia aguda, acatisia e tremor. Outros fármacos antieméticos incluem antagonistas de 5-HT₃, por exemplo, ondansetrona; corticosteroides, por exemplo, dexametasona; e antagonistas de NKI, por exemplo, aprepitanto. Esses tratamentos falham na abordagem adequada das necessidades do paciente. Efeitos secundários sérios que podem ocorrer devido à utilização de antieméticos incluem febre, perda de audição, náusea

extrema, obstipação, zumbido nos ouvidos, dor de estômago intensa, vômitos intensos, azia e perda de peso incomum. Reação alérgica marcada por inchamento da cara ou garganta pode também ocorrer como um resultado de utilização de antieméticos. Outros efeitos secundários menos sérios que podem ocorrer como um resultado de utilização de antieméticos incluem escurecimento das fezes ou língua, sonolência, boca seca, náusea leve, dor de estômago e dor de cabeça.

Vários relatórios sobre as desvantagens de fármacos antieméticos têm sido publicados. Apesar de não haver consenso sobre a gravidade das ditas desvantagens, tais como os efeitos secundários, é comumente acordado que as mesmas devem ser amenizadas. Nesse sentido, J. Raynov [Archive of Oncology 2001; 9(3):151 a 153] estuda os efeitos secundários e reações provocados por antieméticos em pacientes sob tratamento de quimioterapia e conclui que os efeitos secundários mais comuns (reações extrapiramidais, dor de cabeça, obstipação...) são habitualmente leves e controlados por tratamento sintomático, porém os mesmos têm de ser identificados pela equipa médica e pelos pacientes.

A eficácia e efeitos adversos de conhecidos antieméticos (droperidol, ondansetrona, hioscina TTS, tropizetrona, metoclopramida, propofol, prometazina) durante a Terapia de Analgesia Controlada por Paciente, um tratamento altamente emetogénico, também foi avaliado [Martin R. Tramèr et al. (Anaesth Analg 1999; 88: 1354 a 1361). Apesar de os resultados deverem ser confirmados e completados, os autores declaram a respeito de droperidol que o risco de efeitos adversos é dependente da dose. Do mesmo modo, antagonistas de recetor 5-HT₃ (ondansetrona, tropizetrona) não mostram sinal de qualquer efeito antináusea.

Numa outra perspetiva, é conhecido na técnica que dor neuropática, alodinia, hiperalgesia e, especialmente, neuropatia periférica, se desenvolvem num número de casos considerável como um resultado da quimioterapia. Esses são sintomas muito específicos resultantes da neurotoxicidade do fármaco quimioterapêutico. O tratamento desses sintomas é crucial para preservar a qualidade de vida dos pacientes afligidos (Mielke et al., *Eur. J. Cancer*, 2006, 42(1), 24 a 30; Park et al., *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15(29), 3081 a 3094; Argyriou et al., *Blood*, 2008, 112(5), 1593 a 1599). Infelizmente, um tratamento eficaz para neuropatia periférica induzida por quimioterapia está ainda por ser constatado (Wolf et al., *Eur. J. Cancer*, 2008, 44(11), 1507 a 1515). O documento WO 2009/103487 e pedido copendente EP 09382144.5 refere-se à utilização de ligantes recetores de sigma na prevenção ou tratamento de dor que resulta da quimioterapia.

X. Guitart et al. (*Psychopharmacology*, 2004, 174, 301 a 319) sugere a utilização de ligantes de sigma no tratamento de várias doenças relacionadas com o sistema nervoso central, movimentos gastrointestinais e dor, e T.J. Hudzik et al. (*European Journal of Pharmacology*, 1993, 236, 279 a 287) estuda respostas eméticas de diferentes ligantes de sigma, que mostram os efeitos eméticos diferentes dos mesmos. No entanto, esses documentos não mencionam a utilização de ligantes de sigma no tratamento ou prevenção de êmese induzida por quimioterapia ou radioterapia.

Os documentos WO 2006/021462 e WO 2007/046550 revelam que derivados de pirazol de acordo com a fórmula (I) da presente invenção são ligantes de sigma e a utilização dos mesmos em terapia, mas nenhum desses pedidos de patente mencionam a

utilização dos mesmos no tratamento ou prevenção de êmese induzida por quimioterapia ou radioterapia.

Compostos da fórmula (I) têm também sido revelados como sendo associados a atividades biológicas que não a modulação de recetor de sigma (WO 2007/098939; US 2003/0144309; e Selwood et al., J. Med. Chem., 2001, 44, 78 a 93).

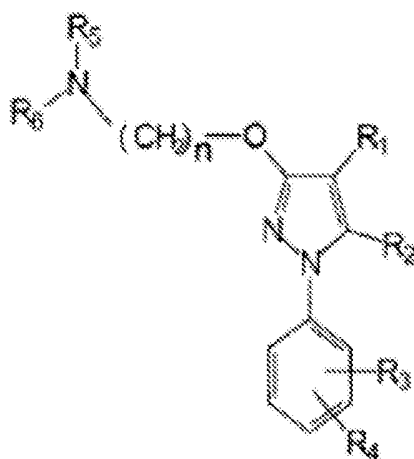
Tendo em consideração o exposto, um tratamento eficaz para êmese que minimize ou elimine um ou mais desse(s) efeito(s) secundário(s) de terapias de cancro atualmente disponíveis é altamente desejável. Por isso, existe uma necessidade urgente de fornecer uma nova forma de tratamento e/ou prevenção para a êmese associada a quimioterapia ou radioterapia. Preferencialmente, a terapia deveria também ser útil para tratar e/ou prevenir outras afeções desenvolvidas como resultado de quimioterapia ou radioterapia, tais como dor induzida por quimio- ou radioterapia.

BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Os inventores da presente invenção constataram e demonstraram surpreendentemente pela primeira vez que a administração de ligantes recetores de sigma é altamente eficaz para prevenir ou tratar o desenvolvimento de êmese como uma consequência de quimioterapia ou radioterapia. Ainda mais surpreendentemente, esta invenção demonstra que a coadministração desses ligantes de sigma e um fármaco quimioterapêutico previne a êmese frequentemente associada a quimioterapia ou radioterapia. Esse benefício da invenção é mais evidente quando o ligante de sigma é especificamente um antagonista recetor de sigma na forma de um antagonista

(neutro), um agonista inverso ou um antagonista parcial. Uma vantagem adicional e relacionada com o documento WO 2009/103487 e com o pedido copendente N° EP 09382144.5 é a utilização dos ligantes de sigma, ao mesmo tempo, na prevenção e/ou tratamento de dor induzida por quimioterapia ou radioterapia. Em conformidade, ligantes de sigma são úteis contra as duas principais preocupações relacionadas com quimioterapia e radioterapia: dor e émise induzida.

Por isso, um aspeto da presente invenção refere-se a um ligante de sigma para utilização na prevenção e/ou tratamento de émise induzida por quimioterapia ou radioterapia, em que o dito ligante de sigma tem a fórmula geral (I):



(I)

Em que

R₁ é seleccionado de entre o grupo formado por hidrogénio, alquil substituído ou não substituído, cicloalquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, aril substituído ou não substituído, arilalquil substituído ou não substituído, heterociclil não aromático

substituído ou não substituído, heterociclil aromático substituído ou não substituído, heterociclilalquil substituído ou não substituído, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ e halogénio;

R₂ é selecionado de entre o grupo formado por hidrogénio, alquil substituído ou não substituído, cicloalquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, aril substituído ou não substituído, arilalquil substituído ou não substituído, heterociclil aromático ou não aromático, substituído ou não substituído, heterociclilalquil substituído ou não substituído, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ e halogénio;

R₃ e **R₄** são independentemente selecionados de entre o grupo formado por hidrogénio, alquil substituído ou não substituído, cicloalquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, aril substituído ou não substituído, arilalquil substituído ou não substituído, heterociclil aromático ou não aromático, substituído ou não substituído, heterociclilalquil substituído ou não substituído, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ e halogénio, ou em conjunto os mesmos formam um sistema de anel fundido opcionalmente substituído;

R₅ e **R₆** são independentemente selecionados de entre o grupo formado por hidrogénio, alquil substituído ou não substituído, cicloalquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, aril substituído ou não substituído, arilalquil substituído ou não substituído,

heterociclil aromático ou não aromático, substituído ou não substituído, heterociclilalquil substituído ou não substituído, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ e halogénio, ou em conjunto formam, com o átomo de nitrogénio ao qual os mesmos estão ligados, um grupo heterociclil aromático ou não aromático, substituído ou não substituído;

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

t é 1, 2 ou 3;

R₈ e **R₉** são cada independentemente seleccionados de entre hidrogénio, alquil substituído ou não substituído, cicloalquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, aril substituído ou não substituído, heterociclil aromático ou não aromático, substituído ou não substituído, alcoxi substituído ou não substituído, ariloxi substituído ou não substituído e halogénio;

ou um sal, estereoisómero ou solvato farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

Um outro aspeto desta invenção refere-se à utilização de um ligante recetor de sigma como definido acima para o fabrico de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de émise induzida por quimioterapia ou radioterapia.

Um outro aspeto da invenção refere-se a uma combinação de pelo menos um ligante de sigma como definido acima e pelo menos um fármaco quimioterapêutico para utilização no tratamento de cancro e prevenção e/ou tratamento simultâneo

de émise induzida por quimioterapia ou radioterapia.

Um outro aspeto da invenção refere-se à utilização de uma combinação como definido acima para o fabrico de um medicamento para o tratamento de cancro e prevenção e/ou tratamento simultâneo de émise induzida por quimioterapia ou radioterapia.

Um outro aspeto da invenção não reivindicado é um método de tratamento de um paciente, notoriamente um humano, que sofre de émise induzida por quimioterapia ou radioterapia, ou com probabilidade de sofrer émise como um resultado de um tratamento quimioterapêutico ou radioterapêutico, o qual compreende administrar ao paciente, em necessidade de um tratamento ou profilaxia desses, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ligante de sigma como definido acima.

Numa modalidade particular, ligantes de sigma são úteis ao mesmo tempo contra as duas principais preocupações relacionadas com quimioterapia e radioterapia: dor e émise induzida. Em conformidade, uma combinação que compreende pelo menos um ligante de sigma e pelo menos um fármaco quimioterapêutico pode ser indicada para o tratamento de cancro e prevenção e/ou tratamento simultâneo de émise e dor induzida por quimioterapia ou radioterapia.

Esses aspetos e modalidades preferidas dos mesmos são adicionalmente também definidos nas reivindicações.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1: Número em média de eventos eméticos por período de

1 hora após administração de cisplatina (Média + sem, n=4);
veículo vs composto 63 (80 mg/kg, 9 tratamentos)

As seguintes abreviaturas são utilizadas nas figuras:

(R + E): regurgitações e expulsões

Média: média aritmética

Sem: erro padrão da média

n=4: número de animais por grupo

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

No contexto da presente invenção, os termos seguintes têm o significado detalhado abaixo.

"Alquil" refere-se a um radical de cadeia de hidrocarboneto ramificada ou simples que consiste em 1 a 12 átomos de carbono, que não contêm qualquer insaturação, e que é fixado ao restante da molécula por uma ligação simples, por exemplo, metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, t-butil, n-pentil, etc. Os radicais alquil podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes tais como aril, halo, hidroxil, alcoxi, carbóxi, ciano, carbonil, acil, alcóxicarbonil, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Os radicais alquil preferenciais têm de entre 1 a 6 átomos de carbono. Se substituído por aril, o mesmo corresponde a um radical "arilalquil", tal como benzil ou fenetil. Se substituído por heterociclil, o mesmo corresponde a um radical "Heterociclilalquil".

"Alquenil" refere-se a um radical de cadeia de hidrocarboneto ramificada ou simples que consiste em 2 a 12 átomos de carbono, que contém pelo menos uma insaturação, e que é fixado ao restante da molécula por uma ligação simples. Os radicais alquenil podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes tais como aril, halo, hidroxil, alcoxi, carboxi, ciano, carbonil, acil, alcoxycarbonil, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Os radicais alquenil preferenciais têm de entre 2 a 6 átomos de carbono.

"Cicloalquil" refere-se a um radical bicíclico ou monocíclico com 3 a 10 membros estável que é saturado ou parcialmente saturado, e que consiste somente em átomos de carbono e hidrogênio, tais como ciclohexil ou adamantil. A menos que tenha sido declarado de outra forma especificamente no relatório descritivo, o termo "cicloalquil" destina-se a incluir radicais cicloalquil que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes tais como alquil, halo, hidroxil, amino, ciano, nitro, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonil, etc.

"Aril" refere-se um único e múltiplos radicais de anel aromático, incluindo múltiplos radicais de anel que contém grupos aril separados e/ou fundidos. Os grupos aril típicos contêm de entre 1 a 3 anéis separados ou fundidos e de entre 6 a cerca de 18 átomos de anel de carbono, tais como radical fenil, naftil, indenil, fenantril ou antracil. O radical aril pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes tais como hidroxil, mercapto, halo, alquil, fenil, alcoxi, haloalquil, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquil, acil, alcoxycarbonil, etc.

"Heterociclil" refere-se a um radical de anel com 3 a 15

membros estável que consiste em átomos de carbono e de entre um a cinco heteroátomos selecionados de entre o grupo que consiste em nitrogénio, oxigénio, e enxofre, de preferência um anel com 4 a 8 membros com um ou mais heteroátomos, com mais preferência um anel com 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 de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, que pode incluir sistemas de anel fundido; e os átomos de nitrogénio, carbono ou enxofre no radical heterociclil pode ser opcionalmente oxidado; o átomo de nitrogénio pode ser opcionalmente quaternizado; e o radical heterociclil pode ser parcial ou completamente saturado ou aromático. Os exemplos de tais heterociclos incluem, mas não se limitam a, azepinas, benzimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, coumarina, morfolina; pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc.

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

"Ariloxi" refere-se a um radical da fórmula $-OR_a$ em que R_a é um radical aril como definido acima, por exemplo, fenoxi, naftoxi, etc.

"Amino" refere-se a um radical da fórmula $-NH_2$, $-NHR_a$ ou $-NR_aR_b$, opcionalmente quaternizado, em que R_a e R_b são independentemente um alquil ou radical aril como definido acima, por exemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, propilamino, fenilamino, etc.

"halogénio", "halo" ou "hal" refere-se a um bromo, cloro, iodo ou fluoro.

As referências no presente documento grupos substituídos nos compostos da presente invenção refere-se a uma parte específica que pode ser substituída em uma ou mais posições disponíveis por um ou mais grupos adequados, por exemplo, halogénio tais como fluoro, cloro, bromo e iodo; ciano; hidroxil; nitro; azido; alcanoi tais como um grupo alcanoi C1-6 tais como acil e similares; carboxamido; grupos alquila que incluem aqueles grupos que têm 1 a cerca de 12 átomos de carbono ou de entre 1 a cerca de 6 átomos de carbono e com mais preferência 1 a 3 átomos de carbono; os grupos alquenil e alquinil incluindo os grupos que têm uma ou mais ligações insaturadas e de entre 2 a cerca de 12 carbonos ou de entre 2 a cerca de 6 átomos de carbono; grupos alcoxi que têm uma ou mais ligações de oxigénio e de entre 1 a cerca de 12 átomos de carbono ou 1 a cerca de 6 átomos de carbono; ariloxi tais como fenoxi; grupos alquiltio incluindo aquelas partes que têm uma ou mais ligações de tioéter e de entre 1 a cerca de 12 átomos de carbono ou de entre 1 a cerca de 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinil incluindo aquelas partes que têm uma ou mais ligações de sulfinil e de entre 1 a cerca de 12 átomos de carbono ou de entre 1 a cerca de 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonil incluindo aquelas partes que têm uma ou mais ligações de sulfonil e de entre 1 a cerca de 12 átomos de carbono ou de entre 1 a cerca de 6 átomos de carbono; grupos de aminoalquil tais como grupos que têm um ou mais N átomos e de entre 1 a cerca de 12 átomos de carbono ou de entre 1 a cerca de 6 átomos de carbono; aril carbocíclico que tem 6 ou mais carbonos, particularmente fenil ou naftil e aralquil tais como benzil. A menos que indicado de outra forma, um grupo opcionalmente substituído

pode ter um substituinte em cada posição substituível do grupo, e cada substituição é independente das outras.

o termo "sal" deve ser compreendido como qualquer forma de um composto ativo utilizado de acordo com esta invenção em que o dito composto está na forma iónica ou é carregado e acoplado a um contraíão (um catião ou anião) ou está em solução. Essa definição também inclui sais de amónio quaternário e complexos da molécula ativa com outras moléculas e iões, particularmente, complexos formados por meio de interações iónicas. A definição inclui, em particular, sais fisiologicamente aceitáveis; esse termo deve ser compreendido como equivalente a "sais farmacologicamente aceitáveis" ou "sais farmacêuticamente aceitáveis".

o termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" no contexto desta invenção significa qualquer sal que é tolerado fisiologicamente (normalmente significando que não é tóxico, particularmente, como um resultado do contraíão) quando utilizado de modo adequado para um tratamento, aplicado ou utilizado, particularmente, em seres humanos e/ou mamíferos. Esses sais fisiologicamente aceitáveis podem ser formados com catiões ou bases e, no contexto desta invenção, são compreendidos como sais formados por pelo menos um composto utilizado de acordo com a invenção -normalmente um ácido (desprotonado)- tal como um anião e pelo menos um catião fisiologicamente tolerado, de preferência inorgânico, particularmente quando utilizada em seres humanos e/ou mamíferos. Sais com álcali e metais alcalinos terrosos são particularmente preferenciais, bem como aqueles formados com catiões de amónio (NH_4^+). Os sais preferenciais são aqueles formados com (mono) ou (di)sódio, (mono) ou (di)potássio,

magnésio ou cálcio. Esses sais fisiologicamente aceitáveis também podem ser formados com aniões ou ácidos e, no contexto desta invenção, são compreendidos como sendo sais formados por pelo menos um composto utilizado de acordo com a invenção - normalmente protonado, por exemplo em nitrogénio - tais como um catião e pelo menos um anião fisiologicamente tolerado, particularmente quando utilizados em seres humanos e/ou mamíferos. Essa definição inclui especificamente no contexto desta invenção um sal formado por um ácido fisiologicamente tolerado, isto é, a partir de um composto ativo específico com ácidos orgânicos ou inorgânicos fisiologicamente tolerados - particularmente quando utilizados em seres humanos e/ou mamíferos. Os exemplos desse tipo de sais são aqueles formados com: ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico ou ácido cítrico.

O termo "solvato" de acordo com esta invenção deveria ser compreendido como significando qualquer forma do composto ativo de acordo com a invenção em que o dito composto é ligado por uma ligação não covalente a uma outra molécula (normalmente um solvente polar), incluindo especialmente hidratos e alcoolatos, como por exemplo, metanolato. Um solvato preferencial é o hidrato.

Os compostos da invenção podem estar na forma cristalina como compostos livres ou como solvatos e pretende-se que ambas as formas estejam abrangidas no âmbito da presente invenção. Os métodos de solvação são genericamente conhecidos na técnica. Os solvatos adequados são solvatos farmacologicamente aceitáveis. Numa modalidade particular o

solvato é um hidrato.

O termo "pró-fármaco" é utilizado no seu sentido mais amplo e abrange aqueles derivados que são convertidos *in vivo* nos compostos da invenção. Os exemplos de pró-fármacos incluem, sem limitação, derivados e metabólitos dos compostos de fórmula I que incluem partes biohidrolisáveis tais como amidas biohidrolisáveis, ésteres biohidrolisáveis, carbamatos biohidrolisáveis, carbonatos biohidrolisáveis, ureídos biohidrolisáveis, análogos de fosfato biohidrolisáveis. De preferência, os pró-fármacos de compostos com grupos funcionais carboxil são os ésteres com teor de alquil inferior do ácido carboxílico. Os ésteres de carboxilato são convenientemente formados pela esterificação de qualquer uma das partes de ácido carboxílico presentes na molécula. Os pró-fármacos podem, tipicamente, ser preparados com o uso de 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 de Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers) e Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook de Drug design e Discovery" Taylor & Francis (abril de 2002).

Qualquer composto referido no presente documento é destinado a representar tais compostos específicos como determinadas variações ou formas. Em particular, os compostos referidos no presente documento podem ter centros assimétricos e por isso existem em formas enantioméricas ou diastereoméricas diferentes. Portanto, qualquer dado composto referido no presente documento é destinado a representar qualquer um de um racemato, uma ou mais formas enantioméricas, uma ou mais formas diastereoméricas, e misturas dos mesmos. Da mesma forma, estereoisomerismo ou isomerismo geométrico sobre a

ligação dupla é também possível, por isso em alguns casos a molécula poderia existir como (E)-isómero ou (Z)-isómero (trans e cis isómeros). Se a molécula contiver várias ligações duplas, cada ligação dupla terá seu próprio estereoisomerismo, que poderia ser o mesmo que, ou diferente, o estereoisomerismo das outras ligações duplas da molécula. Além disso, os compostos referidos no presente documento podem existir como atropisómeros. Todos os estereoisómeros que incluem enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos e atropisómeros dos compostos referidos no presente documento, e misturas dos mesmos, são considerados abrangidos no âmbito da presente invenção.

Além disso, qualquer composto referido no presente documento pode existir como tautómeros. Especificamente, o termo tautómero refere-se a um de entre dois ou mais isómeros estruturais de um composto que existem em equilíbrio e são prontamente convertidos a partir de uma forma isomérica para outra. Os pares tautomeroicos são amina-imina, ácido amide-imídico, ceto-enol, lactam-lactim, etc.

Salvo indicado em contrário, os compostos da invenção também se destinam a incluir formas rotuladas isotopicamente, isto é, compostos que diferem somente na presença de um ou mais átomos enriquecidos isotopicamente. Por exemplo, os compostos que têm as presentes estruturas exceto para a substituição de pelo menos um átomo de hidrogénio por um deutério ou trítio, ou a substituição de pelo menos um carbono por carbono enriquecido ^{13}C - ou ^{14}C , ou a substituição de pelo menos um nitrogénio por nitrogénio enriquecido ^{15}N estão abrangidos no âmbito desta invenção.

Os ligantes de sigma, em particular os compostos da fórmula

(I), ou seus sais ou solvatos estão, de preferência, na forma substancialmente pura ou farmaceuticamente aceitável. A forma farmaceuticamente aceitável significa, entre outras, ter um nível farmaceuticamente aceitável de pureza que exclui aditivos farmacêuticos tais como diluentes e transportadores, e que não incluir qualquer material considerado tóxico em níveis de dosagem normal. Os níveis de pureza para a substância de fármaco estão, de preferência, acima de 50%, com mais preferência acima de 70%, com máxima preferência acima de 90%. Numa modalidade preferencial está acima de 95% do composto de fórmula (I), ou de seus sais, solvatos ou pró-fármacos.

Conforme notado anteriormente, o termo "sais, solvatos, pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a um qualquer sal, solvato, ou qualquer outro composto que, mediante a administração ao recipiente tem a capacidade de fornecer (direta ou indiretamente) um composto conforme descrito no presente documento. No entanto, será entendido que sais, solvatos e pró-fármacos não farmaceuticamente aceitáveis também estão abrangidos no âmbito da invenção visto que os mesmos podem ser úteis na preparação de sais, solvatos e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis. A preparação de sais, solvatos e pró-fármacos pode ser executada por métodos conhecidos na técnica.

Como utilizado no presente documento no que diz respeito à émise, os termos "tratar", "tratando" e "tratamento" incluem a erradicação, remoção, reversão, atenuação, modificação, ou controlo de émise induzida por quimioterapia ou radioterapia.

Como utilizados no presente documento, os termos

"prevenção", "prevenir", "preventivo", "impedir" e profilaxia se referem à capacidade de um terapêutico de evitar, minimizar ou dificultar o surgimento ou desenvolvimento de uma doença ou afeção antes de seu surgimento, nesse caso a émese induzida por quimioterapia ou radioterapia.

Os termos acima "tratar" e similares bem como "impedir" e similares também são utilizados em relação às outras doenças referidas na presente invenção, isto é, cancro e dor.

Como utilizados no presente documento, os termos "quimioterapia" ou "fármaco quimioterapêutico" se referem amplamente à utilização de um fármaco químico para o tratamento de cancro, tumores ou neoplasia maligna. Os exemplos de fármacos químicos utilizados para tratar cancro são fármacos citostáticos e citotóxicos, mas não limita a somente esses.

O "desenvolvimento como uma consequência de quimioterapia" ou "resultante da quimioterapia" de acordo com esta invenção é definido como: a) desenvolvimento após ou com no início da quimioterapia e b) coincidindo, assim, com ou após uma utilização de um fármaco quimioterapêutico. Por isso, é provável que o sintoma a ser tratado seja provocado por ou seja devido à toxicidade, citotoxicidade ou especialmente, a neurotoxicidade, do fármaco quimioterapêutico.

Como utilizados no presente documento, os termos "radioterapia" ou "terapia de radiação" se referem amplamente à utilização de radiação ionizante em tratamento de cancro para o controlo de célula maligna. Inclui sua utilização para propósitos curativos, adjuvantes ou

paliativo.

O "Desenvolvimento como uma consequência de radioterapia" ou "resultante da radioterapia" de acordo com esta invenção é definido como o desenvolvimento após ou com o início da radioterapia.

Como mencionado acima, a quimio e a radioterapia podem ser combinadas e por isso a êmese e/ou dor resultante em tais casos pode ser devido à ação de um ou ambos o fármaco quimioterapêutico e a radiação.

Como utilizados no presente documento, os termos "síndrome emética", "afeção emética", "vômito", "náusea" e "êmese" são intercambiáveis e pretende-se que tenham o mesmo significado. As síndromes eméticas são aquelas caracterizadas pelo ato reflexivo de ejetar o conteúdo do estômago através da boca, ou a sensação de que é provável que tal ação reflexiva ocorra. As afeções eméticas são frequentemente associadas ao tratamento quimioterapêutico (náusea e vômito induzidos por quimioterapia (CINV)) ou cirurgia (vômito e náusea pós-operativa (PONV)).

De acordo com o conhecimento geral a êmese (vômito) e náusea induzidas por quimioterapia (CINV) podem ser classificadas conforme a seguir: + êmese e náusea aguda que ocorrem durante as primeiras 24 horas (dia 1) após a administração de fármaco de quimioterapia; + êmese e náusea atrasada que ocorrem de entre 24 horas após administração de fármaco de quimioterapia e podem persistir durante alguns dias (dias 2 a 5); e + êmese e náuseas antecipatória que ocorrem antes de uma administração de fármaco de quimioterapia como resultado do condicionamento clássico (também conhecidos como Pavlovian

ou condicionamento respondente).

As síndromes eméticas resultantes de entre tratamento radioterapêutico podem ser classificadas analogicamente.

Para referências bibliográficas relacionadas à classificação de êmese, consulte por exemplo: Herrstedt J, Koeller JM, Roila F. Acute emesis: moderately emetogenic chemotherapy. *Supp Care cancro*. 2005 13 97 a 103; Roila F, Warr D, Clark-Snow R_a. Delayed emesis: moderately emetogenic chemotherapy. *Supp Care cancro*. 2005 13 104 a 8; Aapro M, Molassiotis um, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Supp Care cancro*. 2005 13 117-21

As êmeses e náuseas atrasadas, que podem aparecer mesmo na ausência de êmese e náusea aguda, permanecem alvos importantes para intervenção terapêutica aprimorada (Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, et al.; *Cancer*, 100 (10); 2.261 a 2.268, 2004).

De acordo com a presente invenção, a êmese aguda ocorre dentro de cerca de 16 horas do recebimento de quimioterapia, e êmese atrasada ocorre entre cerca de 18 horas e cerca de 72 horas do recebimento de quimioterapia.

O termo "fardo de sintoma de cancro" é utilizado como uma medida da qualidade de vida do indivíduo com cancro ou a quantidade de atenuação dos sintomas de cancro avançado. O fardo de sintoma de cancro do indivíduo pode medido pelo Sistema de Avaliação de Sintoma de Anderson (ASAS).

A gravidade do fardo de sintoma de cancro geral ou afeções eméticas pode ser distinguida por várias escalas que são

conhecidas na técnica. Por exemplo, o Sistema de Avaliação de Sintoma de Anderson (ASAS) é uma forma modificada do Sistema de Avaliação de Sintoma de Edmonton que inclui uma avaliação da dor, fadiga, náusea, depressão, ansiedade, sonolência, falta de ar, apetite, sono e sensação de bem-estar (consulte, Palmer et al. (2005) J. Pain and Symptom Management 6:565 a 571). O ASAS requer que os pacientes identifiquem a gravidade de cada um desses sintomas em uma escala de 0 a 10, com 0= nenhum (ou melhor), e 10= máximo (ou pior imaginável). Uma pontuação de ASAS de indivíduo é a soma de suas respostas numéricas para os dez sintomas.

Alternativamente, a escala de Hesketh pode ser utilizada para classificar emetogenicidade aguda da quimioterapia de cancro (Hesketh et al. (1997) J. Clin. Oncology 15:103 a 109). A escala de Hesketh apresenta cinco níveis de emetogenicidade. O Nível 1 consiste em agentes que são não emetogénicos; o Nível 2 consiste em agentes que causam vômitos em 10 a 30% dos pacientes; o Nível 3 consiste em agentes que são moderadamente emetogénicos com 30 a 60% dos pacientes experimentando émesa; o Nível 4 consiste em agentes que produzem émesa em 60 a 90% dos pacientes; e o Nível 5 consiste em agentes que causam vômito em >90% dos pacientes.

Como utilizados no presente documento, os termos "ligante de sigma" ou "ligante recetor de sigma" se referem a qualquer composto que se liga ao recetor de sigma. Como declarado anteriormente, o ligante de sigma é, de preferência, um antagonista recetor de sigma na forma de um antagonista (neutro), um agonista inverso ou um antagonista parcial.

Um "agonista" é definido como um composto que se liga a um recetor e tem um efeito intrínseco, e portanto, aumenta a

atividade basal de um recetor quando entra em contato com 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 sobre a atividade de recetor constitutivo. Os antagonistas mediam seus efeitos ao ligar-se ao local ativo ou aos locais alostéricos em recetores, ou os mesmos podem interagir em locais de ligação únicos não envolvidos normalmente na regulação biológica da atividade do recetor. A atividade antagonista pode ser reversível ou irreversível dependendo da longevidade do complexo de antagonista-recetor, que, em seu turno, depende da natureza da ligação de recetor-antagonista.

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

Um "agonista inverso" é definido como um composto que produz um efeito oposto àquele do agonista por ocupar o mesmo recetor e, portanto, reduz a atividade basal de um recetor (isto é, sinalização mediada pelo recetor). Tais compostos também são conhecidos como antagonistas negativos. Um agonista inverso é um ligante para um recetor que provoca o recetor a adotar um estado nativo em relação ao estado basal que ocorre na ausência de qualquer ligante. Portanto, enquanto um antagonista pode exibir a atividade de um agonista, um agonista inverso é um ligante que pode alterar

a conformação do recetor na ausência de um agonista.

"O(s) recetor(es) de sigma" como utilizado(s) neste pedido é/são bem conhecido(s) e definido(s) com o uso da citação a seguir: "esse local de ligação representa uma proteína típica diferente de entre opioide, NMDA, dopaminérgica, e outro neurotransmissor conhecido ou famílias de recetor hormonal" (G. Ronsisvalle et al. Pure Appl. Chem. 73, 1.499 a 1.509 (2001)). Os dados farmacológicos baseados nos estudos de ligação de ligante, distribuição anatómica e recursos bioquímicos distinguem pelo menos dois subtipos de recetores σ (R. Quiron et al., Trends Pharmacol. Sci. 13, 85 a 86 (1992); M.L.Leitner, Eur. J. Pharmacol. 259, 65 a 69 (1994); S.B. Hellewell e W.D. Bowen; Brain Res. 527, 244 a 253 (1990)) (G. Ronsisvalle et al. Pure Appl. Chem. 73, 1.499 a 1.509 (2001)). As sequências de proteína dos recetores de sigma (Sigma 1 (σ_1) e Sigma 2 (σ_2)) são conhecidos na técnica (por exemplo, Prasad, P.D. et al., J. Neurochem. 70 (2), 443 a 451 (1998)). Os mesmos mostram uma afinidade muito alta a vários analgésicos (por exemplo, pentazocina).

"Composto(s) que se liga(m) ao recetor de sigma " ou "ligante de sigma" como utilizados neste pedido é/são definido(s) como um composto que tem um valor de IC_{50} de ≤ 5.000 nM, com mais preferência ≤ 1.000 nM, com mais preferência ≤ 500 nM no recetor de sigma. Com mais preferência, o valor de IC_{50} é ≤ 250 nM. Com mais preferência, o valor de IC_{50} é ≤ 100 nM. Com máxima preferência, o valor de IC_{50} é ≤ 50 nM. A meia concentração inibitória máxima (IC_{50}) é uma medida da eficácia de um composto na inibição de função biológica ou bioquímica. A IC_{50} é a concentração de ligante competitivo que desloca 50% da ligação específica do radioligante. Adicionalmente, a frase "composto(s) que se liga(m) ao

recetor de sigma", como utilizada no presente pedido é definida como tendo pelo menos $\geq 50\%$ de deslocamento com o uso de 10 nM de radioligante específico para o recetor de sigma (por exemplo, de preferência [^3H]-(+)-pentazocina) através do qual o recetor de sigma pode ser qualquer subtipo de recetor de sigma. De preferência, os ditos compostos se ligam ao subtipo de recetor de sigma-1.

Os compostos que se ligam ao recetor de sigma, também chamados, em geral, de ligantes de sigma, são bem conhecidos na técnica. Muitos dos mesmos são abrangidos pela definição acima de "composto(s) que se liga(m) ao recetor de sigma". Embora existam muito usos conhecidos para ligantes de sigma, tais como fármacos antipsicóticos, ansiolíticos, antidepressivos, tratamento de derrame, fármacos antiepilépticos e muitas outras indicações, que incluir anti-exaureca e dor geral, não se faz menção na técnica desses compostos como úteis para o tratamento dos sintomas de desenvolvimento de érese como uma consequência da quimioterapia ou radioterapia.

A Tabela 1 Lista alguns ligantes de sigma conhecidos na técnica (isto é, que tem um $\text{IC}_{50} \leq 5.000 \text{ nM}$). Alguns desses compostos podem se ligar ao recetor de sigma-1 e/ou ao recetor de sigma-2. Esses ligantes de sigma também incluem seus respectivos sais, bases e ácidos.

Tabela 1

Hemifumarato de (-)-cianopindolol	Cloridrato de cutanesina
(-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-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 sulfato de (-)-esparteína	HCl de cipro-heptadina
(+)-Himbacina	HCl Vermelho da Darrow
(±)-1-ciclohexil-4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)propil]piperazina	Brometo de demecário
cloridrato de (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-[2-(2-adamantil)etil]-1,8,8-trimetil-3-azabicyclo[3.2.1]octano	Benzoato de denatônio
Éster 2-(4-Benzofuran-2-ilmetil-Piperazin-1-il)-Etilico de Ácido (2-Dibutilamino-Etil)-Carbâmico	Citrato de deptropina
Éster 1-(3-metoxi-2-Nitro-benzil)-Piperidin-3-ilmetílico de Ácido (4-[1,2,3]Tiadiazol-4-il-benzil)-Carbâmico	Desloratadina
(4aalfa,8aalfa)-6-(4-Fluorofenil)-2-(4-piridilmetil)-6-hidroxicahidroisquinolina; (4a,8a-cis)-6-(4-Fluorofenil)-2-(piridin-4-ilmetil)perhidroisquinolin-6-ol	Maleato de dexbromfeniramina
(4aalfa,8abeta)-2-benzil-6-(4-fluorofenil)-6-	Maleato de dexclorfeniramina

hidroxidecahidroisoquinolina	
(6aR,9R)-5-Bromo-7-metil-N-(2-propinil)-4,6,6a,7,8,9-hexahidroindolo[4,3-fg]quinolina-9-carboxamida	HCl de dexfenfluramina
cloridrato de (S)-(-)-N-(2-Amino-3-fenilpropil)-2-(3,4-diclorofenil)-N-metilacetamida	HCl de cicclomina
HCl de (S)-Metanfetamina	HCl de dietilpropiónio
Éster 1-(3-Benziloxi-4- metoxi-benzil)-Piperidin-3-ilmetílico de Ácido [1-(9-Etil-9H-Carbazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-Carbámico	HCl de dimetisoquina
Éster 2-(Terc- Butoxicarbonil-naftalen-1-ilmetil-Amino)-Etilico de 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 difemanil
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-(Benzobiciclo[2.2.2]octen-2-ilmetil)-4-metilpiperazina	HCl de difenoxilato
cloridrato de 1-(1-adamantil)-2-[4-(2H-nafto[1,8-cd]isotiazol-2-ilmetil)piperidin-1-	HCl de difenilpiralina

il]etanona S,S-dióxido	
HCl de 1-(1-naftil)Piperazina	HBr de dipropildopamina
dicloridrato de 1-(2-Benziloxietil)-4-(3-fenilpropil)piperazina	HCl de Doxepin
oxalato de 1-(2-feniletil)piperidina @@@ HCl de diclonina @@@ HCl de 1-(3-clorofenil)Piperazina	Ebastina
1-(3-clorotien-2-il)-2-[4-(4-fluorobenzil)piperidin-1-il]etanol	Nitrato de Econazol
1-(4-Bromo-Benzenossulfonil)-4-(2-Terc-butilsulfanil-benzil)-Piperazina	HCl de Epinastina
1-(4-cloro-3-hidroxifenil)-2-[4-(4-fluorobenzil)piperidin-1-il]etanol	HCl de etaverina
1-(4-clorofenil)-3-(hexahidroazepin-1-ilmetil)pirrolidin-2-ona	HCl de Etopropazina
(-)-Dtatrato de 1-(4-clorofenil)-3(R)-[4-(2-metoxietil)-1-piperazinilmetil]pirrolidin-2-ona	HCl de Eticloprida HCl, S(-)-
dicloridrato de 1-(4-clorofenil)-3(R)-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilmetil]pirrolidin-2-ona	Etofenamato
1'-(4-Fluorobenzil)-1,3-dihidrospiro[2-benzofuran-1,4'-piperidinal]	Isotiocianato de etonitazenil
cloridrato de 1-(4-Fluorofenil)-4-[4-(5-fluoro-2-pirimidinil)-1-piperazinil]butan-1-	HCl de Femoxetina

ol	
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)spiro[1,3-dihidroisobenzofuran-1,4'-piperidina]	Nitrato de Fenticonazol
cloridrato de 1-(ciclobutilmetil)-2-[3-fenil-2(E)-propenil]pirrolidina	HCl de Fipexida
1-(ciclohexilmetil)-3'-metoxi-5'-fenil-4',5'-dihidro-3'H-spiro[piperidina-4,1'-pirano[4,3-c]pirazol]	HCl de Flavoxato
bromidrato de 1-(ciclopropilmetil)-4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]piperidina	diHCl de Flunarizina
1,4-Bis[spiro[isobenzofuran-1 (3H),4'-piperidin]-1'-il]butano	Composto B relacionado a Fluoxetina
1-[(1 R,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
cloridrato de 1-[2-(4-Fluorofenil)etil]-4,4-	diHCl de Flufenazina N-Mustard

dimetilhexahidroazepina	
oxalato de 1-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil]etil]piperidina	Composto C relacionado a Flurazepam
dicloridrato de 1-[2-Benziloxi-1(R)-feniletil]-4-ciclohexilpiperazina	Fluspirileno
cloridrato de 1-[3-(2-Oxo-3-fenilimidazolin-1-il)propil]spiro[piperidina-4,1' (3H)-isobenzofuran]; cloridrato de 1-fenil-3-[3-[spiro[piperidina-4,1' (3H)-isobenzofuran]-1-il]propil]imidazolin-2-ona	DiHCl GBR 12783
dicloridrato de 1-[3-(3,4-Dimetoxifenil)propil]-4-(4-fenilbutil)perhidro-1,4-diazepina	DiHCl GBR 12909
cloridrato de 1-[3-(4-clorofenoxi)propil]-4-metilpiperidina	DiHCl GBR 13069
1-[3-(4-fenil-2H-1,2,3-triazol-2-il)propil]piperidina	DiHCl GBR-12935
cloridrato de 1-[4-(6-metoxinaftalen-1-il)butil]-3,3-dimetilpiperidina	Fumarato GR 89696
Oxalato de 1-[4-[2-[1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil]piperazin-1-il]etanona	Acetato de Guanabenz
11-[5-(4-Fluorofenil)-5-oxopentil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-7,10-iminociclohept[b]indol	Sulfato de Guanadrel
1-benzil-3beta-[3-(ciclopropilmetoxi)propil]-	HCl de Halofantrina

2alfa,3alfa,4beta-trimetilpiperidina	
1-benzil-3-metoxi-3',4'-dihidrospiro(piperidina-4,1'-tieno[3,2-c]pirano)	HCl de HEAT
1'-benzil-3-metoxi-4-fenil-3,4-dihidrospiro[furo[3,4-c]pirazol-1,4'-piperidina]	HCl de hexilcaína
1-benzil-4-(4-fluorofenoximetil)piperidina	Hicantona
maleato de 1-benzil-4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]piperidina	Sulfato de hidroxicloroquina
cloridrato de 1-benzil-4-[3-fenil-2(E)-propeniloximetil]piperidina	IBZM, S(-)-
hemihidrato de dicloridrato de 1-benzil-4-[4-(4-fluorofenil)-3-ciclohexen-1-il]piperazina	HCl ICI-199,441
1'-benzilspiro[1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,4'-piperidina]	Tartrato de Ifenprodil
1'-benzilspiro[indano-1,4'-piperidina]	HCl de Indatralina
1'-butil-3-metoxi-4-fenil-3,4-dihidrospiro[furo[3,4-c]pirazol-1,4'-piperidina]	HCl de Iofetamina
dicloridrato de 1-ciclohexil-4-(3-fenoxipropil)piperazina	Hemifumarato de Isamoltano
cloridrato de 1-hidroxil-1'-(2-feniletil)spiro[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 cetotifeno
oxalato de 1-fenil-3-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1-propanona oxima	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-Benzico	HCl L-741,742
2-(3,4-Diclorofenil)-N-metil-N-[2-(1,2alfa,3alfa,4beta-tetrametilpiperidin-3beta)etil]acetamida	TriHCl L-745,870
cloridrato de 2-(ciclohexilmetilaminometil)-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopirran	HCl de Levetimida, R(-)
éster etílico de ácido 2(S)-[(3aS,6aR)-5-butil-4-oxo-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propiónico	HCl de Levobunolol
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	HCl de Lobelina
2-[3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]propoxi]-9H-carbazol	diHCl de Iomerizina
2-[4-(4-metoxibenzil)piperazin-1-ilmetil]-4H-1-benzopirran-4-ona	Succinato de Loxapina

2-[N-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-N-metilaminometil]-1-etilpirrolidina	Maleato LY-53, 857
Éster etílico de ácido 2-benzil-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]Oxepin	HCl MDL 12, 330A
cloridrato de éster etílico de ácido 3-(1-benzil-2r,3c,4t-trimetil)piperidin-3t-il)propiónico	Sal de 1,5-naftalendisulfonato de Mebidrolina
cloridrato de 3-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-1-(hexahidroazepin-1-il)-1(Z)-propeno; cloridrato 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-benzil-N-metilamino)-1-(4-nitrofenil)piperidina	HCl de meprilcaína
Iodeto de 3,3'-Dietiltiacarbo Cianina	Besilato de Mesoridazina
3-[1-(Benzociclobutan-1-ilmetil)piperidin-4-il]-6-fluoro-1,2-benzisoxazol	Metanosulfonato de Metafit
3-[2-(2-adamantil)etil]-3-azabicyclo[3.2.2]nonano	Metafit

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-hexahidro-1H-isoindol	Metdilazina
3a,6-Epoxi-2-[2-(4-fluorofenil)etil]perhidroisoindol	Mesilato de Metiotepina
Sal de 1,2-Difenilerilamina ácido 3-Mercapto-2-Metilpropanoico	HCl de Methixeno
oxima monoclоридrato de 3-fenil-1-(1-propil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridil)-1-propanona	HCl 3Rax Violeta de Metileno
3-Tropanil-3,5-Diclorobenzoato de Metipranolol Benzilato de 3-Quinuclidinil	HCl de Mianserina
HCl de 3-Tropanil-indol-3-carboxilato	Miconazol
Éster 2-(5-Bromo-2-etoxi-fenilamino)-ciclohexilmetílico de Ácido 4-(1H-Indol-4-il)-Piperazina-1-Carboxílico	HCl de ML-9
Éster 2-tiofen-2-il-Etílico de Ácido 4-(2-Terc-butilsulfanil-benzil)-Piperazina-1-Carboxílico	L-Tartrato de hidrogénio da Morantel
Éster 1-(2-Fluoro-benzil)-Piperidin-2-ilmetílico de Ácido 4-(3,5-Dimetoxi-fenil)-Piperazina-1-Carboxílico	HCl MR 16728
Éster 1-(2-Fluoro-5-metoxi-benzil)-Piperidin-3-ilmetílico de Ácido 4-(3-Nitro-5-Sulfamoi-tiofen-2-il)-Piperazina-1-Carboxílico	MT-210

4-(4-benzil)piperazin-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-(dihexilamino)etil]tiazol-2-amina	fumarato de éster isobutilico de 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)benzil]-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 de Ácido 4-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-Piperazina-1-Carboxílico	dibromidrato 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]metanossulfonamida
4,7-Epoxi-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-2,3,3a,4,7a-hexahidro-1H-isoindol	N1-(1-adamantil)-N2-(2-metilfenil)acetamida
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-enoico	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	diHCl de Naftopidil
cloridrato de 4-[2-(Dipropilamino)etil]-5,8-	Mesilato de Naltriben

dimetilcarbazol	
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	HCl de Niguldipina, (+/-)-
4-Bromo-N-[1-(9-Etil-9H-Carbazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-2-Trifluorometoxi-Benzenossulfonamida	HCl de Nisoxetina
HCl de 4'-cloro-3-Alfa-(Difenilmetoxi) Tropano HCl	NP-07
Éster 2-{4-[3-(2-Trifluorometil-Phenothiazin-10-il)-propil]-Piperazin-1-il}-Etilico de Ácido 4-Furan-2-ilmetil-Piperazina-1-Carboxílico	HCl de Nilidrin
cloridrato de 4-metoxi-1-[2-(4-fenil)piperazin-1-il]etil]-6H-dibenzo[b,d]pirano	Maleato de Octoclotepina, (±)-
4-metoxi-N-[1-(7-metoxi-Benzo[1,3]Dioxol-5-	Oxamiquina

imetil]-pirrolidin-3-il]-Benzenosulfonamida	
4-fenil-1-(3-fenilpropil)-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidina	Composto A relacionado a Oxamiquina
dicloridrato de 5-(2-pirrolidinoetil)-4-(2,4,6-trimetoxifenil)tiazol-2-amina	Composto B relacionado a Oxamiquina
5-(N-Etil-N-Isopropil)-Amilorida	Oxatomida
6-[1-hidroxi-2-[4-(2-feniletil)piperidin-1-il]etil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-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-tetrahidroquinolin-2-ona	Panaxatriol
6-[3-(morfolin-4-il)propil]benzotiazol-2(3H)-ona	PAPP
6-[6-(4-hidroxipiperidin-1-il)hexiloxi]-3-metil-2-fenil-4H-1-benzopirran-4-ona	Paroxetina
7-(4-metoxifenil)-4-[4-(4-piridil)butil]hexahidro-1,4-tiazepina	Paxilina
cloridrato de 7-[3-[4-(4-Fluorobenzoi]piperidin-1-il]propoxi]-4H-1-benzopirran-4-ona	p-clorobenzhidrilpiperazina
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-octahidro-1	Isetionato de Pentamidina

H,5H-nafto[1,2,3-ij]quinolizina	
Maleato de Acetofenazina	Metanossulfonato de pergolida
Acrinol	Perospirona
Ajmalina	Metanossulfonato de Fenamil
HCl de Alaproclato	HCl de Fenosafrania
Aloe-Emodin	Pibosero
Hidrato de Sal de D-Tratrato de Alprenolol	Pimozida
HCl de Alprenolol	Cloreto de Pinacianol
AM-193	Pindobind, (+/-)-
Aminobenzotropina	Piperacetazina
HCl de Amiodarona	HCl de Piperidolato
HCl de Amodiaquina	Pirenperona
HCl de Amorolfina	HCl de PPH, (+)-
Amoxapina	Sal de lactato de Prenilamina
AN2/AVex-73; AE-37; ANAVEX 2-73; N-(2,2-Difeniltetrahidrofuran-3-ilmetil)-N,Ndimetilamina	Sal Metanossulfonato de Pridinol
Anavex 1-41; AE-14; cloridrato de N-(5,5-Difeniltetrahidrofuran-3-ilmetil)-N,N-dimetilamina	HCl de Proclidina
Anavex 19-144; AE-37met; AN19/AVex-144	Sal de Hemissulfato de Proflavina
Anavex 7-1037	HCl de Propafenona

Metilbrometo de Anisotropina	HCl de Proparacaína
Anpirtolina	Propiomazina
diHCl ARC 239	Protocilol
HCl de Auramina 0	HCl de Protriptilina
Azaperona	Maleato de pirilamina
Maleato de Azatadina	Pirimetamina
HCl de Azelastina	Éster 2-benzílico de Éster 1-[1-(4-Alililoxi-benzil)-Piperidin-2-ilmetil] de Ácido Pirolidina-1,2-Dicarboxílico
Sulfato de Banetano	Pamoato de Pirvinio
diHBr BD 1008	Fumarato de Quetiapina
BD-1063	HCl de Quinacrina
TetraHCl de Benextramina	Vermelho de Quinaldina
HCl de Benfluorex	Dimaleato de Quipazina
HCl Benidipina	Quipazina, 6-Nitro-, Maleato
HCl de Benoxatiano	Raloxifeno
Fosfato de Benproperina	HCl de Rimantadina
Brometo de Benzododecínio	Cloridrato de Rimcazol
HCl de Benzfetamina	Risperidona
Mesilato de Benztropina	Ritanserina
Hidroxi-naftoato de Befénio	HCl de Ritodrina
HCl de Bepridil	HCl RS 23597-190

Cloreto de Berberina	HCl RS 67333
HCl de Betaxolol	HCl RS 67506
Bifemelano	HCl de Safranin O
diHCl BW 7378	Salmeterol
Malonato de Bopindolol	SB203186
Maleato BP 554	HCl SCH-23390, R(+)-
HCl de Bromhexina	Nitrato de Sertaconazol
HCl de Bromodifenhidramina	Sertindol
Bromperidol	Sertalina
Maleato de Bromfeniramina	HCl de Sibutramina
HCl de BTCP	Cloridrato de Siramesina
HCl de Buclicizina	HCl de SKF-525 ^a
HCl de Buflomedil	HCl de SKF-96365
HCl de Bupropion	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 BW 723C86	Terfenadina
Citrato de Carbetapentano	Composto A relacionado a Terfenadina

Maleato de Carbinoxamina	Mesilato de Tetrindol
Carpipramina DiHCl DiH ₂ O	Malato de Tietilperazina
Carvedilol	Maleato de tioperamida
Cefapirin Benzatina	Tioproperazina
Maleato CGS-12066A	Tioridazina
HCl de cloroprocaina	Tiotixeno
Maleato de Clorfeniramina	Tiotixeno, (E)-
HCl de Clorfenoxamina	Brometo de Tonzônio
Clorprotixeno	Composto A relacionado a Tioconazol
HCl de Cinanserina	HCl de TMB-8
Cinarizina	L-Tartrato de Tolterodina
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	Metanossulfonato Trans-U-50488, (+) -
cis-2-(ciclopropilmetil)-7-(4-fluorobenzoil)perhidropirido[1,2-a]pirazina	Cloreto de Tridihexetil
cis-2-[4-(Trifluorometil)benzil]-3a,4,7,7a-tetrahidroisoindolina	HCl de Trifluoperazina
Hidrato de cisaprida	Trifluperidol HCl
HBr de Citalopram	HCl de Trihexifenidil

Fumarato de Clemastina	Hemi-L-Tartrato de Trimeprazina
HCl de Clemizol	Maleato de Trimipramina
HCl de Clenbuterol	HCl de Tripeleenamina
Brometo de Clidínio	HCl de Triprolidina
Clobenpropit 2HBr	Isómero Z de HCl de Triprolidina
Clofazimina	3,5-Dimetilbenzoato de Tropanil
Tosilato de Clofílio	2-(4-clorofenoxi)Butanoato Tropina, Maleato
Citrato de Clomifeno	U-50488 HCl, (-) -
Composto A relacionado a Clomifeno	U-62066
Clomipramina	Maleato UH 232, (+) -
HCl de Cloperastina	HCl de Vesamicol
HCl de Clorgilina	Vinpocetina
Clozapina	HCl de W-7
Conassine	HCl de WB-4101

De preferência, a tabela acima também inclui haloperidol reduzido. O haloperidol reduzido é um metabólito ativo de haloperidol que é produzido em seres humanos, mostra uma alta afinidade (na faixa nanomolar baixa) para recetores de sigma-1, e produz um bloqueio irreversível de recetores de sigma-1 tanto em animais experimentais e células humanas.

Os exemplos de métodos bem conhecidos da produção de um profármaco de um dado composto em ação são conhecidos para aqueles indivíduos versados na técnica (por exemplo em Krogsgaard-Larsen et al., Textbook of Drug Design and Discovery, Taylor & Francis (abril de 2002)).

O ligante de sigma no contexto da presente invenção tem uma fórmula geral (I) como retratado acima.

Numa modalidade preferencial, R_1 em compostos de fórmula (I) é selecionado de entre H, $-COR_8$, e alquil substituído ou não substituído. Com mais preferência, R_1 é selecionado de entre H, metil e acetil. Uma modalidade mais preferencial é quando R_1 for H.

Numa outra modalidade preferencial, R_2 representa H ou alquil, com mais preferência metil.

Em ainda outra modalidade preferencial da invenção, R_3 e R_4 estão situados nas posições meta e para do grupo fenil, e de preferência, os mesmos são selecionados independentemente de entre halogénio e alquil substituído ou não substituído.

Numa modalidade especialmente preferencial da invenção, tanto R_3 quanto R_4 em conjunto com o fenil grupo formam um sistema de anel fundido opcionalmente substituído (por

exemplo, um grupo aril substituído ou não substituído ou um grupo heterociclil aromático ou não aromático, substituído ou não substituído pode ser fundido), com mais preferência, um sistema de anel de naftil.

Além disso, as modalidades em que n é selecionado de entre 2, 3, 4 são preferenciais no contexto da presente invenção, com mais preferência n é 2.

Finalmente, numa outra modalidade é preferencial que R₅ e R₆ sejam, cada um, independentemente, alquil C₁₋₆, ou em conjunto com o átomo de nitrogénio ao qual os mesmos estão ligados formem um grupo heterociclil substituído ou não substituído, em particular um grupo escolhido de entre grupo morfolinil, piperidinil e pirrolidinil. Com mais preferência, R₅ e R₆ em conjunto formam um grupo morfolina-4-il.

Em modalidades preferenciais adicionais, as preferências descritas acima para os diferentes substituintes são combinadas. A presente invenção é também direcionada a tais combinações de substituições preferenciais na fórmula (I) acima. Em variantes preferenciais da invenção, a combinação da invenção abrange um ligante de sigma de fórmula (I) selecionado de entre:

[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] Etil carboxilato de 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina
- [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona
- [11] 4-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- [12] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- [13] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [14] 1-[2-(1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidina
- [15] 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol
- [16] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- [17] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- [18] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [19] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [20] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol

- [21] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
- [22] 4-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina
- [23] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol
- [24] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina
- [25] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metilpiperazina
- [26] 1-{4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1H-imidazol
- [27] 4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina
- [28] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-fenilpiperidina
- [29] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona
- [30] 2-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
- [31] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- [32] 2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
- [33] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- [34] 1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- [35] 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- [36] 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
- [37] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-

iloxi]etil}morfolina

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

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

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

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

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

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

[44] 4-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina

[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

[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 farmaceuticamente aceitáveis, isómeros ou solvatos.

Numa variante mais preferencial da invenção, o ligante de sigma de fórmula (I) é 4-{2-[5-Metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina. Esse composto particular é designado nos exemplos da presente invenção como composto 63.

Os compostos de fórmula (I) e os seus sais ou solvatos podem

ser preparados como revelado no Pedido anterior N° WO2006/021462.

Como definido anteriormente, os "fármacos quimioterapêuticos" no sentido desta invenção são compostos utilizados em quimioterapia, especialmente aqueles que conferem mitose (divisão celular) ao focalizar células de rápida divisão de modo eficaz. Conforme esses fármacos causam danos às células, os mesmos são chamados de citotóxicos. Alguns fármacos fazem com que as células passem por apoptose (assim chamado de "suicídio celular").

Em uma modalidade preferencial da invenção, o fármaco quimioterapêutico é selecionado de entre fármacos derivados da platina, especialmente a cisplatina de derivados de platina, carboplatina e oxaliplatina; alcaloides de planta e terpenos (terpenoides).

Os "alcaloides de planta" (e terpenoides) são alcaloides derivados de entre plantas que bloqueiam a divisão celular ao prevenir a função de microtúbulo. Dado que os microtúbulos são vitais para divisão celular, sua inibição também interrompe a mitose celular. Os principais exemplos de alcaloides de planta são alcaloides da vinca e taxinas.

Os "alcaloides da vinca" se ligam a locais específicos em tubulina, que inibe a reunião de tubulina em microtúbulos (fase M do ciclo celular). Os mesmos são derivados de entre o vinca-de-Madagáscar, *Catharanthus roseus* (formalmente conhecidos como *Vinca rosea*). Os alcaloides da vinca incluem vincristina, Vinblastina, Vinorelbina e Vindesina.

As "taxinas" são derivados de entre o teixo do pacífico,

Taxus brevifolia. As taxinas aumentam a estabilidade de microtúbulos, prevenindo a separação de cromossomos durante a anáfase. As taxinas preferenciais nessa invenção incluem Paclitaxel e Docetaxel.

Os exemplos de fármacos quimioterapêuticos (por suas marcas comerciais) que podem induzir émise que pode ser prevenida ou tratada com ligantes de sigma são:

Ácido 13-cis-retinóico, 2-CdA, 2-clorodeoxiadenosina, 5-fluorouracil 5-FU, 6-Mercaptopurina, 6-MP, 6-TG 6-tioguanina, Abraxane, Accutane®, Actinomicina-D, Adriamycin®, Adrucil®, Agrylin®, Ala-Cort®, Aldesleucina, Alemtuzumab, ALIMTA, Alitretinoína, Alkaban-AQ®, Alkeran®, ácido all-trans-retinoico, Alfa interferona, Altretamina, Ametopterina, Amifostina, Aminoglutetimida, Anagrelida, Anandron®, Anastrozol, Arabinosil-citosina, Ara-C, Aranesp®, Aredia®, Arimidex®, Aromasin®, Arranon®, Trióxido de arsénio, Asparaginase, ATRA, Avastin®, Azacitidina, BCG, BCNU, Bevacizumab, Bexarotene, BEXXAR®, Bicalutamida, BiCNU, Blenoxane®, Bleomicina, Bortezomib, Busulfano, Busulfex®, C225, Leucovorina cálcica, Campath®, Camptosar®, Camptotecina-11, Capecitabina, Carac TM, carboplatina, Carmustina, Disco de Carmustina, Casodex®, CC-5013, CCNU (o), CDDP (t), CeeNU (t), Cerubidina (t), cetuximab, Clorambucil, cisplatina, Fator Citrovorum, Cladribina, Cortisona, Cosmegen (t), CPT- 11 (o), ciclofosfamida, Cytadren (t), Citarabina, Citarabina lipossomal, Cytosar-U (t), Cytoxan®, Dacarbazina, Dactinomicina, Darbepoetina alfa, Daunomicina, Daunorrubicina, Cloridrato de daunorrubicina (t), Daunorrubicina lipossomal, DaunoXome (t), Decadron, Delta-Cortef (t), Deltasona (t), Denileucina, diftitox, DepoCyt (t), dexametasona, acetato de

dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, Dexasona (t), Dexrazoxano, DHAD (o), DIC (t), Diodex (t), Docetaxel, Doxil (t), Doxorubicina, Doxorubicina lipossomal, Droxia (t), DTIC, DTIC-Dome (t), Duralona (t), Efudex (t), Eligard (t), Ellence (t), Eloxatin (t), Elspar (t), Emcyt (t), Epirubicina, Epoetina alfa, Erbitux, Erlotinibe, Erwinia Lasparaginase (t), Estramustina, Ethyol, Etopophos (t), Etopósido, Fosfato de etopósido (t), Eulexin (t), Evista (t), Exemestano, Fareston (t), Faslodex (t), Femara ®, Filgrastim, Floxuridina, Fludara (t), Fludarabina, Fluoroplex (t), Fluorouracilo, Fluorouracilo (creme), Fluoximesterona, Flutamida, Ácido Folínico (o), FUDR (t), Fulvestrant, G-CSF (t), Gefitinib, Gemcitabina, Gemtuzumab ozogamicina, Gemzar (t), Gleevec™, Gliadel wafer (t), GM-CSF (o), Goserelina, granulócito - Fator estimulador de colônia (t), fator estimulador de colônia de Granulócito macrofage (o), Halotestina (t), Herceptina (t), Hexadrol (t), Hexaleno (t), Hexametilmelamina (t), HMM (t), Hycamtin (t), Hydrea (t), Acetato de hidrocortisona (t), hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona (t), hidroxiurea, Ibritumomab, Ibritumomab Tiuxetano, Idamycin®, Idarubicin Ifex®, IFN-alfa, Ifosfamida, IL-11, IL-2, mesilato de imatinib, Imidazol Carboxamida, Interferon alfa, Interferon Alfa-2b (conjugado PEG) (o), Interleucina - 2 (t), Interleucina -11 (o), Intron A® (interferon alfa-2b), Iressa®, Irinotecano, Isotretinoína, Kidrolase (t), Lanacort (t), L-asparaginase (t), LCR (o), Lenalidomida (Lenolidamida), Letrozol, Leucovorina, Leukeran (t), Leucina (t), Leuprolida, Leurocristina (o), Leustatin (t), Liposomal Ara-C (t), Pred Líquido (t), Lomustina, L-PAM (o), L-Sarcolysin (o), Lupron (t), Lupron Depot (t), Matulano (t), Maxidex (t), Mecloretamina, Cloridrato de mecloretamina,

Medralona (t), Medrol ®, Megace (t), Megestrol, Acetato de Megestrol (o), Melfalano, Mercaptopurina, Mesna, Mesnex (t), Metotrexato, Metotrexato sódico (o), Metilprednisolona, Meticorten (t), Mitomicina, Mitomicina-C (o), Mitoxantrona, M-Prednisol (t), MTC (o), MTX (o), Mustargen (t), Mustina, Mutamicina (t), Myleran (t), Mylocel (t), Mylotarg (t), Navelbine (t), Nelarabina, Neosar (t), Neulasta (t), Neumega (t), Neupogen (t), Nexavar ®, Nilandron (t), Nilutamida, Nipent ®, Mostarda de Nitrogénio (o), Novaldex (t), Novantrona (t), Octreotida, Acetato de octreotida (o), Oncospar (t), Oncovin (t), Ontak (t), Onxal (t), Oprevelcina, Orapred (t), Orasona (t), Oxaliplatina, Paclitaxel, Paclitaxel ligado a uma proteína, Pamidronato, Panretin (t), Paraplatin (t), Pediapred (t), PEG Interferon, Pegaspargase, Pegfilgrastim, PEGINTRON (t), PEG-L-asparaginase, Pemetrexede, Pentostatina, Mostarda de fenilalanina (o), Platinol (t), Platinol-AQ (t), Prednisolona, Prednisona, Prelona (t), Procarbazona, PROCRIT ®, Proleucina (t), Prolifeprospan 20 com Implante de Carmustina (t), Purinethol (t), Raloxifeno, Revlimid ®, Rheumatrex (t), Rituxan (t), Rituximab, Roferon-A®, (interferon alfa-2a) Rubex (t), Cloridrato de rubidomicina (t), Sandostatin ®, Sandostatin LAR (t), Sargramostim, Solu-Cortef (t), Solu-Medrol (t), Sorafenib, STI-571, Estreptozocina, SU11248, Sunitinib, Sutent ®, Tamoxifeno, Tarceva ®, Targretin (t), Taxol ®, Taxotere (t), Temodar ®, Temozolomida, Teniposide, TESPAs (o), Talidomida, Thalomid ®, TheraCys (t), tioguanina, tioguanine Tabloid (t), tiofosfoamida (o), tioplex (t), tiotepa, TICE ®, Toposar (t), Topotecano, Toremifeno, Tositumomab, Trastuzumab, Tretinoína, Trexall (t), Trisenox (t), TSPA (o), VCR (o), Velban (t), Velcade ®, VePesid (t), Vesanoid (t), Viadur (t), Vidaza (t), Vinblastina, Sulfato de Vinblastina (o), Vincasar Pfs (t), Vincristina,

Vinorelbina, Tartrato de vinorelbina (o), VLB (o), VM-26 (o), VP-16 (t), Vumon (t), Xeloda ®, Xyotax, Zanosar (t), Zevalin TM, zinecard (t), Zoladex ®, Ácido zoledrónico e Zometa ®.

Outros fármacos utilizados em terapia de cancro (na maioria das vezes como quimioterapêuticos) são:

(como marcas comerciais): Aldara, Alimta, Androcur, Arimidex, Borea, Caelyx, Campto, Casodex, Decapeptyl, Eloxatin, Eutirox, Faslodex, Femara, Gemzar, Gonapeptyl, Grisetin, Herceptin, Isovorin, Lysodren, Megefren, Metvix, Navelbine, Novaldex, Novantrona, Paraplatin, Procrin, Prostacur, Suprefact, Tamoxifeno Funk, Taxol, Taxotere, Testex, Elmu/ Prolongatum, Tomudex, Utefos, Vepesid, Xeloda, Zoladex; (como compostos ativos): Anastrozol, Bicalutamida, Buserelina, Capecetabina, Cisplatina, Carboplatina, Desoxorubicina, Docetaxel, Etopósido, Fulvestrant, Gemcitabina, Goserelina, Irinotecano, Letrozol, Leuprorrelina, Megestrol, Mitotano, Mitoxantrona, Oxaliplatina, Paclitaxel, Pemetrexede, Raltitrexede, Tamoxifeno, Tegafur, Triptorrelina, Vincristina, Vinblastina, Vinorelbina e Vindesina.

Em uma modalidade preferencial da invenção, o fármaco quimioterapêutico é selecionado de entre taxinas, alcaloides da vinca e fármacos derivados da platina. De preferência, o fármaco quimioterapêutico é selecionado de entre paclitaxel, oxaliplatina e vincristina.

Em uma modalidade mais preferencial da invenção, o fármaco quimioterapêutico é Paclitaxel. Paclitaxel (Taxol®) é um dos fármacos antineoplásicos comumente utilizados e mais

eficazes para o tratamento de tumores sólidos.

Numa outra modalidade mais preferencial da invenção, o fármaco quimioterapêutico é oxaliplatina.

Numa outra modalidade mais preferencial da invenção, o fármaco quimioterapêutico é vincristina.

As combinações preferenciais da invenção compreendem a combinação de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina (composto 63) com um fármaco quimioterapêutico selecionado de entre Paclitaxel, Oxaliplatina e Vincristina.

As combinações mais preferenciais da invenção compreendem a combinação de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina com Paclitaxel e a combinação de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina com Oxaliplatina.

A combinação da invenção pode ser formulada para sua administração simultânea, separada ou sequencial, com pelo menos um transportador, aditivo, adjuvante ou veículo farmacologicamente aceitável. Isso tem a implicação que a combinação dos dois compostos ativos pode ser administrada:

- como uma combinação que está a fazer parte da mesma formulação de medicamento, como dois compostos ativos que são, então, administrados sempre de modo simultâneo.
- como uma combinação de duas unidades, cada com uma das substâncias ativas que dão origem à possibilidade de administração simultânea, sequencial ou separada.

Numa modalidade particular, o ligante de sigma é independentemente administrado de entre o fármaco quimioterapêutico (Isto é, em duas unidades) mas ao mesmo tempo.

Numa outra modalidade particular, o ligante de sigma é administrado primeiro e, então, o fármaco quimioterapêutico é separado ou sequencialmente administrado.

Essas maneiras particulares de administração são, de preferência, utilizadas para prevenir o desenvolvimento de émise como uma consequência de quimioterapia.

Em ainda uma outra modalidade particular, o fármaco quimioterapêutico é administrado primeiro e, então, o ligante de sigma é administrado, separado ou sequencialmente, conforme definido.

Essa maneira particular de administração é, de preferência, utilizada para tratar o desenvolvimento de émise como uma consequência de quimioterapia.

Os materiais ou aditivos auxiliares podem ser selecionados de entre transportadores, excipientes, materiais de suporte, lubrificantes, cargas, solventes, diluentes, corantes, condimentos tais como açúcares, antioxidantes e/ou aglutinantes. No caso de supositórios, isso pode implicar ceras ou ésteres de ácido gordo ou preservativos, emulsificadores e/ou transportadores para aplicação parenteral. A seleção desses materiais e/ou aditivos auxiliares e as quantidades a serem utilizadas dependerão da forma de aplicação da composição farmacêutica.

A combinação farmacêutica de acordo com a invenção pode ser adaptada a qualquer forma de administração, ser por via oral ou parenteral, por exemplo pulmonar, nasal, retal e/ou intravenosa. Por isso, a formulação de acordo com a invenção pode ser adaptada para aplicação sistêmica ou tópica, particularmente, para aplicação dérmica, subcutânea, intramuscular, intra-articular, intraperitoneal, pulmonar, bocal, sublingual, nasal, percutânea, vaginal, oral ou parenteral.

As preparações adequadas para aplicações orais são comprimidos, pílulas, gomas para mastigar, cápsulas, grânulos, gotas ou xaropes.

As preparações adequadas para aplicações parenterais são soluções, suspensões, preparações secas reconstituíveis ou aspersores.

A combinação da invenção pode ser formulada como depósitos em forma dissolvida ou em adesivos, para aplicação subcutânea.

As aplicações em pele incluem pomadas, géis, cremes, loções, suspensões ou emulsões.

A forma adequada de aplicação retal é por meio de supositórios.

Conforme mencionado acima, a combinação de pelo menos um ligante de sigma (tais como, um composto de fórmula geral (I)) e pelo menos um fármaco quimioterapêutico é adequada para sua utilização no tratamento de cancro e prevenção e/ou

tratamento simultâneo de êmese induzida por quimioterapia. Essa combinação pode ser administrada de modo simultâneo, separado ou sequencialmente. Todavia, visto que a quimioterapia é habitualmente combinada com a radioterapia, a combinação também é útil para o tratamento de cancro e prevenção e/ou tratamento simultâneo de êmese que resulta de entre radioterapia.

Numa modalidade particular, o ligante de sigma de acordo com a presente invenção é utilizado na prevenção de êmese induzida por quimioterapia ou radioterapia. Numa outra modalidade particular, o ligante de sigma de acordo com a presente invenção é utilizado no tratamento de êmese induzida por quimioterapia ou radioterapia.

Numa modalidade particular, o ligante de sigma de acordo com a presente invenção é utilizado na prevenção de êmese aguda induzida por quimioterapia ou radioterapia. Numa outra modalidade particular, o ligante de sigma de acordo com a presente invenção é utilizado no tratamento de êmese aguda induzida por quimioterapia ou radioterapia.

Numa modalidade particular, o ligante de sigma de acordo com a presente invenção é utilizado na prevenção de êmese atrasada induzida por quimioterapia ou radioterapia. Numa outra modalidade particular, o ligante de sigma de acordo com a presente invenção é utilizado no tratamento de êmese atrasada induzida por quimioterapia ou radioterapia.

Numa modalidade particular, a combinação de acordo com a presente invenção é utilizada no tratamento de cancro e prevenção simultânea de êmese induzida por quimioterapia ou radioterapia. Numa outra modalidade particular, a combinação

de acordo com a presente invenção é utilizada no tratamento de cancro e tratamento simultâneo de êmese induzida por quimioterapia ou radioterapia.

Conforme notado anteriormente, numa modalidade particular, os ligantes de sigma (tais como compostos de fórmula geral (I)) são úteis ao mesmo tempo contra as duas principais preocupações relacionadas a quimioterapia e radioterapia: dor e êmese induzida. Por conseguinte, uma combinação de acordo com a presente invenção compreende pelo menos um ligante de sigma (tal como um composto de fórmula geral (I)) e pelo menos um fármaco quimioterapêutico para administração simultânea, separada ou sequencial, pode ser indicada para o tratamento de cancro e prevenção e/ou tratamento simultâneo de êmese e dor induzida por quimioterapia ou radioterapia.

Em uma modalidade da invenção, é preferencial que o ligante de sigma seja utilizado 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 o composto particular escolhido e, ademais, variará com o paciente sob tratamento, a idade do paciente, o tipo de cancro e êmese que é tratada. O mesmo irá, geralmente, desejar iniciar o tratamento com pequenas dosagens substancialmente menores que a dose ideal do composto e aumentar a dosagem por pequenos incrementos até que o efeito ideal nas circunstâncias seja alcançado. Quando a composição é administrada por via oral, maiores quantidades do agente ativo serão exigidas para produzir o mesmo efeito que uma quantidade menor dada por via parenteral. Os compostos são úteis da mesma maneira como agentes terapêuticos comparáveis e o nível de dosagem é da mesma ordem de grandeza que é geralmente empregue com esses outros

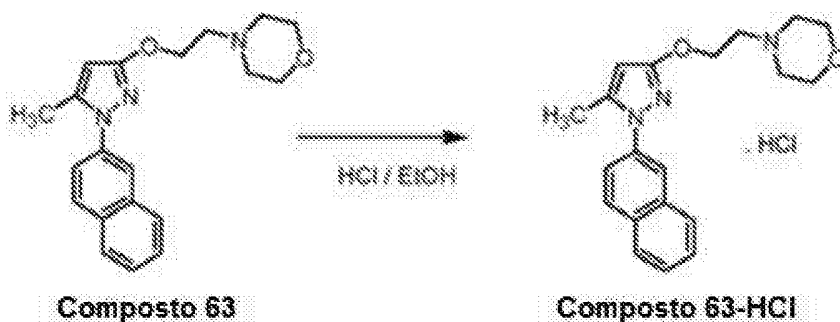
agentes terapêuticos.

Por exemplo, o regime de dosagem que deve ser administrado para o paciente dependerá do peso do paciente, do tipo de aplicação, da condição e gravidade da doença. Um regime de dosagem preferencial compreende uma administração de um composto de fórmula (I) dentro de uma faixa de 0,5 a 100 mg/kg e do fármaco quimioterapêutico de entre 0,15 a 15 mg/kg e é administrado diariamente em uma dose ou várias doses.

Os exemplos e as figuras a seguir são meramente ilustrativos de certas modalidades da invenção e não podem ser considerados como limitativos em qualquer maneira.

Exemplos

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



O composto 63 pode ser preparado conforme revelado no pedido anterior nº WO2006/021462. Seu cloridrato pode ser obtido de acordo com o procedimento a seguir:

O composto 63 (6,39 g) foi dissolvido em etanol saturado com

HCl, em seguida, a mistura foi agitada por alguns minutos e evaporada até à secura. O resíduo foi cristalizado de entre isopropanol. Os licores-mãe de entre a primeira cristalização proporcionaram uma segunda cristalização por concentração. Ambas as cristalizações tomadas em conjunto produziram 5,24 g (63 %) do sal de cloridrato correspondente (m.p. = 197 a 199 °C.)

NMR de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 10,85 (bs, 1H), 7,95 (m, 4H), 7,7 (dd, $J=2,2, 8,8$ Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 5,9 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,55-3,4 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 2,35 (s, 3H). Pureza de HPLC: 99,8%

Exemplo 2. Avaliação das propriedades antieméticas de composto 63

As propriedades antieméticas do composto 63 foram avaliadas em combinação com a administração intraperitoneal da cisplatina de agente quimioterapêutico no furão livre consciente (*Mustela putorius furo*). A Figura 1 mostra esses resultados.

Os agentes quimioterapêuticos que incluem cisplatina obtêm uma resposta emética imediata no dia de terapia, que é, êmese aguda, e também náuseas e vômitos prolongados durante até 5 dias posteriormente, ou seja, êmese atrasada. A cisplatina danifica o epitélio gastrointestinal e provoca a êmese aguda através do estímulo de recetores 5-HT₃ em fibras aferentes abdominais, enquanto que o mecanismo preciso de êmese atrasada não foi completamente revelado. Na prevenção de êmese aguda, os antagonistas de recetor 5-HT₃ são eficazes tanto em animais quanto em humanos. Ao contrário, a incidência de êmese atrasada não é suficientemente reduzida

por antagonistas de recetor 5-HT₃. Os estudos recentes sugeriram o envolvimento de recetores de NK1 e da substância P na geração de émesa atrasada que segue o tratamento com agentes quimioterapêuticos

2.1 Procedimentos

Pelo menos 12 dias antes de seu primeiro tratamento, os furões foram cirurgicamente implantados com dispositivos de telemetria. Os pesos corporais individuais foram registados antes do tratamento, no momento da implantação do dispositivo de telemetria, um dia antes da iniciação do tratamento e após a conclusão da sessão de tratamento, no momento de eutanásia, para cada animal, respetivamente.

Os animais foram tratados de acordo com o seguinte cronograma:

Grupo	Descrição	Número de animal	Nível de dose (mg/kg)	Volume de dose (ml/kg)	Concentração de dose (mg/mL)	Administração por dia	Número de dias de tratamento
A	veículo (0,9% de NaCl)	1 a 4	0	2	0	3	3
B	Dose alta	5 a 8	80	2	40	1	1
C	Dose baixa	9 a 12	40	2	20	3	3
D	Dose alta	13 a 16	80	2	40	3	3
Animais de grupo A, B, C e D foram administrados por via intraperitoneal.							

Os animais foram doseados e monitorizados conforme a seguir:

Dia nº	Grupo	Números de animais
0 a 3	A, B, C e D	1 e 2; 5 e 6; 9 e 10; 13 e 14
7 a 10	A, B, C e D	3 e 4; 7 e 8; 11 e 12; 15 e 16

Em todos os grupos (incluindo grupo A), nos dias 0 e 7, a

cisplatina foi administrada no nível de dose de 5 mg/kg por via intraperitoneal (5 mL/kg) em animais em jejum.

Em todos os grupos, nos dias 0 e 7, o primeiro tratamento com o veículo ou o item de teste foi administrado 1 hora antes do tratamento de cisplatina.

Ademais, no grupo B, apenas uma administração de item de teste foi feita (1 hora antes da cisplatina) enquanto que em grupos A, C e D, oito administrações adicionais foram realizadas a cada 8 horas por 3 dias.

A temperatura corporal, a pressão abdominal e a atividade do músculo abdominal (EMG) foram registadas em animais tratados, no dia 0 e dia 7, respetivamente, a começar aproximadamente 1 hora antes da primeira administração do veículo e do item de teste e para pelo menos 72 horas que seguem a primeira administração do veículo e do item de teste.

Após a última medição programada, os animais foram submetidos à eutanásia sem necropsia.

2.2 Sistema de teste

Espécies/estirpe:	O furão doméstico (<i>Mustela putorius furo</i>), emasculado e castrado.
Fornecedor:	Marshall Bioresources, 5800 Lake Bluff Road, North Rose NY 14516 EUA.
Número de animais no estudo:	20 machos.
Idade de iniciação de teste:	Pelo menos 19 semanas.

Faixa de peso corporal na 1,0 a 1,5 kg.
iniciação do tratamento
(dia 0 ou 7):

Justificativa: o furão é considerado como a espécie de padrão-ouro para o exame de émise.

2.3 Pecuária

Alojamento: Um local para o período de aclimatização e um outro local para o período de teste (observação de émise e de dosagem), em um prédio com condicionamento de ar (Prédio G7):

Temperatura: 19 a 25 °C,

Humidade relativa: $\geq 35\%$,

Trocas de ar: Mínimo 10 trocas de ar por hora,

Ciclo de iluminação: 12 horas de luz (artificial) / 12 horas no escuro.

As condições ambientais (dentro das faixas-alvo através do teste)

O ciclo escuro normal foi interrompido (para até 1 hora) para permitir tratamentos de +16 h, +40 h e +64 h e os outros procedimentos programados. Considerou-se que essas diferenças não afetaram a saúde dos animais ou o resultado do estudo.

Confinamento em gaiola: Os animais foram alojados em 4 gaiolas plásticas (cada uma com 1100 x 730 x 650 mm). Cada gaiola foi ligada por tubos a outras gaiolas que permitem que os animais exerçam sua atividade de entocamento natural durante o período de pré-teste. Desde a noite antes do primeiro tratamento em diante, os animais foram alojados de modo único em gaiola plástica (900 x 520 x 520 mm).

Estratificação: Raspagem de madeira irradiada e sem pó (LAB SHAVING) produzida a partir de madeira de árvore conífera. De entre 03 de agosto de

2009 (dia 6), a estratificação foi esterilizada ao invés de ser irradiada.

Dieta: A dieta completa do furão (Diet F, Dietex). Quantidade distribuída: aproximadamente 100 g dieta/animal/dia. A dieta foi distribuída duas vezes por dia (aproximadamente 50 g em cada distribuição) durante o pré-teste. De entre o anoitecer do dia antes do primeiro tratamento, a dieta foi distribuída uma vez por dia (aproximadamente 100 g). Nos dias -1 e 6, os animais tratados receberam 150 g de dieta (50 g de manhã, então, 100 g no final do dia). Os animais foram deixados em jejum por aproximadamente 1 hora antes da primeira administração do veículo, o item de teste e o controle positivo no dia 0 ou dia 7. Após a implantação de dispositivo de telemetria, todos os animais recebidos duas vezes ao dia e durante 3 dias, 10 mL de um suplemento de alimento líquido (Fortol® C+, Intervet SA).

Água: Água potável canalizada macia e filtrada (0,2 mm) estava disponível *ad libitum* (através de taças). A água é analisada duas vezes ao ano para contaminantes químicos e bacterianos por Laboratoire Santé Environnement Hygiene de Lyon, França.

2.4 Procedimentos de pré-tratamento

Procedimento de saúde animal: Por fornecedor, todos os animais receberam uma vacinação padrão (raiva e cinomose) e foram emasculados e castrados (cirurgias nos dias 12, 20 e 22 de maio, 03 e 24 de junho de 2009). Todos os animais receberam uma inspeção clínica para problemas com saúde no momento da chegada. Durante o período de aclimação, os animais foram observados diariamente para sinais clínicos e, pelo menos, duas vezes ao dia (no começo e no final de um dia de trabalho normal) para

	mortalidade/morbidez.
Período de aclimação:	Pelo menos 20 dias entre a chegada do animal e o início do tratamento.
Peso corporal:	Os animais foram ponderados na chegada (dados são mantidos nos dados brutos do estudo), no dia de implantação, no dia antes da alocação durante o período de aclimação, no dia antes do tratamento e no dia de eutanásia.
Identificação animal:	Os animais foram identificados por implantes de microchip (Sistema de Monitoramento Animal de Laboratório Eletrónico, Bio Medic Data Systems), inserido na região interescapular por fornecedor nos dias 04 ou 30 de junho de 2009.
Alocação para grupos de tratamento:	Realizado de forma aleatória.

2.5 Preparação animal

Procedimentos de implantação de telemetria:

Pelo menos 12 dias antes do seu primeiro tratamento, todos os animais foram implantados com um dispositivo de telemetria.

Procedimentos cirúrgicos

24 horas antes dos procedimentos cirúrgicos, os animais receberam antibioterapia com longa duração de amoxicilina (Clamoxil® LA, Pfizer Italia SRL, 10 mg/kg, intramuscular).

Os animais foram anestesiados com uma injeção intramuscular de cloridrato de cetamina (Imalgène 500®, Merial SAS; 10 mg/kg) e cloridrato de xilazina (Rompun® 2%, kyp Kiel; 2 mg/kg). O pelo no abdómen foi cortado. Durante a cirurgia, o nível de anestesia foi mantido com anestésico gasoso (1 a

3% de isoflurano em oxigénio). O corpo transmissor foi implantado sob condições assépticas na cavidade abdominal.

A atividade eletromiográfica (EMG) do músculo abdominal foi monitorizada ao implantar as 2 derivações biopotenciais (derivações que se estendem para fora do corpo de dispositivo e consistem numa hélice de fio de aço inoxidável de grau médico inserida numa tubagem de silicone) no músculo reto abdominal esquerdo.

A pressão abdominal desenvolvida durante as contrações de músculo abdominal de regurgitação e/ou expulsões foi medida com o cateter de pressão (tubagem de poliuretano que se estende para fora do corpo de dispositivo) posicionado de modo intraperitoneal.

Procedimentos pós-cirúrgicos

- Profilaxia antibiótica com longa duração de amoxicilina (Clamoxil® LA, Pfizer Itália SRL, 10 mg/kg, intramuscular), uma vez aproximadamente 24 horas após os procedimentos cirúrgicos,
- Profilaxia analgésica com ácido tolfenámico (Tolfédine 4%®, Laboratoire Vétoquinol SA, 4 mg/kg; Intramuscular), apenas uma vez após a implantação e uma vez 48 horas depois.

2.6 Administração de composto 63 e veículo

Via: Intraperitoneal.

Método de administração: A injeção de bolus com uso de uma seringa estéril e agulha introduzidas por via intraperitoneal na área pélvica.

Frequência: Grupos A, C e D: uma administração a cada 8 horas durante 3 dias (dia 0 a 3 e dia 7 a 10); para um total de 9 administrações ("regime de dose múltipla"),
Grupo B: uma administração no dia 0 ou 7 ("dose única").

Volume de administração: 2 mL/kg.
Os volumes de dose individual foram calculados com uso do último peso corporal registrado.

Um motivo para a escolha da via de administração é que: a via intraperitoneal foi selecionada como uma via de administração que permite uma exposição de plasma satisfatória.

2.7 Administração de item emetogénico

Via: Intraperitoneal.

Método de administração: A injeção de bolus com uso de uma seringa estéril e agulha introduzidas por via intraperitoneal na área pélvica.

Frequência: Uma administração para cada animal, no dia 0 ou 7, uma hora após o primeiro tratamento com o item de teste

Volume de administração: 5 mL/kg.
Os volumes de dose individual foram calculados com uso do último peso corporal registrado.

2.8 Avaliação de dados

2.8.1 Caracterização de émise de entre sinais de telemetria

A émise é distinguida por contrações abdominais rítmicas que estão associadas a expulsão por via oral de material líquido ou sólido de entre o trato gastrointestinal, que é a vomitar ou não estão associadas à passagem de material, que é movimentos de regurgitação. O padrão característico da

pressão abdominal e da atividade eletromiográfica da parede abdominal durante o reflexo de vômito foi utilizado para caracterizar as propriedades emetogénicas do item de teste e a resposta emética (curso de tempo).

Quando considerada necessário para permitir uma melhor avaliação, os sinais de EMG bruto foram filtrados, retificados e integrados.

2.8.2 Avaliação de episódios eméticos

Para a avaliação de episódios eméticos, eventos de regurgitação e expulsão foram considerados em conjunto.

Para cada animal, o número de regurgitações e expulsões por períodos de 1 hora após a administração de cisplatina foi determinado.

A émise induzida por cisplatina foi dividido em duas fases distintas:

- a fase aguda de entre 0 a 16 horas após a administração de cisplatina,
- a fase retardada de entre 18 a 72 horas após a administração de cisplatina.

Para cada animal, o número total de regurgitações e expulsões foi determinado para a fase aguda e a fase retardada.

Os resultados são expressados como erro padrão 6 de média aritmética da média (s.e.m.).

Para avaliação das propriedades antieméticas do composto de item de teste 63, a émise induzida por cisplatina foi dividida em duas fases distintas, a fase aguda de entre 0 a 16 horas e a fase retardada de entre 18 a 72 horas.

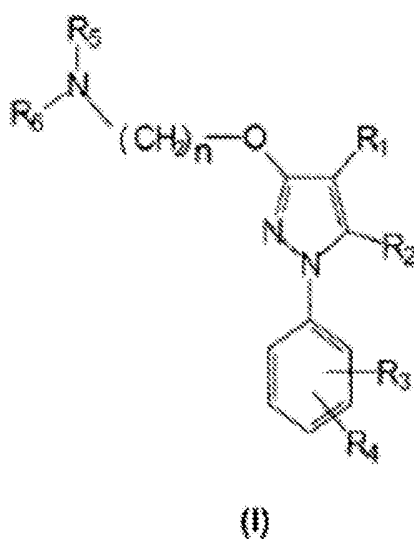
Resultados

Com a administração do composto 63, 80 mg/kg, em regime de dose múltipla (9 tratamentos), o número de eventos eméticos durante a fase retardada foi marcadamente diminuído, com um número total máximo de 39 EE entre 62 e 63 horas (Figura 1).

Lisboa,

REIVINDICAÇÕES

1. Ligante de sigma para utilização na prevenção e/ou tratamento de êmese induzida por quimioterapia ou radioterapia, sendo o dito ligante de sigma **caracterizado por** ter a fórmula geral (I):



em que

R₁ é selecionado de entre o grupo formado por hidrogénio, alquil substituído ou não substituído, cicloalquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, aril substituído ou não substituído, arilalquil substituído ou não substituído, heterociclíil não aromático substituído ou não substituído, heterociclíil aromático substituído ou não substituído, heterociclílalquil 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 halogénio;

R₂ é selecionado de entre o grupo formado por hidrogénio,

alquil substituído ou não substituído, cicloalquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, aril substituído ou não substituído, arilalquil substituído ou não substituído, heterociclil aromático ou não aromático, substituído ou não substituído, heterociclilalquil substituído ou não substituído, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ e halogénio;

R₃ e **R₄** são independentemente selecionados de entre o grupo formado por hidrogénio, alquil substituído ou não substituído, cicloalquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, aril substituído ou não substituído, arilalquil substituído ou não substituído, heterociclil aromático ou não aromático, substituído ou não substituído, heterociclilalquil substituído ou não substituído, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ e halogénio, ou em conjunto os mesmos formam um sistema de anel fundido opcionalmente substituído;

R₅ e **R₆** são independentemente selecionados de entre o grupo formado por hidrogénio, alquil substituído ou não substituído, cicloalquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, aril substituído ou não substituído, arilalquil substituído ou não substituído, heterociclil aromático ou não aromático, substituído ou não substituído, heterociclilalquil substituído ou não substituído, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ e halogénio, ou em conjunto formam, com o átomo de nitrogénio ao qual os mesmos estão ligados, um grupo heterociclil aromático ou não aromático, substituído ou não substituído;

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

t é 1, 2 ou 3;

R₈ e **R₉** são cada independentemente selecionados de entre hidrogénio, alquil substituído ou não substituído, cicloalquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, aril substituído ou não substituído, heterociclil aromático ou não aromático, substituído ou não substituído, alcoxi substituído ou não substituído, ariloxi substituído ou não substituído e halogénio;

ou um sal, estereoisómero ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

2. Ligante de sigma para utilização, de acordo com reivindicação 1, **caracterizado por** **R₁** ser selecionado de entre H, -COR₈ e alquil substituído ou não substituído.

3. Ligante de sigma para utilização, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizado por** **R₂** ser H ou alquil.

4. Ligante de sigma para utilização, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado por** **R₃** e **R₄** em conjunto formarem um sistema de anel naftil fundido.

5. Ligante de sigma para utilização, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado por** **R₅** e **R₆** em conjunto formarem um grupo morfolina-4-il.

6. Ligante de sigma para utilização, de acordo com qualquer

reivindicação precedente, **caracterizado por** ser selecionado de entre o grupo que consiste em:

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

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,
 (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,
 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina,
 N-benzil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-metilbutan-1 -amina,
 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,
 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,
 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,
 1-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina, e
 5-metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-

pirazol,

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

7. Ligante de sigma para utilização, de acordo com qualquer reivindicação precedente, sendo o ligante de sigma **caracterizado por** ser 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

8. Ligante de sigma, de acordo com qualquer reivindicação precedente, **caracterizado por** ser para prevenção e/ou tratamento simultâneo de êmese induzida por quimioterapia ou radioterapia e dor.

9. Combinação **caracterizada por** ser de pelo menos um ligante de sigma, conforme definido em qualquer das reivindicações 1 a 8, e pelo menos um fármaco quimioterapêutico para administração simultânea, separada ou sequencial, para utilização no tratamento de cancro e prevenção e/ou tratamento simultâneo de êmese induzida por quimioterapia ou radioterapia.

10. Combinação para utilização, de acordo com reivindicação 9, **caracterizada por** o fármaco quimioterapêutico ser selecionado de entre o grupo formado por taxinas, alcaloides da vinca e fármacos derivados da platina.

11. Combinação para utilização, de acordo com reivindicação 10, **caracterizada por** o fármaco quimioterapêutico ser selecionado de entre paclitaxel, oxaliplatina e vincristina.

12. Combinação para utilização, de acordo com qualquer das reivindicações 9 a 11, **caracterizada por** compreender 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}

morfolina e paclitaxel.

13. Combinação para utilização, de acordo com qualquer das reivindicações 9 a 11, **caracterizada por** compreender 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil} morfolina e oxaliplatina.

14. Combinação para utilização, de acordo com qualquer das reivindicações 9 a 11, **caracterizada por** compreender 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil} morfolina e vincristina.

Lisboa,

RESUMO

"LIGANTES DE SIGMA PARA A PREVENÇÃO E/OU TRATAMENTO DE ÊMESE INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA OU RADIOTERAPIA"

A presente invenção refere-se à utilização de um ligante de sigma, preferencialmente um ligante de sigma de fórmula (I), para prevenir ou tratar êmese induzida por um agente quimioterapêutico ou radioatividade, especialmente êmese induzida por taxinas, alcaloides da vinca ou fármacos quimioterapêuticos de platina.

FIGURE 1

