

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 193**

51 Int. Cl.:

C07D 231/20 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07723021 .7**

96 Fecha de presentación: **02.03.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1996554**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.12.2008**

54

Título: **Inhibidores del receptor sigma**

30

Prioridad:

02.03.2006 EP 06004198

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

05.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

05.12.2012

73

Titular/es:

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

72

Inventor/es:

**CUBERES-ALRISEN, ROSA y
HOLENZ, JÖRG**

74

Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 392 193 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores del receptor sigma

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma (σ), y más particularmente con algunos derivados de pirazol, a procedimientos de preparación de dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en terapia y profilaxis, en particular para el tratamiento de psicosis.

Antecedentes de la invención

10 La búsqueda de agentes terapéuticos nuevos ha ayudado en gran medida en años recientes a una mejor comprensión de la estructura de proteínas y otras biomoléculas relacionadas con enfermedades objetivo. Una clase importante de estas proteínas es el receptor sigma (σ), un receptor de superficie celular del sistema nervioso central (SNC) el cual se puede relacionar con efectos disfóricos, alucinógenos y estimulantes cardíacos de opioides. A partir de estudios de la biología y función de los receptores σ se han presentado pruebas de que los ligandos del receptor σ pueden ser útiles en el tratamiento de psicosis y trastornos del movimiento tales como distonia y discinesia tardía y alteraciones motoras relacionadas con corea de Huntington o síndrome de Tourette y enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. *et al.*, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha informado que el ligando del receptor σ conocido rimcazol muestra clínicamente efectos en el tratamiento de psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. *J. Neuropsychiatry* 1989, 1, 7). Los sitios de unión σ tienen afinidad preferencial por los isómeros dextrorrotatorios de ciertos benzomorfanos opiáceos tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)pentazocina y también para algunos narcolépticos tales como haloperidol.

20 El receptor σ tiene por lo menos dos subtipos, los cuales se pueden diferenciar por isómeros estereoselectivos de estos medicamentos farmacóaticos. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 (σ -1) y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma (σ -2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos. Los ligandos σ endógenos no se conocen, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos de medicamentos mediados por el sitio σ incluyen modulación de la función de receptor glutamato, respuesta de neurotransmisores, neuroprotección, comportamiento y cognición (Quirion, R. *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86). La mayor parte de los estudios han implicado que los sitios de unión σ (receptores) son elementos del plasmalema de la cascada de transducción de señales. Los medicamentos declarados como ligandos σ selectivos se han evaluado como antipsicóticos (Hanner, M. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores σ en el SNC, sistema inmunitario y endocrino han sugerido una probabilidad de que puedan servir como enlace entre los tres sistemas.

30 En vista de las aplicaciones terapéuticas potenciales de agonistas o antagonistas del receptor σ , se ha realizado un gran esfuerzo para encontrar ligandos selectivos. De esta manera, la técnica anterior divulga diferentes ligandos de receptor σ .

35 La solicitud de patente internacional WO 91/09594 describe de manera genérica una clase amplia de ligandos del receptor σ , algunos de los cuales son compuestos de 4-fenilpiperidina, -tetrahidropiridina o -piperazina que tienen un sustituyente, opcionalmente sustituido, arilo o heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi o alcoxialquilo en el átomo de N del anillo. Los términos arilo y heteroarilo se definen por mención al número de dichos sustituyentes.

40 La solicitud de patente europea EP 0 414 289 A1 describe de manera genérica una clase de derivados de 1,2,3,4-tetrahidroespiro[naftaleno-1,4'-piperidina] y 1,4-dihidroespiro[naftaleno-1,4'-piperidina] sustituidos en el átomo de N de piperidina con un grupo hidrocarburo que se afirma tiene actividad selectiva antagonista del receptor σ . El término hidrocarburo, como se define en esta patente, abarca todos los posibles grupos de cadena lineal, cíclica, heterocíclica, etc. No obstante, sólo los compuestos que tienen bencilo, fenetilo, cicloalquilmetilo, furilo o tienilmetilo o alquilo inferior o alquenilo, como el sustituyente hidrocarburo en el átomo de nitrógeno de piperidina se describen de manera específica. Se establecen los compuestos para desplazar la di-tolilguanidina (DTG) tritiada de los sitios σ con potencias mejores a 200 nM. Se menciona a 1'-bencil-1,2,3,4-tetrahidroespiro[naftalen-1,4'-piperidina] como un compuesto particularmente preferido.

45 La solicitud de patente europea EP 0 445 974 A2 describe de manera genérica los derivados correspondientes de espiro[indano-1,4'-piperidina] y espiro[benzociclohepteno-5,4'-piperidina]. Nuevamente, los compuestos se establecen únicamente para desplazar di-tolilguanidina (DTG) tritiada de los sitios σ con potencias mejores de 200 nM.

50 La solicitud de patente europea EP0 431 943 A se refiere a una clase adicional extremadamente amplia de compuestos espiropiperidina sustituidos en el átomo de N-de piperidina y que se reivindica son útiles como antiarrítmicos y para

5 función dañada de la bomba cardíaca. Dicha aplicación ejemplifica varios compuestos, la mayoría de los cuales contienen un sustituyente oxo y/o sulfonilamino en el sistema de anillo cíclico espiro. Del resto de los compuestos, la parte principal tiene otro sustituyente polar unido al núcleo espiro y/o tienen algunos sustituyentes polares en el sustituyente sobre el átomo de N de piperidina. No se proporciona sugerencia o indicación acerca del efecto de los compuestos sobre el receptor σ .

Las solicitudes de patentes EP 518 805 A y WO 02/102387 describen ligandos de receptor σ que tienen estructuras de piperidina y espiropiperidina.

10 Con respecto a la estructura química de los compuestos descritos en la presente solicitud de patente, existen ciertos documentos en la técnica anterior los cuales describen derivados de pirazol caracterizados, entre otras cosas, por estar sustituidos por grupos aminoalcoxi en diferentes posiciones del grupo pirazol.

La patente US 4.337.263 describe 1-aril-4-arilsulfonil-3-aminopropoxi-1H-pirazoles, en donde el grupo amino puede estar constituido por un grupo N-ciclo tal como un grupo morfolina, piperidina o pirrolidina. Se utilizan como agentes hipolipemiantes o hipocolesteroléminates.

15 La patente FR 2301250 describe compuestos similares a los mencionados antes tales como 1,4-diaril-3-aminoalcoxipirazoles en donde el grupo amino comprende pirrolidina, piperidina, hidroxipiperidina, morfolina o derivados de piperazina.

La solicitud de patente US 2003/0144309 se refiere a pirazoles con su posición 3 sustituida por un grupo dimetilaminoetoxi y presenta en su posición 4 un grupo pirimidina. Se utilizan como inhibidores de actividad de JNK3, Lck o Src cinasa.

20 La solicitud de patente internacional WO 02/092573 describe compuestos pirazol sustituidos como inhibidores de SRC y otras proteínas cinasas.

La solicitud de patente internacional WO 2004/017961 describe compuestos pirazol en donde la posición 3 está sustituida por un grupo alcoxi unido directamente a una amida cíclica, los cuales se utilizan para tratar terapéuticamente y/o evitar una afección relacionada con hormona sexual en un paciente.

25 La patente US. 6.492.529 describe derivados pirazol los cuales se utilizan para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Estos compuestos presentan en la posición 5 un grupo urea unido en algunos casos a un grupo morfolino etoxi.

La solicitud de patente internacional WO 04/016592 se refiere a compuestos pirazol para inhibir prenilación de proteína, el cual comprende en la posición 5, entre otros, un grupo alcoxi unido directamente a una amida cíclica.

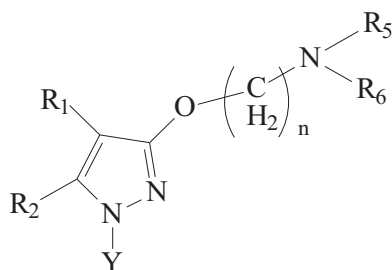
30 No obstante, ninguno de estos documentos sugiere el efecto de estos compuestos en el receptor σ .

Aún existe la necesidad de encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica hacia el receptor σ , que sean tanto eficaces como selectivos y que tengan buenas propiedades de "medicamentos" es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con administración, distribución, metabolismo y excreción.

Sumario de la invención

35 Hemos encontrado ahora una familia de derivados de pirazol estructuralmente distintos, los cuales son inhibidores particularmente selectivos del receptor σ . Los compuestos presentan un grupo pirazol el cual está caracterizado por la sustitución en la posición 3 por un grupo alquilo unido directamente a un nitrógeno.

La invención se enfoca a un compuesto ("no reivindicado") de la fórmula I:



(I)

en la que

10 R_1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-C=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_tR_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ o halógeno;

15 R_2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-C=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_tR_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ o halógeno;

Y se selecciona de fenilo o naftilo sustituido o no sustituido; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ramificado o lineal sustituido o no sustituido; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido o no sustituido; heterociclilo sustituido o no sustituido;

20 R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-C=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_tR_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ o halógeno; juntos forman, con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido;

25 n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8;

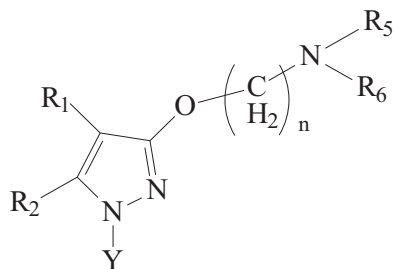
t es 1, 2, ó 3;

R_8 y R_9 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o halógeno;

30 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereoisómeros en cualquier relación de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos.

La invención también se enfoca a un compuesto ("no reivindicado") de la fórmula I:

35



5

en la que

10 **R₁** se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicliilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉ - C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

15 **R₂** se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicliilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉ - C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

Y se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ramificado o lineal sustituido o no sustituido; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido o no sustituido; heterociclilo sustituido o no sustituido;

20 **R₅** y **R₆** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicliilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉ - C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno; juntos forman, con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido;

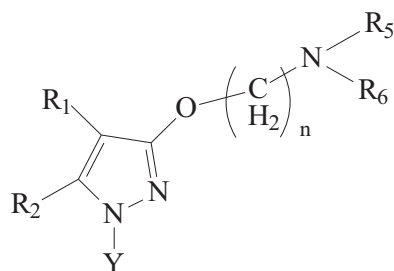
n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ú 8;

25 **t** es 1, 2, ó 3;

R₈ y **R₉** se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o halógeno;

30 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereoisómeros en cualquier relación de mezclado o una sal correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos.

La invención también se enfoca a un compuesto ("no reivindicado") de la fórmula I:



(I)

en la que

R_1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-C=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_tR_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ o halógeno;

R_2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-C=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_tR_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ o halógeno;

Y se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ramificado o lineal sustituido o no sustituido; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido o no sustituido;

R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-C=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_tR_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$ o halógeno; juntos forman, con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido;

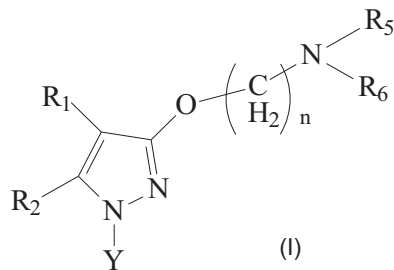
n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8;

t es 1, 2, ó 3;

R_8 y R_9 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o halógeno;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereoisómeros en cualquier relación de mezclado o una sal correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos.

La invención también se enfoca a un compuesto ("no reivindicado") de la fórmula I:



(I)

en la que

R₁ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclihalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉ - C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

5 **R₂** se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclihalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉ - C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

Y se selecciona de terbutilo o ciclohexilo;

10 **R₅** y **R₆** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclihalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉ -C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno; juntos forman, con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido;

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

t es 1, 2, ó 3;

R₈ y **R₉** se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o halógeno;

20 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereoisómeros en cualquier relación de mezclado o una sal correspondiente del mismo o un solvato correspondiente del mismo.

La invención se enfoca a un compuesto de la fórmula I:

25 en la que

Y es terc-butilo no sustituido o bien ciclohexilo no sustituido.

30 **R₁** se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclihalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉ - C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

R₂ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclihalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉ - C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

35 Y se selecciona de terbutilo o ciclohexilo;

40 **R₅** y **R₆** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclihalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉ -C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno; juntos forman, con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido;

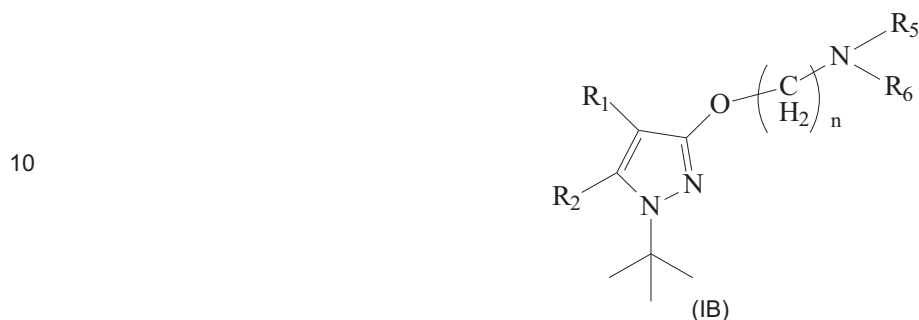
n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ú 8;

t es 1, 2, ó 3;

45 **R₈** y **R₉** se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o halógeno;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereoisómeros en cualquier relación de mezclado o una sal correspondiente del mismo o un solvato correspondiente del mismo.

5 En una realización preferida el compuesto de acuerdo con la invención es un compuesto de fórmula IB:



en la que

15 **R₁** se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

20 **R₂** se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

25 **R₅** y **R₆** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno; juntos forman, con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido;

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

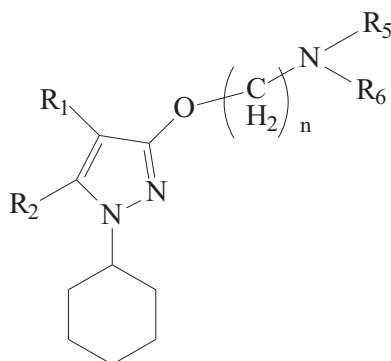
30 **t** es 1, 2, ó 3;

R₈ y **R₉** se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o halógeno;

35 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereoisómeros en cualquier relación de mezclado o una sal correspondiente del mismo o un solvato correspondiente del mismo.

En otra realización preferida de la invención, el compuesto de acuerdo con la invención es un compuesto de fórmula IC:

40



(IC)

10 en la que

R₁ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenoil sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

R₂ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenoil sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

R₅ y **R₆** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenoil sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno; juntos forman, con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido;

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

t es 1, 2, ó 3;

R₈ y **R₉** se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenoil sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o halógeno;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereoisómeros en cualquier relación de mezclado o una sal correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos.

En una realización **R₁** de fórmulas I o Ib se selecciona de H, halógeno, -COR₈ o alquilo sustituido o no sustituido, preferiblemente se selecciona de H, Cl, metilo o acetilo.

En una realización, **R₁** de fórmulas I o Ib es hidrógeno.

En una realización, **R₂** de fórmulas I o Ib es H, arilo, C(O)OR₈ o alquilo, preferiblemente metilo, isopropilo, fenilo, C(O)O-C₂H₅ o H.

En una realización, **n** de fórmula I o Ib se selecciona de 2, 3, 4, preferiblemente 2.

En una realización, **R₅** y **R₆** de fórmula I o Ib se seleccionan de hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido, preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo o butilo.

En una realización, R_5 y R_6 de fórmula I o Ib forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido;

preferiblemente forman un heterocíclico sustituido o no sustituido con 5 ó 6 átomos en el anillo, opcionalmente con un átomo de C en el anillo que está sustituido por un heteroátomo que se selecciona de N, S u O,

- 5 de manera más preferible forma una forma sustituida o no sustituida de piperidina, pirrolidina, piperazina o morfolina, especialmente la forma no sustituida de piperidina, pirrolidina o morfolina.

Los ejemplos especialmente preferidos de acuerdo con la invención se seleccionan de:

- --1-[2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]-piperidina
- --4-[2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]-morfolina
- 10 • --2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina
- --1-terbutil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- --4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-morfolina
- --1-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-piperidina
- --2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina
- 15 • 1-ciclohexil-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-pirazol;
- 4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-2,6-dimetilmorfolina;
- 1-(4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona;
- 1-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-4-fenilpiperidina;
- 2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina;
- 20 • 1-ciclohexil-5-metil-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-pirazol;
- 1-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperidina;
- 4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolina;
- 4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-2,6-dimetilmorfolina;
- 1-(4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona;
- 25 • 4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietilbutan-1-amina;
- 4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietilbutan-1-amina;
- 1-ciclohexil-5-metil-3-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)-1H-pirazol;
- 1-ciclohexil-3-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)-1H-pirazol;
- 1-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperidina;
- 30 • 1-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-piperidina;
- 4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)morfolina;
- 4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-2,6-dimetilmorfolina;
- 4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-morfolina;

- 4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-2,6-dimetilmorfolina;
- 1-(4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperazin-1-il)etanona;
- 1-(4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperazin-1-il)etanona;
- oxalato de --1-[2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidina;
- 5 • oxalato de --4-[2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]morfolina;
- oxalato de --2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina;
- oxalato de --1-terbutil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol;
- oxalato de --4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolina;
- oxalato de --1-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperidina;
- 10 • oxalato de --2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina
- oxalato de 1-ciclohexil-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-pirazol;
- oxalato de 4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-2,6-dimetilmorfolina;
- oxalato de 1-(4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona;
- oxalato de 1-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-4-fenilpiperidina;
- 15 • oxalato de 2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina;
- oxalato de 1-ciclohexil-5-metil-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-pirazol;
- oxalato de 1-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperidina;
- oxalato de 4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolina;
- oxalato de 4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-2,6-dimetilmorfolina;
- 20 • oxalato de 1-(4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona;
- oxalato de 4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietilbutan-1-amina;
- oxalato de 4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietilbutan-1-amina;
- oxalato de 1-ciclohexil-5-metil-3-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)-1H-pirazol;
- oxalato de 1-ciclohexil-3-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)-1H-pirazol;
- 25 • oxalato de 1-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperidina;
- oxalato de 1-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperidina;
- oxalato de 4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)morfolina;
- oxalato de 4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-2,6-dimetilmorfolina;
- oxalato de 4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)morfolina;
- 30 • oxalato de 4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-2,6-dimetilmorfolina;
- oxalato de 1-(4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperazin-1-il)etanona; o

- oxalato de 1-(4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperazin-1-il)etanona;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezclado, u otra sal correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos.

5

Un subgrupo especialmente preferido de ejemplos de acuerdo con la invención se seleccionan de:

- --1-[2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]-piperidina
- --4-[2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]-morfolina
- --2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina

10

- --1-terbutil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- oxalato de --1-[2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidina;
- oxalato de --4-[2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]morfolina;
- oxalato de --2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina;
- oxalato de --1-terbutil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol;

15

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezclado, u otra sal correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos.

Otro subgrupo especialmente preferido de ejemplos de acuerdo con la invención se seleccionan de:

20

- --4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-morfolina
- --1-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-piperidina
- --2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina
- 1-ciclohexil-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-pirazol;
- 4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-2,6-dimetilmorfolina;

25

- 1-(4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona;
- 1-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-4-fenilpiperidina;
- 2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina;
- 1-ciclohexil-5-metil-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-pirazol;
- 1-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperidina;

30

- 4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolina;
- 4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-2,6-dimetilmorfolina;
- 1-(4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona;
- 4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietilbutan-1-amina;
- 4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietilbutan-1-amina;

- 1-ciclohexil-5-metil-3-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)-1H-pirazol;
 - 1-ciclohexil-3-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)-1H-pirazol;
 - 1-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperidina;
 - 1-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperidina;
- 5
- 4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)morfolina;
 - 4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-2,6-dimetilmorfolina;
 - 4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)morfolina;
 - 4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-2,6-dimetilmorfolina;
 - 1-(4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperazin-1-il)etanona;
- 10
- 1-(4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperazin-1-il)etanona;
 - oxalato de --4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolina;
 - oxalato de --1-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperidina;
 - oxalato de --2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina
 - oxalato de 1-ciclohexil-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-pirazol;
- 15
- oxalato de 4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-2,6-dimetilmorfolina;
 - oxalato de 1-(4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona;
 - oxalato de 1-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-4-fenilpiperidina;
 - oxalato de 2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina;
 - oxalato de 1-ciclohexil-5-metil-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-pirazol;
- 20
- oxalato de 1-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperidina;
 - oxalato de 4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolina;
 - oxalato de 4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-2,6-dimetilmorfolina;
 - oxalato de 1-(4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona;
 - oxalato de 4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietilbutan-1-amina;
- 25
- oxalato de 4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietilbutan-1-amina;
 - oxalato de 1-ciclohexil-5-metil-3-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)-1H-pirazol;
 - oxalato de 1-ciclohexil-3-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)-1H-pirazol;
 - oxalato de 1-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperidina;
 - oxalato de 1-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperidina;
- 30
- oxalato de 4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)morfolina;
 - oxalato de 4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-2,6-dimetilmorfolina;

- oxalato de 4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)morfolina;
- oxalato de 4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-2,6-dimetilmorfolina;
- oxalato de 1-(4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperazin-1-il)etanona; o
- oxalato de 1-(4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperazin-1-il)etanona;

5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezclado, u otra sal correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos.

10 Otro aspecto de la invención se enfoca a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero o solvato del mismo.

En otro aspecto, la invención se enfoca a una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto como se define anteriormente o una sal, enantiómero, precursor o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 En un aspecto adicional, la invención se enfoca al uso de un compuesto de fórmula I o IB para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición mediada por el receptor σ .

En otra realización preferida, los compuestos como se definen anteriormente se utilizan en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de diarrea, trastornos de lipoproteína, síndrome metabólico, tratamiento de concentraciones elevadas de triglicéridos, quilomicronemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, especialmente hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia que incluye el trastorno tanto 20 esporádico como familiar (hipertrigliceridemia heredada), migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, deficiencia en el aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, depresión, estrés, condición psicótica, esquizofrenia; inflamación, enfermedades autoinmunes o cáncer; trastornos de ingestión de alimento, la regulación del apetito, para la 25 reducción, incremento o mantenimiento del peso corporal, para la profilaxis y/o tratamiento de obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes tipo II, preferiblemente diabetes tipo II causada por obesidad; o el uso con una herramienta farmacológica, como ansiolítico o como inmunosupresor.

En una realización más preferida, el medicamento es para el tratamiento de dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras condiciones de dolor, alodinia y/o hiperalgesia, especialmente alodinia mecánica.

30 Las preferencias y realizaciones mencionadas antes se pueden combinar para proporcionar compuestos o usos preferidos adicionales.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos típicos de esta invención inhiben de manera eficaz y selectiva al receptor σ .

En la presente descripción los siguientes términos tienen el significado indicado:

35 "alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de átomos de carbono e hidrógeno que no contienen saturación, que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y el cual está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, terbutilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo opcionalmente pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes tales como un arilo, halo, hidroxilo, alcoxi, carboxi, ciano, carbonilo, acilo, alcocarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquilio, etc. Si está sustituido por arilo tenemos un 40 radical "aralquilo" tal como bencilo y fenetilo.

El término "alquenilo" se refiere a un radical alquilo que tiene por lo menos 2 átomos de carbono y que tiene uno o más enlaces insaturados.

45 El término "cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o bicíclico estable de 3 a 10 miembros el cual está saturado o parcialmente saturado y el cual consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno tal como ciclohexilo o adamantilo. A menos que se establezca de otra manera específicamente en la memoria, el término

"cicloalquilo" significa incluir radicales cicloalquilo los cuales están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como alquilo, halo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, etc.

5 El término "arilo" se refiere a radicales de anillo sencillo y múltiple que incluyen radicales de anillo múltiple que contienen grupos arilo separados y/o fusionados. Los grupos arilo típicos contienen de 1 a 3 anillos separados o fusionados y de 6 a 18 átomos de carbono en el anillo tal como un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo opcionalmente puede estar sustituido por uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxicarbonilo, etc.

10 El término "heterociclilo" se refiere a un radical de anillo de 3 a 15 miembros estable el cual consiste de átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, de manera más preferible, un anillo de 5 ó 6 miembros con uno o más heteroátomos. Puede ser aromático o no aromático. Para los propósitos de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico el cual puede incluir sistemas de anillo fusionado y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo opcionalmente pueden estar oxidados; el átomo de nitrógeno opcionalmente puede estar cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar saturado parcial o completamente o ser aromático. Los ejemplos de dichos heterociclos incluyen, pero no se limitan a azepinas, bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, coumarina, morfolina, pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc. El término "heterociclilalquilo" en consecuencia se refiere a un radical "heterociclilo" que está conectado vía una cadena "alquilo".

20 El término "alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -ORa en donde Ra es un radical alquilo como se define anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, etc.

El término "amino" se refiere a un radical de la fórmula -NH₂, -NHRa o -NRaRb, opcionalmente cuaternizado.

Los términos "halo" o "hal" se refiere al halógeno tal como bromo, cloro o flúor.

25 Las referencias en la presente memoria a grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren a la porción especificada que puede estar sustituida en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como fluoro, cloro, bromo y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; amino, azido; ésteres, por ejemplo ésteres de ácido carbónico, etc.; grupos (C=O) tales, por ejemplo, acetilo, propanoilo, etc.; grupos alquilo que incluyen a aquellos grupos que tienen 1 a aproximadamente 2 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono y de manera más preferible 1-3 átomos de carbono; grupos alquenoilo y alquinoilo que incluyen grupos con 1 o más enlaces insaturados y de 2 a aproximadamente 12 carbonos o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxi con uno o más enlaces oxígeno y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxi tal como fenoxi; grupos alquiltio que incluyen aquellas porciones que tienen uno o más enlaces tioéter y de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo que incluyen aquellas porciones que tienen 1 o más enlaces sulfinilo y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono y de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo que incluyen aquellas porciones que tienen 1 o más enlaces sulfonilo y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo tales como los grupos que tienen 1 o más átomos de N y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más átomos de carbono, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique de otra manera, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, cada sustitución es independiente de la otra.

45 A menos que se establezca de otra manera, los compuestos de la invención también significan la inclusión de compuestos los cuales difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto para la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbón por un carbón enriquecido con ¹³C o ¹⁴C o un nitrógeno enriquecido con ¹⁵N están dentro del alcance de esta invención.

50 El término "sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier sal, éster, solvato o cualquier otro compuesto, farmacéuticamente aceptable, el cual, cuando se administra al receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto como se describe en la presente memoria. No obstante, se apreciará que las sales que no son farmacéuticamente aceptables también se encuentran dentro del alcance de la invención dado que estas pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, profármacos y derivados se puede llevar a cabo por procedimientos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos que se proporcionan en la presente se sintetizan a partir del compuesto de origen el cual contiene una porción básica o ácida por procedimientos químicos convencionales. Generalmente dichas sales se preparan, por ejemplo, al hacer reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada o del ácido en agua o en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido mineral tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metansulfonato y p-toluensulfonato. Los ejemplos de las sales de adición alcalina incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilemetanolamina, trietanolamina, glucamina y sales de aminoácidos básicos.

Los derivados profármacos particularmente favorecidos o son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando dichos compuestos se administran a un paciente (por ejemplo al permitir que un compuesto administrado oralmente sea absorbido más fácilmente en la sangre) o el cual incrementa el suministro del compuesto de origen a un compartimiento biológico (por ejemplo el cerebro o el sistema linfático) en relación a la especie de origen.

Cualquier compuesto que sea un precursor de un compuesto de fórmula (I) o (IB) también se describe en la presente solicitud. El término "profármaco" se utiliza en su sentido más amplio y abarca a aquellos derivados que se convierten *in vivo* a los compuestos de la invención. Dichos derivados se le ocurrirán con facilidad a aquellos expertos en la técnica e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula, y sin limitación, los siguientes derivados de los presentes compuestos: ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales de metal, carbamatos y amidas. Los ejemplos de procedimientos bien conocidos para producir un precursor de un compuesto de acción dada se conocen por aquellos expertos en la técnica y se pueden encontrar, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen *et al.* en "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (Abril 2002).

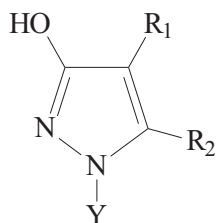
Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina ya sea como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los procedimientos de solvatación se conocen generalmente dentro de la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, el solvato es un hidrato.

Los compuestos de fórmula (I) o (IB) o sus sales o solvatos preferiblemente están en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se quiere indicar, por ejemplo, que tienen un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable que excluye los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores y que no incluyen material que se considera tóxico a los niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza de la sustancia de medicamento preferiblemente son superiores a 50%, de manera más preferible superiores a 70%, de manera más preferible superiores a 90%. En una realización preferida, es superior a 95% del compuesto de fórmula (I) o (IB), o de sus sales, solvatos o precursores.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) o (IB) descrito anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros que dependen de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo Z, E). Los isómeros solos, enantiómeros o diastereoisómeros y mezclas de los mismos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) o (IB) definidos anteriormente se pueden obtener por procedimientos de síntesis disponibles similares a los descritos en la patente US 4.337.263 o FR 2 472 564. Por ejemplo, se pueden preparar al condensar un compuesto de fórmula (Ib):

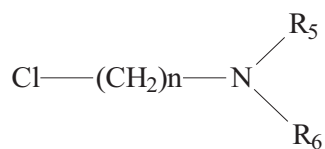
5



(II)

en la cual R_1 , R_2 e Y son como se define anteriormente en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III):

10



(III)

15 en la cual R_5 , R_6 y n son como se definen anteriormente en la fórmula (I).

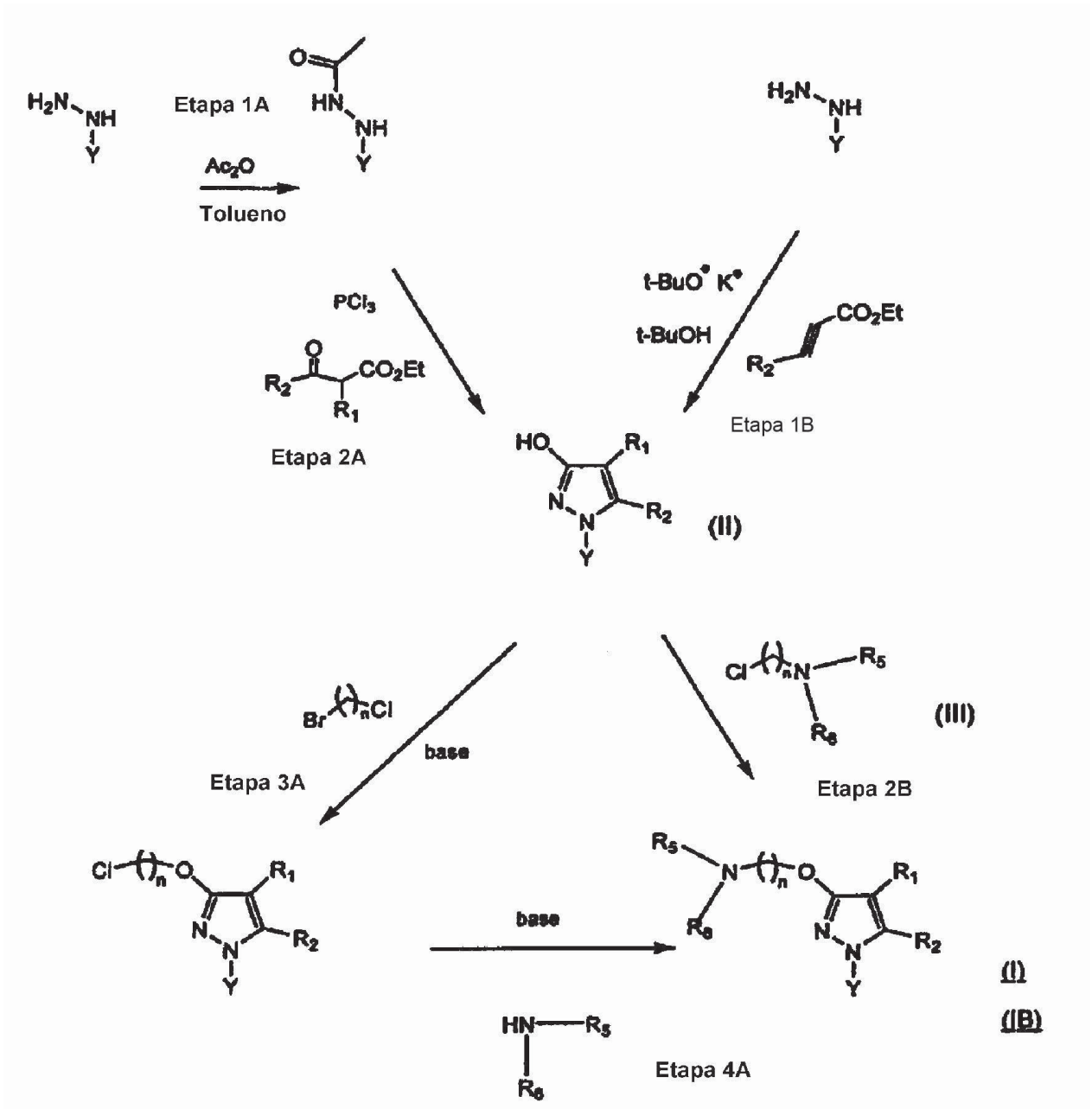
La reacción de los compuestos de fórmulas (II) y (III) preferiblemente se llevan a cabo a una temperatura en el intervalo de 60 a 120°C en un solvente aprótico pero no se limitan a dimetilformamida (DMF) en presencia de una base inorgánica, tal como K_2CO_3 .

Un esquema general para sintetizar los compuestos (II), (I) o (IB) es:

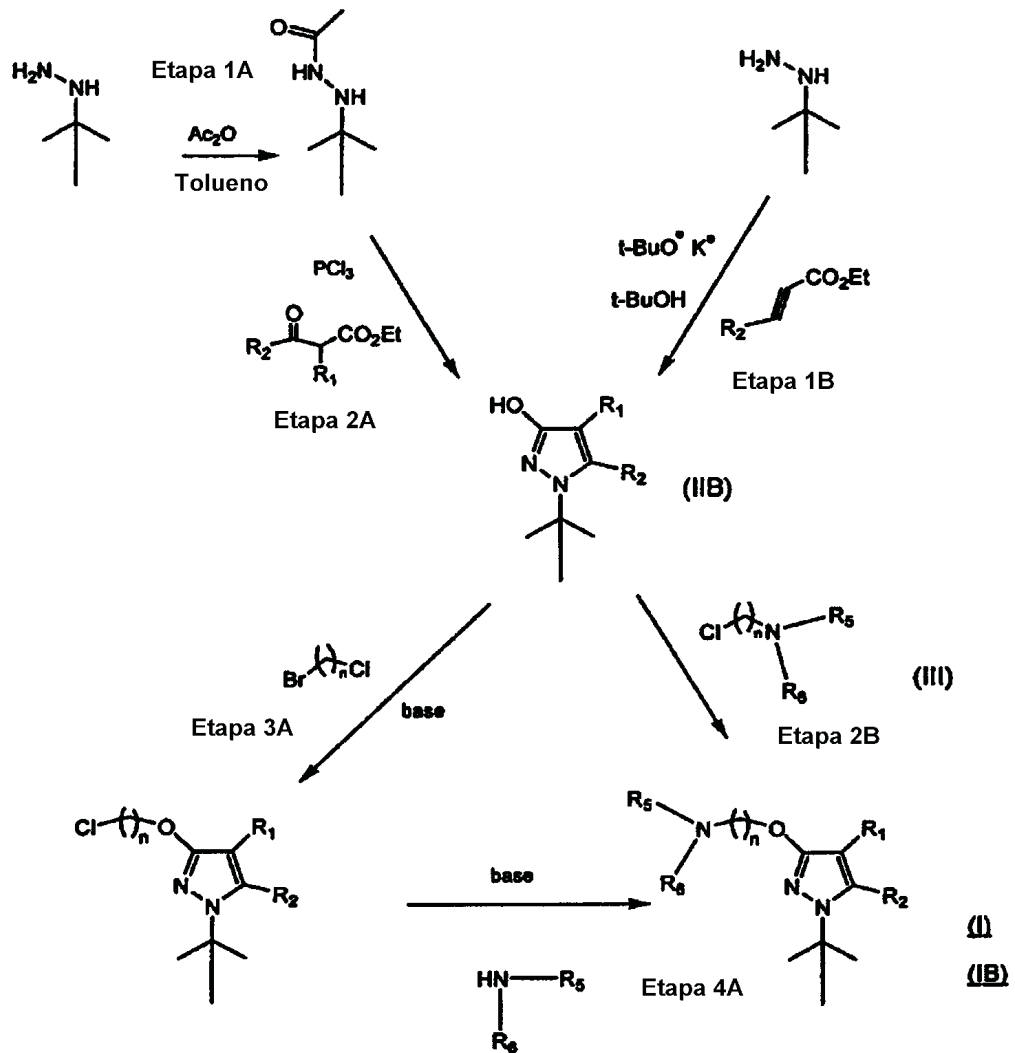
20

Esquema general de síntesis

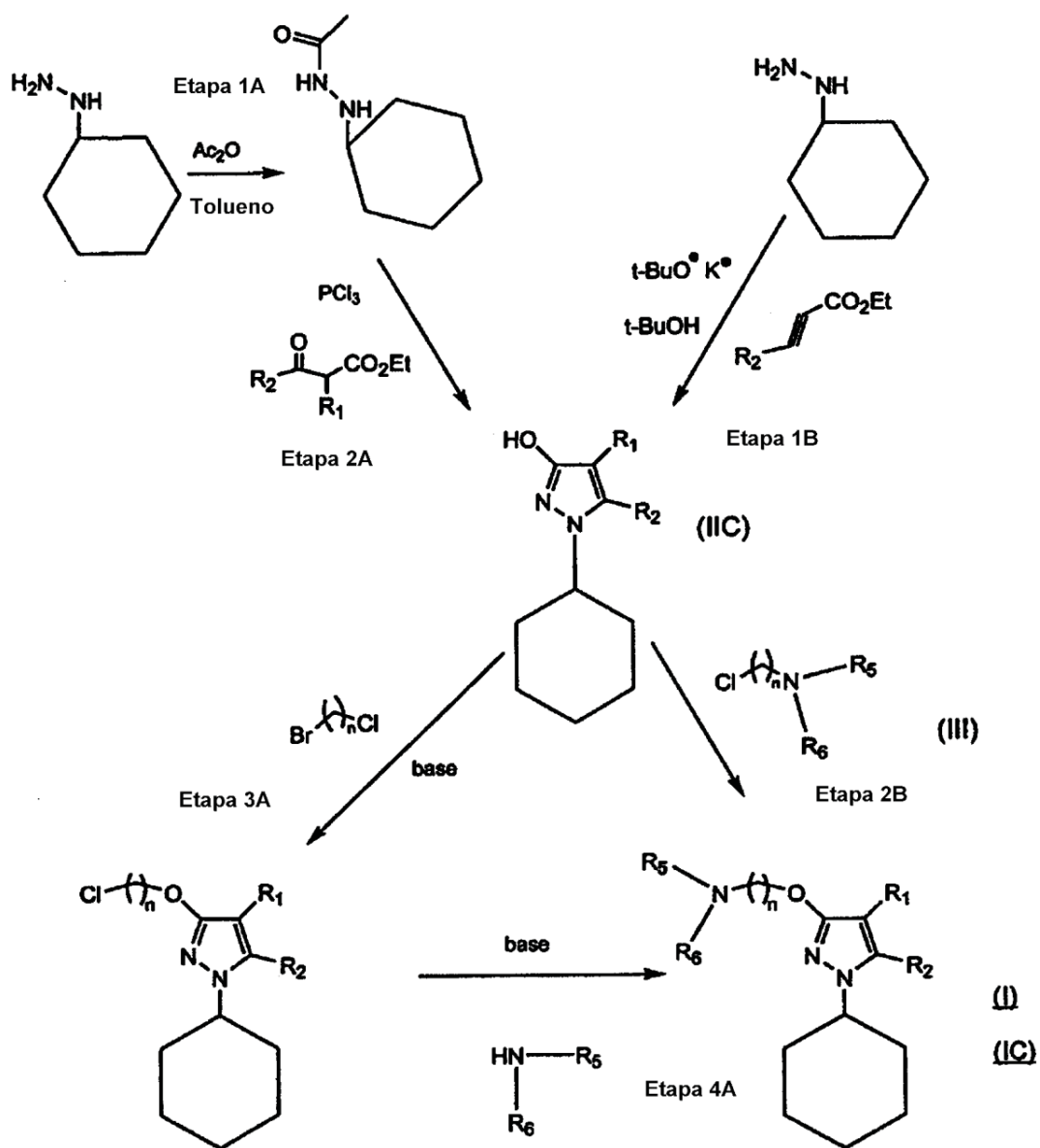
Esquema I:



Esquema II



Esquema III:



El compuesto (II) intermediario también se puede preparar como se describe en la bibliografía (véase L.F. Tietze *et al.*, *Synthesis*, (11), 1079-1080, 1993; F. Effenberger y W. Hartmann, *Chem. Ver.* 102(10), 3260-3267, 1969). También se puede preparar por procedimientos convencionales, como se puede ver en los ejemplos de síntesis de la presente solicitud de patente.

5

Los compuestos de fórmula (III) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por procedimientos convencionales.

Si se desea, los productos de reacción que se obtengan se pueden purificar por procedimientos convencionales tales como cristalización y cromatografía. Cuando los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los

compuestos de la invención generan mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si existen centros quirales, los compuestos se pueden preparar en forma racémica o se pueden preparar enantiómeros individuales ya sea por síntesis enantioespecífica o por resolución.

- 5 Una forma preferida farmacéuticamente aceptable es la forma cristalina que incluye dicha forma en composición farmacéutica. En el caso de sales y solvatos las porciones iónicas y de solventes adicionales también deben ser no tóxicas. Los compuestos de la invención pueden estar presentes en formas polimórficas diferentes, si se pretende que la invención abarque la totalidad de dichas formas.

10 Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un procedimiento para tratar o evitar una enfermedad medida por receptor σ , procedimiento el cual comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define anteriormente o una composición farmacéutica de los mismos. Entre las enfermedades mediadas por σ que se pueden tratar están diarrea, trastornos de lipoproteínas, síndrome metabólico, tratamiento de concentraciones elevadas de triglicéridos, quilomicronemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, especialmente hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia que
15 incluye trastorno tanto esporádico como familiar (hipertrigliceridemia heredada), migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, deficiencia de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, depresión, tensión o estrés, dolor, dolor especialmente neuropático, dolor inflamatorio u otras condiciones de dolor, alodinia y/o hiperalgesia,
20 especialmente alodinia mecánica, condición psicótica, esquizofrenia; inflamación, enfermedades autoinmunes o cáncer; trastornos de ingestión de alimentos, regulación de apetito para reducción, incremento o mantenimiento del peso corporal para la profilaxis y/o tratamiento de obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes tipo II, preferiblemente diabetes tipo II causada por obesidad. Los compuestos de la invención también se pueden utilizar como herramienta farmacológica o como ansiolítico o inmunosupresor.

25 El término "herramienta farmacológica" se refiere a la propiedad de los compuestos de la invención a través de los cuales son ligandos particularmente selectivos para receptores σ lo cual implica que el compuesto de fórmula I, descrito en esta invención, se puede utilizar como un modelo para probar estos compuestos como ligandos σ , por ejemplo, cuando se sustituyen ligandos radioactivos y también se pueden utilizar para elaborar modelos de acciones fisiológicas relacionadas con receptores σ .

30 La presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención o una sal, derivado, precursor o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable para administración a un paciente.

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

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

Las composiciones orales sólidas se pueden preparar por procedimientos convencionales de combinación, relleno o elaboración de comprimidos. Se pueden utilizar operaciones de combinación repetidas para distribuir el agente activo a través de aquellas composiciones que utilizan grandes cantidades de materiales de relleno. Dichas operaciones son convencionales en la técnica. Se pueden preparar, por ejemplo, comprimidos mediante granulación en húmedo o en seco y opcionalmente se pueden recubrir de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden adaptar para administración parenteral, tales como soluciones estériles, suspensiones o productos liofilizados en una forma de dosificación unitaria apropiada. Se pueden utilizar excipientes adecuados tales como agentes que proporcionan volumen, agentes amortiguadores o tensioactivos.

50 Las formulaciones mencionadas se prepararán utilizando procedimientos estándar tales como los que se describen o a los

que se hace referencia en la farmacopea española y de EE.UU. y en los textos de referencia similares.

La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser por cualquier procedimiento adecuado tal como infusión intravenosa, preparaciones orales y administración peritoneal y administración intravenosa. Se prefiere la administración oral para la comodidad del paciente y el carácter crónico de las enfermedades que se van a tratar.

Generalmente, una cantidad administrada eficaz de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto seleccionado, la gravedad del trastorno que es tratado y el peso del paciente. No obstante, los compuestos activos típicamente se administrarán una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces al día, con dosis diarias totales típicas en el intervalo de 0.1 a 1000 mg/kg/día.

Los compuestos y composiciones de esta invención se pueden utilizar con otros medicamentos para proporcionar un tratamiento combinado (terapia de combinación). Los otros medicamentos pueden formar parte de la misma composición o se pueden proporcionar como una composición separada para administración al mismo tiempo o en un momento diferente.

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente como ilustración adicional.

Ejemplos

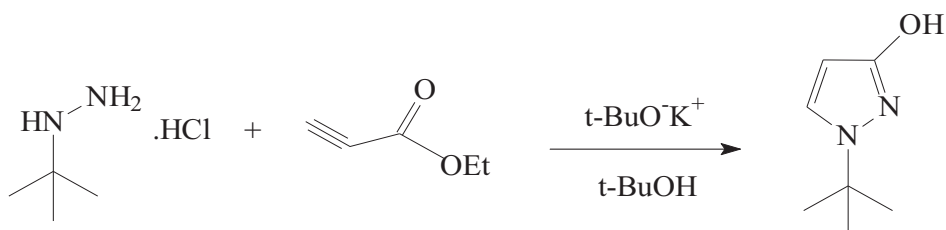
Química:

Los siguientes compuestos de acuerdo con la invención se sintetizan de acuerdo con el Esquema I (todo) Esquema II (ejemplos 1 a 4) y Esquema III (ejemplos 5 a 7):

Ejemplo 1

Síntesis de oxalato de 4-(2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolina

Esquema 1 - Etapa 1B.- Síntesis de 1-terbutil-1H-pirazol-3-ol

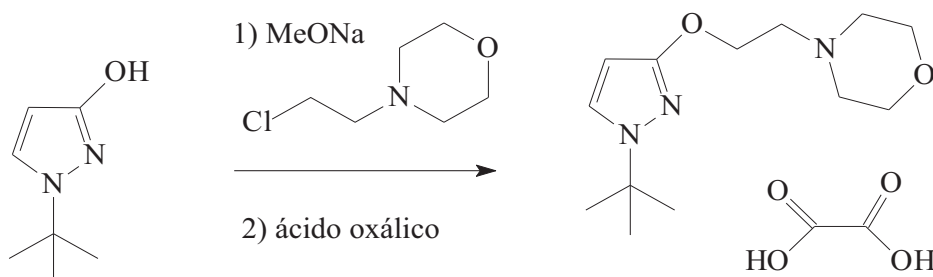


Se suspende clorhidrato de terbutilhidrazina (4,5 g, 35,7 mmoles) en 35 ml de terbutanol a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla se calienta a 35°C, se agrega a gotas propiolato de etilo (3,85 g, 39,3 mmoles) y después de enfriar con hielo se se agrega lentamente terbutóxido de potasio (13,8 g, 107 mmoles) en porciones pequeñas. La mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se evapora al vacío, se agrega agua al vacío y se extrae con diclorometano. La fase acuosa se acidifica por adición de ácido acético, se evapora a sequedad al vacío y el residuo se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y evaporan lo que proporciona 53 mg de 1-terbutil-1H-pirazol-3-ol como un sólido color beige.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 9,5 (s, 1H), 7,5 (d, J = 2,3Hz, 1H), 5,4 (d, J = 2,3Hz, 1H), 1,4 (s, 9H).

Etapa 2B) Síntesis de oxalato de 4-[2-(1-(terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]morfolina

5



10

Se agrega 1-terbutil-1H-pirazol-3-ol (0,15 g, 1,11 mmoles) en 2 ml de metanol y clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (0,23 g, 1,22 mmoles) a una solución de 85% de metóxido de sodio (0,21 g, 3,33 mmoles) en 4 ml de metanol, en una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla se calienta y se somete a reflujo durante la noche. Después de evaporar el solvente al vacío, el residuo resultante se divide entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y evaporan a sequedad. El residuo crudo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol 9/1) lo que proporciona 105 mg de 1-[2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]morfolina.

15

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 7,5 (d, J = 2,4Hz, 1H), 5,6 (d, J = 2,4Hz, 1H), 4,1 (t, J = 8,5Hz, 2H), 3,55 (t, J = 4,6Hz, 4H), 2,6 (t, J = 5,8Hz, 2H), 2,4 (m, 4H), 1,4 (s, 9H).

La sal con ácido oxálico se prepara como sigue:

20

El compuesto de base libre obtenido previamente se disuelve en 0,5 ml de acetona, se agrega una solución de ácido oxálico (40 mg, 0,44 mmoles) en 0,5 ml de acetona y la mezcla resultante se deja reposar a temperatura ambiente lo que proporciona 120 mg de un sólido blanco que corresponde a la sal oxalato.

P.f. = 146-150°C.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 7,6 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 2,4Hz, 1H), 4,25 (t, J = 5,2Hz, 2H), 3,7 (t, J = 4,6Hz, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

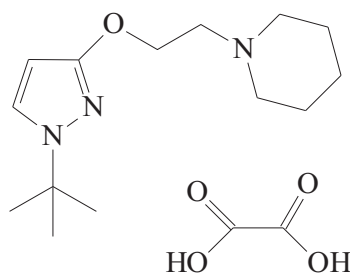
25

Se preparan los siguientes ejemplos 2-7 con las mismas etapas de síntesis utilizadas en el Ejemplo 1.

Ejemplo 2

Oxalato de 1-[2-(1-(terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidina

30



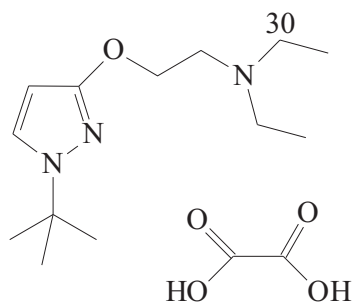
35

Sólido blanco. P.f. = 123-126°C.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 7,6 (d, J = 2,4Hz, 1H), 5,7 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,3 (t, J = 4,8Hz, 2H), 3,3 (t, J = 4,8Hz, 2H), 3,15 (m, 4H), 1,7 (m, 4H), 1,5 (m, 2H), 1,4 (s, 9H).

Ejemplo 3**Oxalato de 2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina**

5

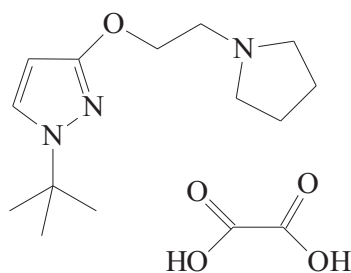


10 Sólido blanco. P.f. = 96-98°C.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 7,6 (d, J = 2,4Hz, 1H), 5,7 (d, J = 2,4Hz, 1H), 4,3 (t, J = 5,2Hz, 2H), 3,35 (t, J = 4,6Hz, 2H), 3,1 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,15 (m, 6H).

Ejemplo 4**Oxalato de 1-terbutil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol**

15



20

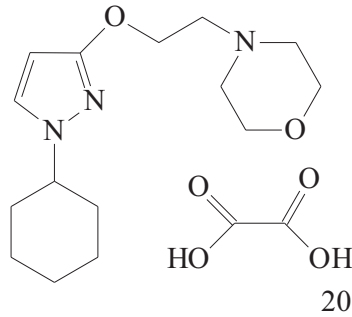
Sólido color beige. P.f. = 82-88°C.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 7,6 (d, J = 2,3Hz, 1H), 5,7 (d, J = 2,3Hz, 1H), 4,3 (t, J = 5,1Hz, 2H), 3,5 (t, J = 5,1Hz, 2H), 3,3 (m, 4H), 1,9 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo 5

Oxalato de 4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-morfolina

5



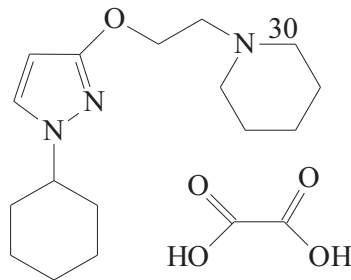
10 Sólido blanco. P.f. = 135-140°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,2 (d, J = 2,4Hz, 1H), 5,6 (d, J = 2,4Hz, 1H), 4,5 (t, J = 4,6Hz, 2H), 4,0 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,5 (t, J = 4,6Hz, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,7-1,55 (m, 3H), 1,4-1,2 (m, 3H).

Ejemplo 6

Oxalato de 1-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperidina

15



20

Sólido blanco. P.f. = 105-110°C.

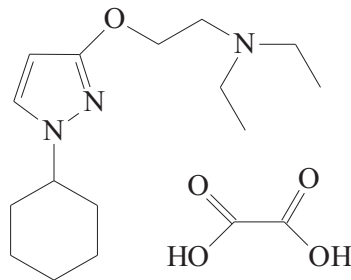
RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 12,2 (s amplio, 1H), 7,2 (d, J = 2,4Hz, 1H), 5,6 (d, J = 2,4Hz, 1H), 4,5 (t, J = 4,6Hz, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,7 (d, J = 11,6Hz, 2H), 3,45 (t, J = 4,5Hz, 2H), 2,8 (t, J = 11,8Hz, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,9 (m, 3H), 1,7 (m, 3H), 1,4-1,15 (m, 4H).

25

Ejemplo 7

Oxalato de 2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietilamina

30



25

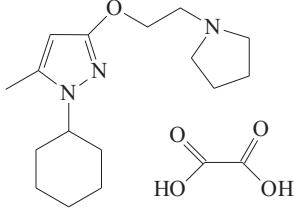
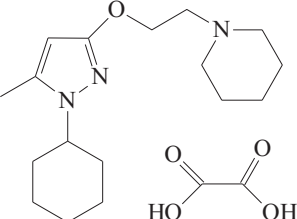
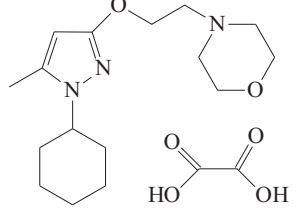
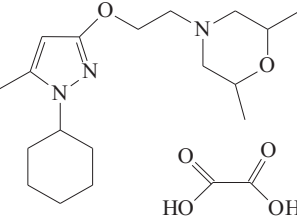
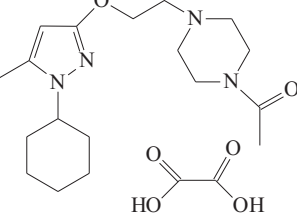
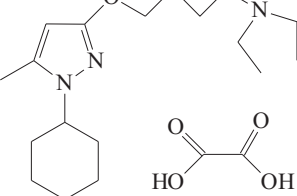
ES 2 392 193 T3

Sólido blanco. P.f. = 85-90°C.

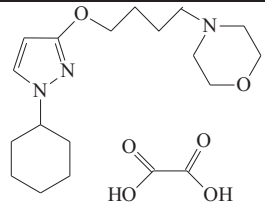
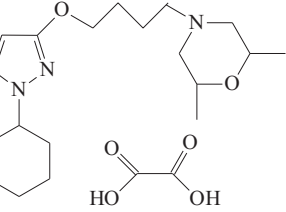
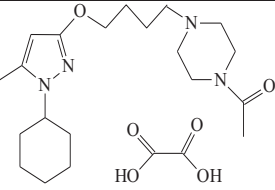
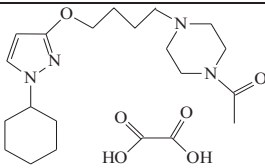
RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 12.2 (s amplio, 1H), 7,2 (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 5,6 (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 4,5 (t, $J = 4,7\text{Hz}$, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,5 (t, $J = 4,7\text{Hz}$, 2H), 3,25 (c, $J = 7,3\text{Hz}$, 4H), 2,1 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,7-1,55 (m, 3H), 1,4-1,25 (t+m, $J = 7,3\text{Hz}$, 9H).

- 5 Los siguientes ejemplos 8 a 29 incluidos en la tabla siguiente fueron o son preparados todos de acuerdo con los Esquemas de síntesis general I y III de una manera análoga en base en la preparación descrita en el Ejemplo 1:

Ej. N.º	Estructura	Nombre	RMN ¹ H δ ppm	p.f. °C	EM
8		oxalato de 1-(2-(1-ciclohexil-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-pirazol	CD ₃ OD: 7,45 (d, J = 2,3Hz, 1H), 5,7 (d, J = 2,4Hz, 1H), 4,4 (t, J = 4,8Hz, 2H), 3,95 (t, J = 11,6Hz, 1H), 3,6 (t, J = 4,7Hz, 2H), 3,45 (m, 4H), 2,15-1,25 (m, 14H)	117-119	263
9		oxalato de 4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-2,6-dimetilmorfolina			307
10		oxalato de 1-(4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-piperazin-1-il)-etanona			320
11		oxalato de 1-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-4-fenilpiperidina	CDCl ₃ : 7,3-7,2 (m, 6H), 5,55 (d, J = 2,2Hz, 1H), 4,5 (m, 2H), 3,8 (m, 3H), 3,45 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,8 (m, 2H), 1,6 (m, 3H), 1,35-1,15 (m, 3H)	122-128	353
12		oxalato de 2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietilamina			279

13		oxalato de 1-ciclohexil-5-metil-3-(2-pirrolidin-1-il)etoxi-1H-pirazol			277
14		oxalato de 1-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-piperidina			291
15		oxalato de 4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-morfolina			293
16		4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-2,6-dimetil-morfolina			321
17		oxalato de 1-(4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-piperazin-1-il)-etanona			334
18		oxalato de 4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietilbutan-1-amina			307

19		oxalato de 4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietilbutan-1-amina			293
20		oxalato de 1-ciclohexil-5-metil-3-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)-1H-pirazol			305
21		oxalato de 1-ciclohexil-3-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)-1H-pirazol			291
22		oxalato de 1-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-piperidina			319
23		oxalato de 1-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-piperidina			305
24		oxalato de 4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-morfolina			321
25		oxalato de 4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-2,6-dimetilmorfolina			349

26		oxalato de 4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-morfolina			307
27		oxalato de 4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-2,6-dimetilmorfolina			335
28		oxalato de 1-(4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-piperazin-1-il)etanona			362
29		oxalato de 1-(4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-piperazin-1-il)-etanona			348

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Algunos compuestos representativos de la invención se prueban para determinar su actividad como inhibidores σ (σ -1 y σ -2). Se siguen los siguientes protocolos:

5 Sigma-1

Las preparaciones de membrana de cerebro y los análisis de unión del receptor σ -1 se realizan como se ha descrito (DeHaven-Hudkins et al., 1992) con algunas modificaciones. Brevemente, se homogeneizan cerebros de cobaya en 10 volúmenes (p/v) de Tris-HCl 50 mM, sacarosa 0,32 M, pH 7.4 con un equipo Kinematica Polytron PT 300 a 15000 rpm durante 30 s. El homogeneizado se centrifuga a 1000 g durante 10 min a 4°C y los sobrenadantes se recolectan y se centrifugan nuevamente a 48000 g durante 15 min a 4°C. El sedimento se resuspende en 10 volúmenes de amortiguador Tris-HCl (50 mM, pH 7.4), se incuban a 37°C durante 30 min y se centrifugan a 48000 g durante 20 min a 4°C. Después de esto el sedimento se resuspende en amortiguador Tris-HCl fresco (50 mM, pH 7.4) y se almacena en hielo hasta que se utiliza.

Cada tubo de ensayo contiene 10 μ l de [3 H](+)-pentazocina (concentración final de 0,5 mM), 900 μ l de suspensión de tejido hasta un volumen de ensayo final de 1 ml y una concentración de tejido final de aproximadamente 30 mg de tejido en peso neto/ml. Se define la unión no específica por la adición de una concentración final de haloperidol 1 μ M. Todos los tubos se incuban a 37°C durante 150 min antes de la finalización de la reacción por filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [previamente humedecido en una solución de polietilenoimina 0.5% durante por lo menos 1 h]. Los filtros después se lavan cuatro veces con 4 ml de amortiguador Tris-HCl frío (50 mM, pH 7.4). Después de la adición de la combinación de centelleo se permite que las muestras se equilibren durante la noche. Se

determina la cantidad de radioactividad unida por espectrometría de centelleo líquido utilizando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Las concentraciones de proteína se determinan por el procedimiento de Lowry et al. (1951).

Sigma-2

- 5 Se realizan los estudios de unión del receptor σ_2 (Radesca et al., 1991) con algunas modificaciones. Brevemente, se homogeneizan cerebros de ratones en los que se ha suprimido la expresión del receptor sigma tipo 1 (σ_1) en un volumen de 10 ml/g de peso neto de tejido de Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo, pH 7,4 que contiene sacarosa 320 mM (amortiguador tris-sacarosa) con un homogeneizador Potter-Elvehjem (10 carreras a 500 rpm). Los homogeneizados después se centrifugan a 1000 g durante 10 min a 4°C y se guardan los sobrenadantes. Se resuspenden los sedimentos al someter a remolino en 2 ml/g de amortiguador tris-sacarosa enfriado con hielo y se centrifugan nuevamente a 1000 g durante 10 min. Los sobrenadantes de 1000 g combinados se centrifugan a 31,000 g durante 15 min a 4°C. Los sedimentos se resuspenden al someter a remolino en 3 ml/g de Tris-HCl 10 mM, pH 7,4 y la suspensión se mantiene a 25°C durante 15 min. Después de centrifugación a 31,000 g durante 15 min los sedimentos se resuspenden en homogeneización suave en Potter Elvehjem hasta un volumen de 1,53 ml/g en Tris-HCl 10 mM, pH 7,4.
- 10
- 15 Los tubos de ensayo contienen 10 μ l de [3 H]-DTG (concentración final de 3 nM), 400 μ l de la suspensión de tejido (5,3 ml/g en Tris/HCl 50 mM, pH 8,0) hasta un volumen de análisis final de 0,5 ml. La unión no específica se define por la adición de una concentración final de haloperidol 1 μ M. Todos los tubos se incuban a 25°C durante 120 min antes de la finalización de la reacción por filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [previamente humedecidos en una solución de polietilimina 0.5% durante por lo menos 1 h]. Los filtros se lavan tres veces con volúmenes de 5 ml de amortiguador Tris-HCl frío (10 mM, pH 8,0). Después de la adición de combinación de centelleo se permite que las muestras se equilibren durante la noche. Se determina la cantidad de radioactividad unida por espectrometría de centelleo líquido utilizando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Se determinan las concentraciones de proteína por el procedimiento de Lowry et al. (1951).
- 20

Referencias

- 25 DeHaven-Hudkins, D. L., L. C. Fleissner, and F. Y. Ford-Rice, **1992**, "Characterization of the binding of [3 H](+)pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain", *Eur. J. Pharmacol.* 227, 371-378.
- Radesca, L., W.D. Bowen, and L. Di Paolo, B.R. de Costa, 1991, Synthesis and Receptor Binding of Enantiomeric N-Substituted cis-N-[2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]-2-(1-pirrolidinyl)cyclohexylamines as High-Affinity σ Receptor Ligands, *J. Med. Chem.* 34, 3065-3074.
- 30 Langa, F., Codony X., Tovar V., Lavado A., Giménez E., Cozar P., Cantero M., Dordal A., Hernández E., Pérez R., Monroy X., Zamanillo D., Guitart X., Montoliu Ll., 2003, Generation and phenotypic analysis of sigma receptor type I (Sigma 1) knockout mice, *European Journal of Neuroscience*, Vol. 18, 2188-2196.
- Lowry, O.H., N.J. Rosebrough, A.L., Farr, and R.J. Randall, 1951, Protein measurement with the Folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.*, 193, 265.
- 35 Algunos de los resultados obtenidos para el receptor σ -1 se muestran en la tabla (I).

Tabla (I)

Ejemplo	Porcentaje de unión σ_1 $10^{-7}M$	Porcentaje de unión σ_1 $10^{-8}M$	K_i nM
1	12.2	5,2	
2	27	8,8	
4	16	13	
5	88.2	47,3	4,1 \pm 0,1
6	96.1	87,7	1,0 \pm 0,3
7	86,8	26,4	
8	85,8	50,7	2,5
11	98,2	88,7	8,6

Experimentos in vivo utilizando filamentos de von Frey en un modelo de alodinia inducida por capsaicina

5 Este modelo se describe detalladamente en la parte experimental del documento WO 2006/010587 A1, ejemplos 1 y 2, la descripción se incluye aquí como referencia. De esta manera la capsaicina se inyecta en los animales experimentales para producir dolor agudo seguido por alodinia.

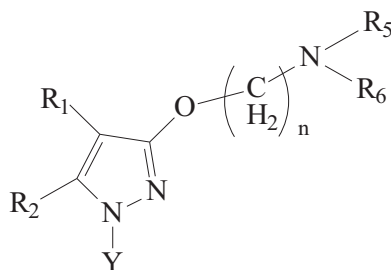
10 Brevemente, después de la habituación de los ratones son tratados por primera vez con el compuesto de prueba (o no en los controles). Después se inyecta capsaicina (DMSO 1%) en la planta de la pata lo que resulta en el desarrollo de dolor en la planta de la pata utilizada. La planta de la pata tratada después se somete a estímulo mecánico y se mide el tiempo de latencia antes de que se retire la planta de la pata.

Los resultados obtenidos para los ejemplos 5, 6 y 8 se muestran en la tabla (II) como porcentaje de analgesia en comparación con controles obtenidos a una concentración de capsaicina de 16 mg/kg i.p.

Ejemplo	Analgesia (16 mg/kg) i.p. %
5	20
6	70
8	65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



(I)

en la que

Y es terbutilo o ciclohexilo no sustituido.

R₁ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

R₂ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

juntos forman, con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido;

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

t es 1, 2, ó 3;

R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o halógeno; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereoisómeros en cualquier relación de mezclado, o una sal correspondiente del mismo o un solvato correspondiente del mismo.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R₁ se selecciona de H, halógeno, -COR₈ o alquilo sustituido o no sustituido, preferiblemente se selecciona de H, Cl, metilo o acetilo.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R₁ es hidrógeno.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** R₂ es H, arilo, C(O)OR₈ o alquilo, preferiblemente metilo, isopropilo, fenilo, C(O)O-C₂H₅ o H.

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque n se selecciona de 2, 3 ó 4, preferiblemente 2.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** R₅ y R₆ se seleccionan de hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido, preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo o butilo.

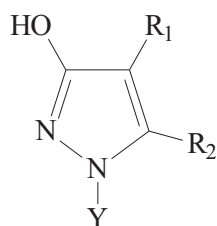
7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** R₅ y R₆ forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, preferiblemente forman un heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo, opcionalmente con un átomo de C en el anillo que está sustituido por un heteroátomo que se selecciona de N, S u O,
- 5 de manera más preferible a partir de una piperidina, pirrolidina, piperazina o morfolina, sustituida o no sustituida, especialmente una piperidina, pirrolidina o morfolina no sustituida.
8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, seleccionado de:
- --1-[2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]-piperidina
 - --4-[2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]-morfolina
 - 10 • --2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina
 - --1-terbutil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
 - --4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-morfolina
 - --1-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-piperidina
 - --2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina
 - 15 • 1-ciclohexil-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-pirazol;
 - 4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-2,6-dimetilmorfolina;
 - 1-(4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona;
 - 1-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-4-fenilpiperidina;
 - 2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina;
 - 20 • 1-ciclohexil-5-metil-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-pirazol;
 - 1-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperidina;
 - 4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolina;
 - 4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-2,6-dimetilmorfolina;
 - 1-(4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona;
 - 25 • 4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietilbutan-1-amina;
 - 4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietilbutan-1-amina;
 - 1-ciclohexil-5-metil-3-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)-1H-pirazol;
 - 1-ciclohexil-3-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)-1H-pirazol;
 - 1-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperidina;
 - 30 • 1-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-piperidina;
 - 4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)morfolina;
 - 4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-2,6-dimetilmorfolina;
 - 4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-morfolina;

- 4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-2,6-dimetilmorfolina;
- 1-(4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperazin-1-il)etanona;
- 1-(4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperazin-1-il)etanona;
- oxalato de --1-[2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidina;
- 5 • oxalato de --4-[2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]morfolina;
- oxalato de --2-(1-terbutil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina;
- oxalato de --1-terbutil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol;
- oxalato de --4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolina;
- oxalato de --1-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperidina;
- 10 • oxalato de --2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina
- oxalato de 1-ciclohexil-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-pirazol;
- oxalato de 4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-2,6-dimetilmorfolina;
- oxalato de 1-(4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona;
- oxalato de 1-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-4-fenilpiperidina;
- 15 • oxalato de 2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina;
- oxalato de 1-ciclohexil-5-metil-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-pirazol;
- oxalato de 1-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperidina;
- oxalato de 4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)morfolina;
- oxalato de 4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)-2,6-dimetilmorfolina;
- 20 • oxalato de 1-(4-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona;
- oxalato de 4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietilbutan-1-amina;
- oxalato de 4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietilbutan-1-amina;
- oxalato de 1-ciclohexil-5-metil-3-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)-1H-pirazol;
- oxalato de 1-ciclohexil-3-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)-1H-pirazol;
- 25 • oxalato de 1-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperidina;
- oxalato de 1-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperidina;
- oxalato de 4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)morfolina;
- oxalato de 4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-2,6-dimetilmorfolina;
- oxalato de 4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)morfolina;
- 30 • oxalato de 4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)-2,6-dimetilmorfolina;
- oxalato de 1-(4-(4-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperazin-1-il)etanona; o

- oxalato de 1-(4-(4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-iloxi)butil)piperazin-1-il)etanona;

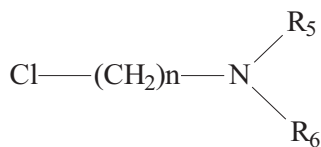
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezclado, u otra sal correspondiente del mismo o un solvato correspondiente del mismo.

9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, o una sal, isómero o solvato del mismo, que comprende la condensación de un compuesto de fórmula (II):



(II)

en la cual R_1 , R_2 e Y son como se define anteriormente en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (III):



(III)

en la cual R_5 , R_6 y n son como se definen en la reivindicación 1.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la elaboración de un medicamento.
12. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición mediada por el receptor sigma.
13. El uso de conformidad con la reivindicación 12, en la que la enfermedad es diarrea, trastornos de lipoproteínas, síndrome metabólico, tratamiento de concentraciones elevadas de triglicéridos, quilomiconemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, especialmente hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia incluyendo trastorno tanto esporádico como familiar (hipertrigliceridemia heredada), migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, deficiencia de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, depresión, estrés, condición psicótica, esquizofrenia; inflamación, enfermedades autoinmunes o cáncer; trastornos de ingestión de alimentos, regulación de apetito para reducción, incremento o mantenimiento del peso corporal para la profilaxis y/o tratamiento de obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes tipo II, preferiblemente diabetes tipo II causada por obesidad, o
- en la que la enfermedad es dolor, dolor especialmente neuropático, dolor inflamatorio u otras condiciones de dolor, alodinia y/o hiperalgesia, especialmente alodinia mecánica.