

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 421**

51 Int. Cl.:

C07D 231/22 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2005 E 05784245 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2012 EP 1781618**

54 Título: **Inhibidores del receptor sigma**

30 Prioridad:

27.08.2004 EP 04077421

14.10.2004 ES 200402441 P

29.10.2004 US 978250

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LAGGNER, CHRISTIAN;
CUBERES-ALTISENT, MARÍA ROSA;
HOLENZ, JOERG;
BERROCAL-ROMERO, JUANA MARÍA y
CONTIJOCH-LLOBET, MARÍA MONTSERRAT**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 396 421 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 frente al receptor sigma (σ) y, más particularmente, a algunos derivados de pirazol, a procedimientos de preparación de dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a tales compuestos para usar en la terapia y la profilaxis, en particular para usar en el tratamiento de la psicosis.

Antecedentes de la invención

10 La mejor comprensión de la estructura de las proteínas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades de interés han contribuido enormemente a la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. Una clase importante de estas proteínas es el receptor sigma (σ), un receptor de la superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que puede estar relacionado con los efectos disfóricos, alucinógenos y estimulantes cardiacos de los opiáceos. A partir de estudios de la biología y de la función de los receptores sigma, se han aportado pruebas de que los ligandos del receptor sigma pueden ser útiles en el tratamiento de la psicosis y los trastornos del movimiento tales como la distonía y la discinesia tardía y las alteraciones motoras asociadas con la corea de Huntington o el síndrome de Tourette y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. y col., *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha publicado que el ligando conocido del receptor sigma, rimcazol, muestra clínicamente efectos en el tratamiento de la psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. *J. Neuropsychiatry* 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma tienen afinidad preferente por los isómeros dextrógiros de ciertos benzomorfanos opiáceos, tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)pentazocina y también por algunos narcolépticos, tales como el haloperidol.

20 El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden distinguirse por los isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacológicamente activos. 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. No se conocen los ligandos endógenos de sigma, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos farmacológicos mediados por el sitio sigma incluyen la modulación de la función del receptor del glutamato, la respuesta de los neurotransmisores, la neuroprotección, el comportamiento y la cognición (Quirion, R. y col., *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han dado a entender que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos del plasmalema (membrana celular) de la cascada de transducción de señales. Los fármacos que se ha descrito que son ligandos selectivos de sigma se han evaluado como antipsicóticos (Hanner, M. y col. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, los sistemas inmunológico y endocrino, ha sugerido una posibilidad de que pueda servir como un nexo entre los tres sistemas.

En vista de las potenciales aplicaciones terapéuticas de los agonistas o antagonistas del receptor sigma, ha habido un gran esfuerzo para encontrar ligandos selectivos. Así, la técnica anterior describe diferentes ligandos del receptor sigma.

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

40 La solicitud de patente europea EP 0 414 289 A1 describe genéricamente una clase de derivados de 1,2,3,4-tetrahidro-espiro[naftaleno-1,4'-piperidina] y 1,4-dihidro-espiro[naftaleno-1,4'-piperidina] sustituidos en el átomo de N de la piperidina con un grupo hidrocarbonado que supuestamente tienen actividad antagonista selectiva del receptor sigma. El término hidrocarbonado, según se define en dicha patente, cubre todos los posibles grupos de cadena lineal, cíclicos, heterocíclicos, etc. Sin embargo, solamente se revelan específicamente los compuestos que tienen bencilo, fenetilo, cicloalquilmetilo, furil- o tienil-metilo o alquenilo o alquilo inferior como el sustituyente hidrocarbonado en el átomo de nitrógeno de la piperidina. Se afirma que los compuestos desplazan la di-tolilguanidina (DTG) tritiada de los sitios sigma con concentraciones superiores a 200 nM. Como compuesto particularmente preferido se menciona la 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-espiro[naftaleno-1,4'-piperidina].

La patente europea EP 0 445 974 A2 describe genéricamente los correspondientes derivados de espiro[indano-1,4'-piperidina] y espiro[benzociclohepteno-5,4'-piperidina]. De nuevo solamente se indica que los compuestos desplazan la di-tolilguanidina (DTG) tritiada de los sitios sigma con concentraciones superiores a 200 nM.

50 La solicitud de patente europea EP 0 431 943 A se refiere a otra clase extremadamente amplia de compuestos de espiropiperidina sustituidos en el átomo de N de la piperidina y se reivindica que son útiles como antiarrítmicos y para la función alterada del bombeo cardiaco. La citada solicitud pone como ejemplo varios compuestos, la mayoría de los cuales contienen un sustituyente oxo y/o sulfonilamino en el sistema de anillo espirocíclico. De los compuestos que quedan, la mayor parte tiene otro sustituyente polar unido al núcleo espiro y/o tienen algunos sustituyentes polares en el sustituyente en el átomo de N de la piperidina. No se da ninguna sugerencia o indicación del efecto de los compuestos sobre el receptor sigma.

Las solicitudes de patente EP 518 805 A y WO 02/102387 describen ligandos del receptor sigma que tienen estructuras

de piperidina o espiropiperidina.

Con respecto a la estructura química de los compuestos descritos en la presente solicitud de patente, hay algunos documentos en la técnica anterior que describen derivados de pirazol caracterizados, entre otras cosas, por estar sustituidos con grupos amino-alcoxilo en diferentes posiciones del grupo pirazol.

5 La patente US 4.337.263 describe 1-aril-4-arilsulfonil-3-aminopropoxi-1H-pirazoles, en los que el grupo amino puede estar constituido por un grupo cíclico con N como un grupo morfolino, piperidino o pirrolidino. Se utilizan como agentes hipolipemiantes o hipocolesterolemiantes.

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

La solicitud de patente US2003/0144309 se refiere a pirazoles con su posición 3 sustituida con un grupo dimetilaminoetoxi y presentan en su posición 4 un grupo de pirimidina. Se usan como inhibidores de la actividad de la cinasa de JNK3, Lck o Src.

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

La solicitud de patente internacional WO 2004/017961 revela compuestos de pirazol en los que la posición 3 está sustituida con un grupo alcoxi unido directamente a una amida cíclica, que se usan para tratar y/o prevenir terapéuticamente una afección relacionada con hormonas sexuales en un paciente.

20 La patente estadounidense US 6.492.529 describe derivados de pirazol que se usan para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Estos compuestos presentan en la posición 5 un grupo urea, unido en algunos casos a un grupo etoxi de la morfolina.

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

25 La solicitud de patente FR2472564 revela compuestos de 4-arilsulfonilpirazol con propiedades hipocolesterolemicas e hipolipémicas.

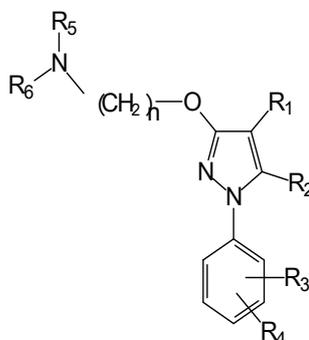
Sin embargo, ninguno de estos documentos indica el efecto de estos compuestos sobre el receptor sigma.

Aún es necesario encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica frente al receptor sigma, que sean tanto eficaces como selectivos, y que tengan buenas propiedades "en comportamiento como fármacos", es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, la distribución, el metabolismo y la excreción.

30 Resumen de la invención

Los autores de la presente invención han encontrado ahora una familia de derivados de pirazol estructuralmente distintos que son inhibidores particularmente selectivos del receptor sigma. Los compuestos presentan un grupo pirazol que está caracterizado por la sustitución en la posición 3 por un grupo alcoxi unido directamente a un nitrógeno.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



35

(I)

en la que

R₁ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido,

alquenilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ o halógeno;

- 5 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, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ o halógeno;

- 10 R_3 y R_4 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, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ o halógeno, o juntos forman un sistema de anillos condensados,

- 15 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, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, o halógeno;

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

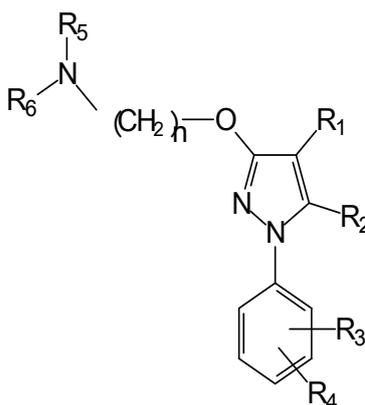
n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

t es 1, 2 o 3;

- 20 R_8 y R_9 se selecciona 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, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, o halógeno;

- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z y mezclas de los mismos, ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos o amidas o solvato del mismo, para usar en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptor sigma seleccionada de dolor, diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, epilepsia, cáncer o afecciones psicóticas; inflamación, o enfermedades autoinmunes.

- 30 En otro aspecto la invención se refiere a un compuesto de la fórmula IB:



(IB)

en la que

- 35 R_1 se selecciona del grupo formado por alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 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, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ o halógeno;

- 5 R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por 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, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, o halógeno, o forman conjuntamente un sistema de anillos condensados;

- 10 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, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ o halógeno;

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

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

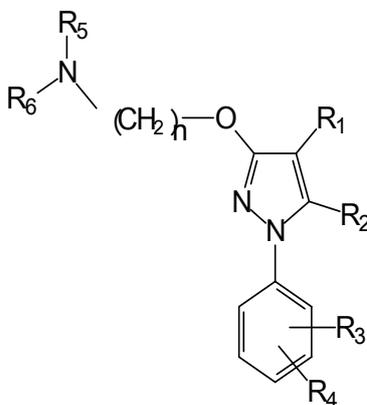
- 15 t es 1, 2 o 3;

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, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, o halógeno;

- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómeros, diastereómeros, isómeros *E/Z* y mezclas de los mismos, ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos o amidas o solvato del mismo para usar en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptor sigma seleccionada de dolor, diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, epilepsia, cáncer o afecciones psicóticas; inflamación, o enfermedades autoinmunes.

- 25

En otro aspecto la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I:



(I)

en la que

- 30 R_1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, o halógeno;

- 35 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, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, o halógeno;

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo

sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, o halógeno, o forman conjuntamente un sistema de anillos condensados;

5 R_5 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, o halógeno;

10 R_6 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo o n-pentilo sustituidos o no sustituidos, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, o halógeno;

o R_5 y R_6 forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicilo sustituido o insustituido;

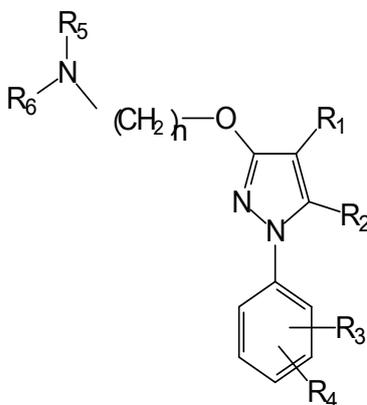
15 n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

t es 1, 2 o 3;

R_8 y R_9 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, o halógeno;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z y mezclas de los mismos, ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos o amidas o solvato del mismo.

En otro aspecto la invención se refiere a un compuesto de la fórmula IB:



25

(IB)

en la que

30 R_1 se selecciona del grupo formado por alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ o halógeno;

R_2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ o halógeno;

35 R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, o halógeno, o forman conjuntamente

un sistema de anillos condensados;

R₅ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_tR₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, o halógeno;

5

R₆ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo o n-pentilo sustituidos o no sustituidos, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, o halógeno;

10 **o R₅ y R₆** forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o insustituido;

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

t es 1, 2 o 3;

15 **R₈ y R₉** se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z y mezclas de los mismos, ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos o amidas o solvato del mismo.

20 En una realización, **R₁** en la fórmula I anterior se selecciona de H, -COR₈, o alquilo sustituido o no sustituido, preferiblemente se selecciona de H, metilo o acetilo.

En una realización preferida en el compuesto de fórmula (I), **R₁** es hidrógeno.

En otra realización, **R₂** es preferiblemente alquilo, más preferiblemente metilo.

En otra realización **R₂** es preferiblemente H.

25 En otra realización **R₁** y **R₂** no forman juntos un sistema de anillos condensados.

En una realización **R₃** y **R₄** son halógeno o alquilo. En una realización más preferida, son halógeno o haloalquilo.

Se prefiere que los sustituyentes de arilo **R₃** y **R₄** estén situados en las posiciones meta y/o para del grupo fenilo.

Adicionalmente, en una realización preferida **n** es preferiblemente 2, 3, 4, 5 o 6 más preferiblemente **n** es 2, 3 o 4. Un valor más preferido para **n** es 2.

30 En otra realización preferida, **R₅** y **R₆**, juntos, forman un grupo morfolin-4-ilo.

En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (IB) o una sal, enantiómero, diastereómero, isómero E/Z y mezclas de los mismos, o solvato de los mismos.

35 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se definió anteriormente o una sal, enantiómero, diastereómero, isómero E/Z y mezclas de los mismos, éster, éster de aminoácidos, éster de fosfato, éster sulfonato de sales metálicas, carbamato o amida, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional la invención se refiere a un compuesto de fórmula I o IB para usar en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptores sigma.

40 En otra realización preferida los compuestos según se definen anteriormente se usan en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y a sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer o afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación, enfermedades autoinmunitarias; o dichos compuestos para usar como ansiolítico o como inmunosupresor.

45

En una realización más preferida, el medicamento es para el tratamiento de dolor, más preferiblemente de dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

Las preferencias y realizaciones anteriormente mencionadas pueden combinarse para dar compuestos o usos

preferidos adicionales.

Breve descripción de las figuras

La **figura 1** se refiere al protocolo de ensayo para todos los ensayos con filamentos de von Frey.

5 Las **figuras 2 y 3** muestran el efecto del compuesto del ejemplo 1 (VII) en un modelo de dolor neuropático, especialmente alodinia mecánica.

La **figura 2** prueba la dependencia de dosis del tratamiento con el compuesto del ejemplo 1 (VII) para mostrar analgesia en el dolor neuropático inducido por capsaicina.

10 La **figura 3** demuestra que el tratamiento con el compuesto del ejemplo 1 (VII) es eficaz específicamente en el dolor neuropático o la alodinia mecánica tal como se muestra por la eficacia que depende de la fuerza de los filamentos de von-Frey, estando 0,5 g típicamente en el intervalo del dolor neuropático/alodinia.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos típicos de esta invención inhiben eficaz y selectivamente el receptor sigma.

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

15 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, no conteniendo ninguna insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes tales como arilo, halo, hidroxilo, alcoxi, carboxi, ciano, carbonilo, acilo, alcocarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquilio, etc. Si se sustituye con arilo se obtiene un radical "Aralquilo", tal como bencilo y fenetilo.

20 "Alqueno" se refiere a un radical alquilo que tiene al menos 2 átomos de C y que tiene uno o más enlaces insaturados.

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

30 "Arilo" se refiere a radicales de uno y múltiples anillos, que incluyen radicales de anillos múltiples que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo típicos contienen de 1 a 3 anillos separados o condensados y de 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono anulares, tales como un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tal como hidroxilo, mercapto, halógeno, alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcocarbonilo, etc.

35 "Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo estable de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos. Puede ser aromático o no aromático. Para el propósito de esta invención, el heterociclilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Ejemplos de dichos heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azepinas, bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, cumarina, morfolina; pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc.

40 "Alcoxi" se refiere a un radical de fórmula -ORa, en la que Ra es un radical alquilo según se definió anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.

"Amino" se refiere a un radical de fórmula-NH₂, -NHRa o -NRaRb, opcionalmente cuaternizado.

"Halógeno" o "halo" se refieren a bromo, cloro, yodo o flúor.

45 Las referencias en el presente documento a grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanilo tal como un grupo alcanilo C1-6 tal como acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo incluyendo aquellos grupos que tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono y más preferiblemente, 1-3
50 átomos de carbono; grupos alqueno y alquino incluyendo grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxi que tienen uno o más enlaces a oxígeno y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de

- carbono; ariloxi tal como fenoxi; grupos alquiltio que incluyen aquellos restos que tienen uno o más enlaces tioéter y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfinilo y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfonilo y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo tales como grupos que tienen uno o más átomos de N y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más átomos de carbono, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo y cada sustitución es independiente de la otra.
- 5
- 10 Los compuestos individuales particulares de la invención que caen dentro de la fórmula (I), incluyen los compuestos listados a continuación:
- Ejemplo 1: 4-{2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil}morfolina (VII),
 - Ejemplo 2: clorhidrato de 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
 - Ejemplo 3: clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- 15
- Ejemplo 4: clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
 - Ejemplo 5: 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
 - Ejemplo 6: 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol
 - Ejemplo 7: 3-{1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina
 - Ejemplo 8: 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-4-metilpiperazina
- 20
- Ejemplo 9: 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina-carboxilato de etilo
 - Ejemplo 10: 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona
 - Ejemplo 11: clorhidrato de 4-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
 - Ejemplo 12: 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
 - Ejemplo 13: 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- 25
- Ejemplo 14: 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
 - Ejemplo 15: 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol
 - Ejemplo 16: clorhidrato de 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-morfolina
 - Ejemplo 17: clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
 - Ejemplo 18: 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- 30
- Ejemplo 19: 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
 - Ejemplo 20: clorhidrato de 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol
 - Ejemplo 21: clorhidrato de 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
 - Ejemplo 22: clorhidrato de 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina
 - Ejemplo 23: 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol
- 35
- Ejemplo 24: clorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina
 - Ejemplo 25: diclorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metilpiperazina
 - Ejemplo 26: 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1H-imidazol
 - Ejemplo 27: 4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina
 - Ejemplo 28: clorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-fenilpiperidina

ES 2 396 421 T3

- Ejemplo 29: 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona
- Ejemplo 30: 2-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
- Ejemplo 31: clorhidrato de 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- Ejemplo 32: 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
- 5 • Ejemplo 33: clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- Ejemplo 34: clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- Ejemplo 35: 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- Ejemplo 36: clorhidrato de 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
- Ejemplo 37: 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- 10 • Ejemplo 37-HCl: clorhidrato de 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- Ejemplo 38: 2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi] N,N-dietiletanamina
- Ejemplo 38-HCl: clorhidrato de 2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi] N,N-dietiletanamina
- Ejemplo 39: 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- Ejemplo 39-HCl: clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- 15 • Ejemplo 40: 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- Ejemplo 40-HCl: clorhidrato de 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- Ejemplo 41: 1-(3,4-diclorofenil)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- Ejemplo 41-HCl: clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- Ejemplo 42: diclorhidrato de 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina
- 20 • Ejemplo 43: 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}pirrolidin-3-amina
- Ejemplo 44: 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- Ejemplo 44-HCl: clorhidrato de 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- Ejemplo 45: clorhidrato de 2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina
- Ejemplo 46: clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- 25 • Ejemplo 47: clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol
- Ejemplo 48: 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
- Ejemplo 49: clorhidrato de 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina
- Ejemplo 50: clorhidrato de (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-2,6-dimetilmorfolina
- Ejemplo 51: clorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina
- 30 • Ejemplo 52: clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol
- Ejemplo 53: oxalato de 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina
- Ejemplo 54: oxalato de N-bencil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-metilbutan-1-amina
- Ejemplo 55: oxalato de 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-(2-metoxietil)-N-metilbutan-1-amina
- Ejemplo 56: oxalato de 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}tiomorfolina
- 35 • Ejemplo 57: oxalato de 1-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1H-pirazol-4-il]etanona

- Ejemplo 58: oxalato de 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona
 - Ejemplo 59: oxalato de 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona
 - Ejemplo 60: oxalato de 1-{1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(dietilamino)etoxi]-5-metil-1H-pirazol-4-il}etanona
 - Ejemplo 61: 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- 5
- Ejemplo 62: N,N-dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etanamina
 - Ejemplo 63: clorhidrato de 1-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina
 - Ejemplo 64: clorhidrato de 5-metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol

sus sales, diferentes sales, solvatos o ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, éteres sulfonato de sales metálicas, carbamatos o amidas alternativos farmacéuticamente aceptables.

10 A menos que se afirme lo contrario, los compuestos de la invención también se entiende que incluyen compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o un tritio, o de la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C o ^{14}C o un nitrógeno enriquecido ^{15}N están dentro del alcance de esta invención.

15 La expresión "sales, solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier sal, éster, solvato o cualquier otro compuesto farmacéuticamente aceptable que, cuando se administra al receptor puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto tal como se describe en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que las sales farmacéuticamente no aceptables también caen dentro del alcance de la invención, puesto que pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, profármacos y derivados puede llevarse a
20 cabo por procedimientos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento se sintetizan a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente
25 orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de las sales de adición de ácidos incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Ejemplos de sales de adición de bases incluyen sales inorgánicas tales como, por
30 ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio y sales básicas orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina y sales de aminoácidos básicos.

Los derivados o profármacos particularmente favoritos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que se administre un
35 compuesto por vía oral para que se absorba más fácilmente en la sangre) o que potencian la administración del compuesto original a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) en relación con la especie original.

El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y engloba aquellos derivados que se convierten in vivo en los compuestos de la invención. Tales derivados serán evidentes para aquellos expertos en la técnica, e incluyen,
40 dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos presentes: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas. Los ejemplos de procedimientos bien conocidos para producir un profármaco de un compuesto activo dado se conocen por los expertos en la técnica y se pueden encontrar, p. ej. en Krosggaard-Larsen y col. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (abril 2002).

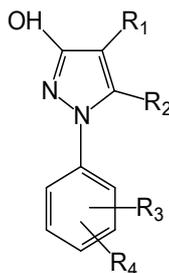
45 Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los procedimientos de solvatación se conocen generalmente dentro de la técnica. Los solvatos adecuados son los solvatos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

Los compuestos de fórmula (I) o (IB) o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otras cosas, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo aditivos farmacéuticos normales, tales como diluyentes y vehículos, y no incluyendo ningún material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo están preferiblemente por encima del 50 %, más preferiblemente por encima del 70 %, lo más preferiblemente por encima del 90 %. En una realización preferida está por encima del 95 % del compuesto de fórmula (I) o (IB), o de sus

sales, solvatos o profármacos.

5 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) o (IB) anteriormente descrita pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E). Los enantiómeros o diastereoisómeros y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención.

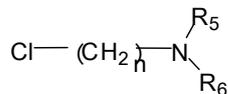
Los compuestos de fórmula (I) o (IB) definidos anteriormente pueden obtenerse mediante procedimientos sintéticos disponibles similares a los descritos en la patente US 4.337.263 o el documento FR 2 472 564. Por ejemplo, pueden prepararse condensando un compuesto de fórmula (II):



10

(II)

en la que R_1 - R_4 son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III):



(III)

15 en la que R_5 , R_6 y n son como se han definido anteriormente en la fórmula (I).

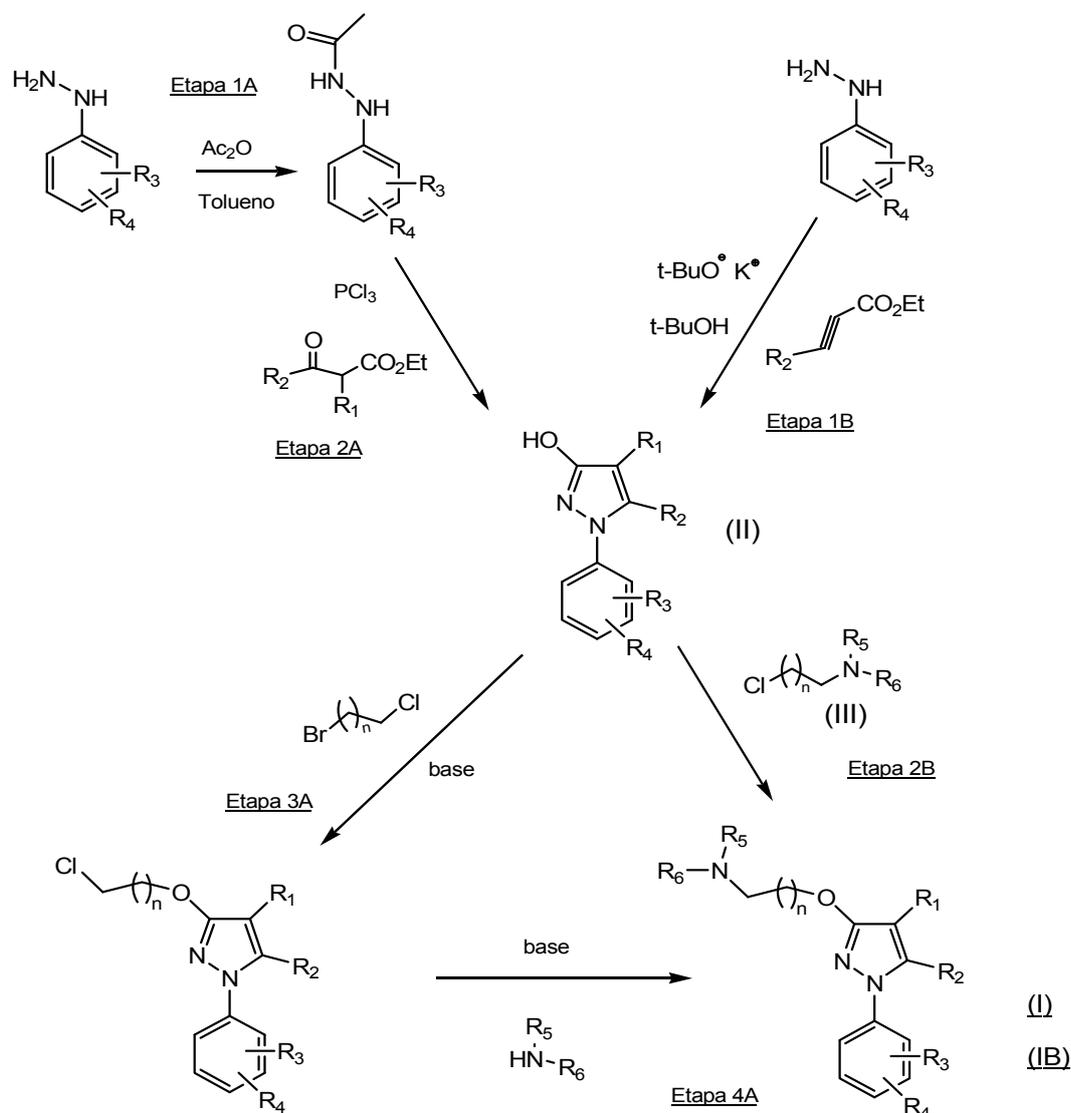
La reacción de los compuestos de las fórmulas (II) y (III) se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 60 a 120 °C en un disolvente aprótico, pero sin limitarse a él, tal como dimetilformamida (DMF) en presencia de una base inorgánica, tal como K_2CO_3 .

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

20

Esquema general de síntesis

Esquema I



5 El compuesto intermedio (II) también se puede preparar como se describe en la bibliografía (véase, L.F. Tietze y col., *Synthesis*, (11), 1079-1080, 1993; F. Effenberger y W. Hartmann, *Chem. Ber.*, 102(10), 3260-3267, 1969; ambas citas incorporadas en el presente documento por referencia). También se puede preparar por procedimientos convencionales, como puede verse en los ejemplos sintéticos de la presente solicitud de patente.

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

10 Los productos de reacción obtenidos pueden purificarse, si se desea, por procedimientos convencionales, tales como cristalización y cromatografía. Donde los procedimientos descritos anteriormente para preparar los compuestos de la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si hay centros quirales, los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse mediante síntesis enantioespecífica o por resolución.

15 Una forma farmacéuticamente aceptable preferida es la forma cristalina, incluyéndose tal forma en la composición farmacéutica. En el caso de las sales y los solvatos, los restos de disolventes y compuestos iónicos adicionales también deben ser no tóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas; se pretende que la invención englobe todas esas formas.

20 También se describe un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad mediada por el receptor sigma procedimiento que comprende administrar a un paciente en necesidad de un tratamiento tal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se define anteriormente o una composición farmacéutica del mismo.

Entre las enfermedades mediadas por sigma que pueden tratarse están diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, trastornos cognitivos, adicción a sustancias químicas tal como la dependencia a la cocaína, discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, depresión, estrés, dolor, especialmente dolor neuropático o alodinia, afección psicótica o cáncer. Los compuestos de la invención también pueden emplearse como herramienta farmacológica o como ansiolítico o inmunosupresor.

La expresión "herramienta farmacológica" se refiere a la propiedad de los compuestos de la invención por la que son ligandos particularmente selectivos para los receptores sigma lo que implica que el compuesto de fórmula I, descrito en esta invención, se puede usar como un modelo para ensayar otros compuestos como ligandos sigma, por ejemplo ligandos radiactivos que estén sustituidos y también se pueden usar para modelar acciones fisiológicas relacionadas con los receptores sigma.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención, o una sal o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo conjuntamente con un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para administración a un paciente.

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

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

Las composiciones orales sólidas pueden prepararse por procedimientos convencionales de mezclado, relleno o preparación de comprimidos. Las operaciones de mezclado repetidas pueden usarse para distribuir el principio activo en aquellas composiciones que emplean grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Por ejemplo los comprimidos pueden prepararse mediante granulación en húmedo o en seco y recubrirse de forma opcional según procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

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

Las formulaciones mencionadas se prepararán usando procedimientos habituales tales como los descritos en las Farmacopeas Española y de los Estados Unidos y en textos de referencia similares.

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

Generalmente una cantidad eficaz administrada de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, de la gravedad del trastorno que se está tratando y del peso del paciente. Sin embargo, los compuestos activos se administrarán normalmente una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 veces diariamente, estando las dosis diarias totales típicas en el intervalo de 0,1 a 1000 mg/kg/día.

Los compuestos y las composiciones de esta invención pueden usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o administrarse como una composición separada para su administración al mismo tiempo o en un momento diferente.

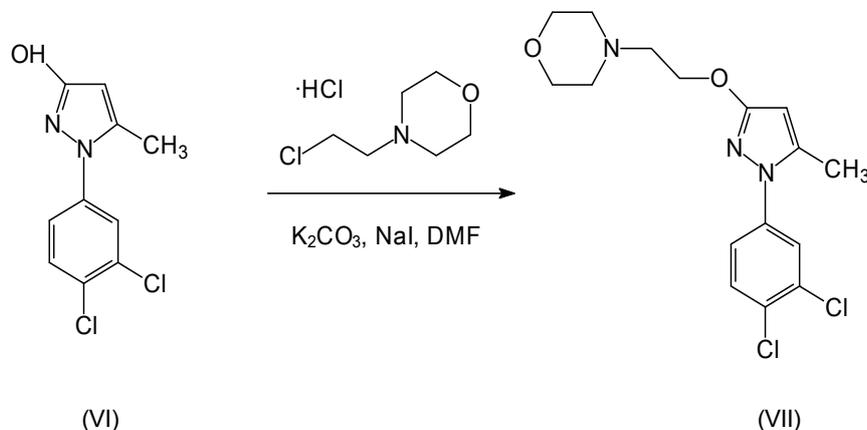
Los siguientes ejemplos se facilitan únicamente como ilustración adicional de la invención, no deberían tomarse como una definición de los límites de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Síntesis de 4-{2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil}morfolina (VII)

50 **Etapa 1: Síntesis de N'-(3,4-diclorofenil)hidrazida de ácido acético (V)**

Etapas 3: Síntesis de 4-{2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil}morfolina (VII)

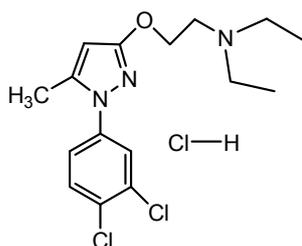
5 Una mezcla de (VI) (300 mg, 1,23 mmoles), clorhidrato de N-(2-cloroetil)morfolina (230 mg, 1,23 mmoles), K_2CO_3 (341 mg, 2,47 mmoles) y NaI (185 mg, 1,23 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 ml) se agitó durante la noche a 70 °C. La mezcla se vertió en agua (20 ml), se extrajo cuatro veces con Et_2O y los extractos orgánicos se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por MPLC (éter de petróleo/AcOEt 4:1) proporcionando (VI) (303 mg, al 69 %) como un aceite incoloro. TLC $CHCl_3/MeOH$ 9:1.

10 EM m/z (%): 357/355 (Mt, 0,03/0,05), 114 (19), 113 (100), 100 (92), 98 (16), 56 (21).

RMN- 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,57 (d, 1H, H-2 Ph, $4J(H_2,H_6) = 2,5$ Hz), 7,47 (d, 1H, H-5 Ph, $^3J(H_5,H_6) = 8,6$ Hz), 7,26 (dd, 1H, H-6 Ph, $4,1(H_2,H_6) = 2,5$ Hz, $^3J(H_5,H_6) = 8,6$ Hz), 5,68 (s, 1H, 4-H), 4,31 (t, 2H, O- CH_2 , $^3J = 5,6$ Hz), 3,72 (m, 4H, H-2,6 Morf), 2,77 (t, 2H, CH-Morf, $^3J = 5,6$ Hz), 2,55 (m, 4H, H-3,5 Morf), 2,30 (s, 3H, 5-Me).

15 RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): δ (ppm) 163,4 (C-3 Pz), 140,5 (C-5 Pz), 139,1 (C-1 Ph), 132,9 (C-3 Ph), 130,5 (C-5 Ph), 130,3 (C-4 Ph), 125,7 (C-2 Ph), 122,7 (C-6 Ph), 94,5 (C-4 Pz), 66,8 (C-2,6 Morf), 65,9 (O- CH_2), 57,6 (CH $_2$ -Morf), 53,9 (C-3,5 Morf), 13,1 (5-Me).

Anal. calc. para $C_{16}H_{19}Cl_2N_3O_2$: C, 53,94; H, 5,38; N, 11,79, Encontrado: C, 53,85; H, 5,13; N, 11,57.

Ejemplo 2**Clorhidrato de 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina**

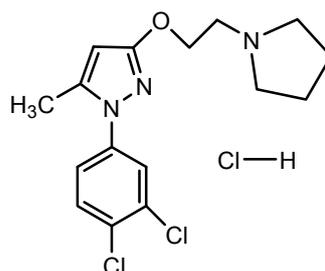
20

Sólido amorfo de color beige. Rendimiento = 64 %.

RMN- 1H ($DMSO-d_6$) δ ppm: 10,0 (s ancho, 1H), 7,8 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,7 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,5 (dd, $J = 1,7$ y 7,8 Hz, 1H), 5,9 (s, 1H), 4,5 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,2 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 1,2 (t, 6H).

Ejemplo 3

25 **Clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol**

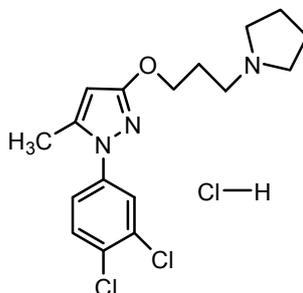


Sólido blanco-amarillo. P.f. > 280 °C (descomp.). Rendimiento = 37,5 %.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 10,4 (s ancho, 1H), 7,8 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,5 (dd, J = 2,5 y 8,8 Hz, 1H), 5,9 (s, 1H), 4,45 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,5 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 1,8-1,95 (m, 4H).

5 Ejemplo 4

Clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol

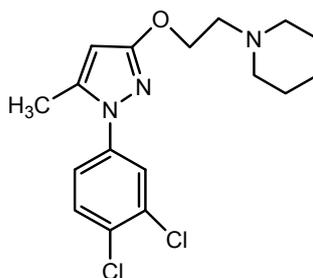


Sólido blanco. P.f. = 149-155 °C. Rendimiento = 51 %.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 10,05 (s ancho, 1H), 7,75 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,8 (s, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,8-2,1 (m, 6H).

Ejemplo 5

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

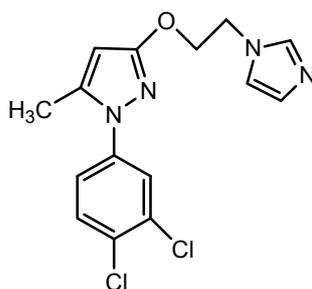


Sólido blanco. P.f. = 119-122 °C. Rendimiento = 46 %.

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,3 (dd, J = 2,4 y 8,8 Hz, 1H), 5,7 (s, 1H), 4,6 (m, 2H), 2,7-3,2 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 1,4-1,9 (m, 8H).

Ejemplo 6

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

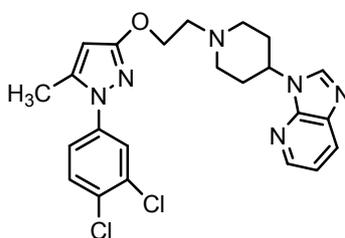


Sólido blanco. P.f. = 111-112 °C. Rendimiento= 54 %.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 7,75 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (dd, J = 2,3 y 8,7 Hz, 1H), 7,2 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 5,8 (s, 1H), 4,3 (m, 4H), 2,3 (s, 3H)

5 Ejemplo 7

3-{1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina

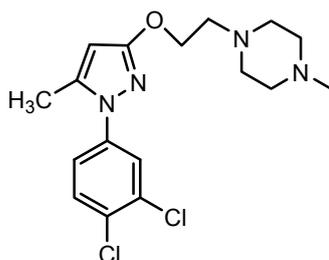


Sólido blanco. P.f. = 104-107 °C. Rendimiento= 44 %.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,4 (dd, J = 1,3 y 4,8 Hz, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,1 (dd, J = 1,3 y 8,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,3-7,2 (m+disolvente, 2H), 5,7 (s, 1H), 4,75-4,5 (m, 3H), 3,5-3,0 (m, 4H), 2,9-2,4 (m, 2H), 2,3 (m+s, 5H), 1,6 (m, 2H).

Ejemplo 8

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

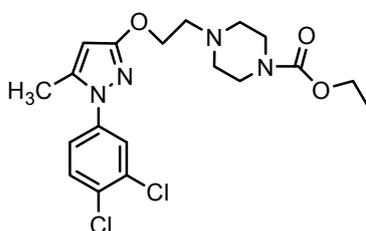


15 Aceite. Rendimiento = 35 %.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,3 (dd, J = 2,5 y 8,7 Hz, 1H), 5,7 (s, 1H), 4,3 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,8 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,7 (m, 8H), 2,4 (s, 3H), 2,3 (s, 3H).

Ejemplo 9

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



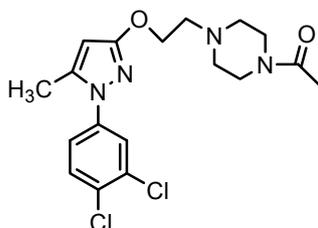
20

Aceite. Rendimiento= 25%.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,3-7,2 (dd + disolvente, J = 2,5 y 8,6 Hz, 1H), 5,7 (s, 1H), 4,4 (m ancho, 2H), 4,15 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,6 (m ancho, 4H), 2,9-2,6 (m ancho, 6H), 2,3 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

5 Ejemplo 10

1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona

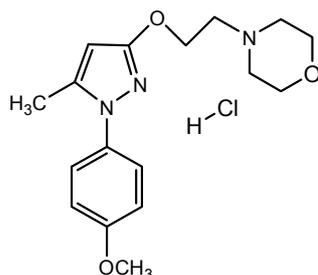


Aceite. Rendimiento = 17 %.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,3-7,2 (dd + disolvente, J = 2,3 y 8,6 Hz, 1H), 5,7 (s, 1H), 4,4 (m ancho, 2H), 3,6 (m ancho, 4H), 2,9-2,6 (m ancho, 6H), 2,3 (s, 3H), 2,1 (s, 3H).

Ejemplo 11

Clorhidrato de 4-(2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil)morfolina

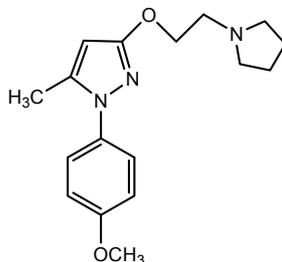


Sólido blanco. P.f. = 169-173 °C.

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 10,9 (s ancho, 1H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,0 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,8 (s, 1H), 4,5 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 3,4-3,55 (m, 4H), 3,1-3,2 (m, 2H), 2,2 (s, 3H).

Ejemplo 12

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

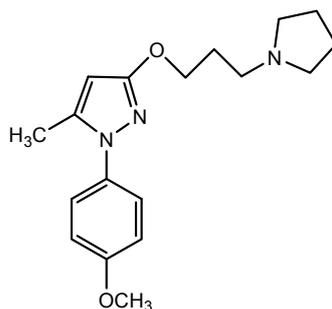


20 Aceite. Rendimiento= 11 %.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,3 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,9 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,65 (s, 1H), 4,3 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,9 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 1,8 (m, 4H).

Ejemplo 13

1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol

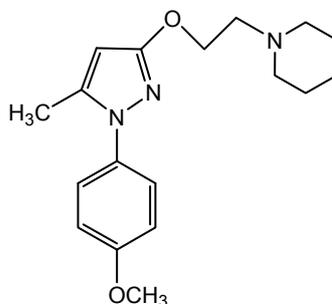


Aceite. Rendimiento= 27 %.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,9 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,15 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,55 (m, 6H), 2,15 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,7 (m, 4H).

5 Ejemplo 14

1-[2-(1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidina

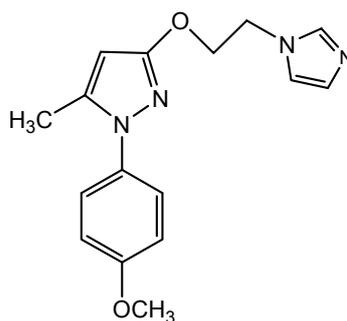


Aceite. Rendimiento = 21 %.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,25 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,7 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,55 (m, 4H), 1,4 (m, 2H).

Ejemplo 15

1-[2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil]-1H-imidazol

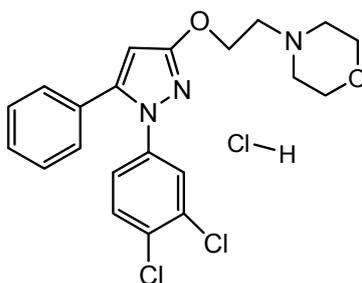


Aceite. Rendimiento = 31 %.

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,6 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,9 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,6 (s, 1H), 4,45 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,3 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,2 (s, 3H).

Ejemplo 16

Clorhidrato de 4-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil]morfolina

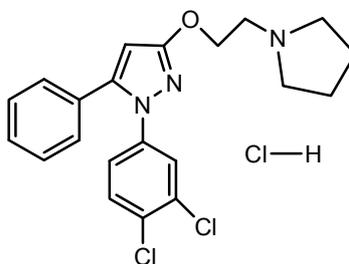


Sólido blanco. P.f. = 197-207 °C. Rendimiento = 52 %.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 10,75 (s ancho, 1H), 7,6 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,3 (m, 2H), 7,1 (dd, J = 2,5 y 8,6 Hz, 1H), 6,3 (s, 1H), 4,6 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,4-3,55 (m, 4H), 3,2 (m, 2H).

5 Ejemplo 17

Clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol

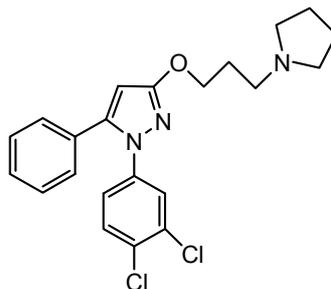


Sólido color amarillo. P.f. = 137-147 °C. Rendimiento = 52 %.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 10,35 (s ancho, 1H), 7,6 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,3 (m, 2H), 7,1 (dd, J = 2,5 y 8,7 Hz, 1H), 6,3 (s, 1H), 4,5 (m, 2H), 3,6 (m, 4H), 3,1 (m, 2H), 1,85-2,0 (m, 4H).

Ejemplo 18

1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol

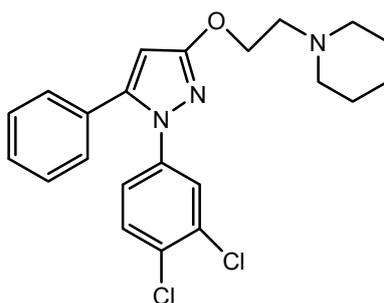


Aceite. Rendimiento = 63 %.

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,5 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,25 (m, 3H), 6,95 (dd, J = 2,4 y 8,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,3 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,45-2,75 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,8 (m, 4H).

Ejemplo 19

1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina

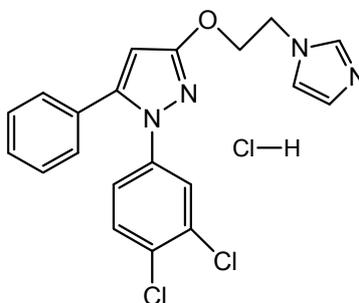


Aceite. Rendimiento = 44 %.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,2 (m, 3H), 6,95 (dd, J = 2,5 y 8,6 Hz, 1H), 6,0 (s, 1H), 4,4 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,5 (m, 4H), 1,4-1,7 (m, 6H).

5 Ejemplo 20

Clorhidrato de 1-(2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil)-1H-imidazol

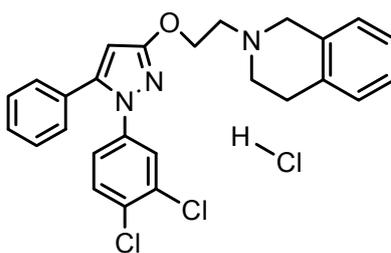


Sólido de color beige. P.f. = 147-155 °C. Rendimiento = 44 %.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 9,2 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,6 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 2,4 y 8,6 Hz, 1H), 6,2 (s, 1H), 4,6 (m, 4H).

Ejemplo 21

Clorhidrato de 2-(2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

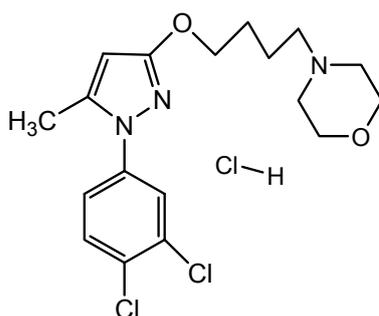


Sólido blanco. P.f. = 185-189 °C. Rendimiento = 34 %.

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 13,5 (s ancho, 1H), 7,4-7,2 (m, 10H), 7,1 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 2,5 y 8,6 Hz, 1H), 6,0 (s, 1H), 4,9 (s, 2H), 4,7 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 5,4 y 5,8 Hz, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,6-3,4 (m, 4H), 3,1 (m, 1H).

Ejemplo 22

Clorhidrato de 4-(4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil)morfolina

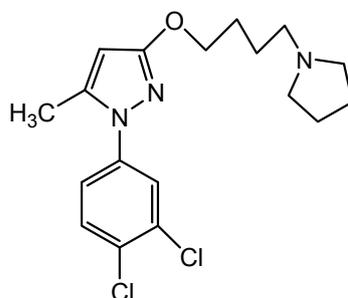


Sólido de color beige. P.f. = 150-154 °C. Rendimiento = 28 %.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 10,4 (s ancho, 1H), 7,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,5 (dd, J = 2,5 y 8,8 Hz, 1H), 5,8 (s, 1H), 4,1 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,6-3,9 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,0-3,15 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 1,8-1,7 (m, 4H).

5 Ejemplo 23

1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol



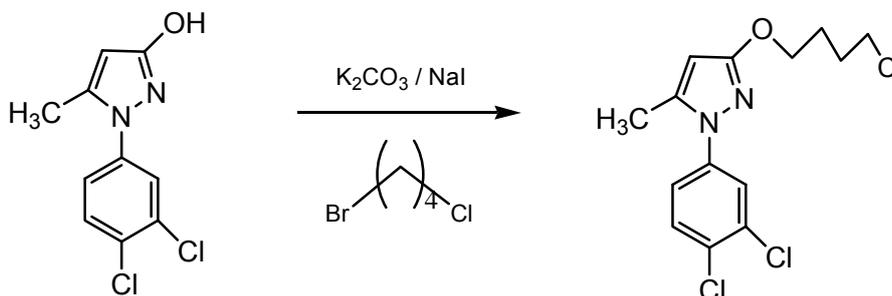
Aceite. Rendimiento = 46 %.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,3 (dd, J = 2,5 y 8,6 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,15 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,6 (m, 6H), 2,3 (s, 3H), 1,8 (m, 8H).

Ejemplo 24

Síntesis de clorhidrato de 1-[4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil]-piperidina

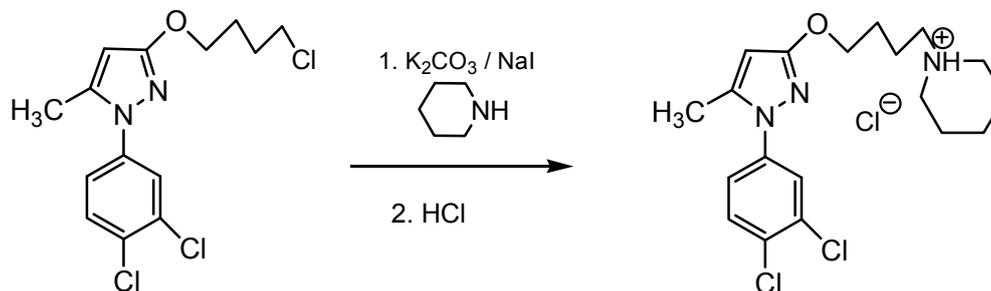
Síntesis de 3-(4-clorobutoxi)-1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol (esquema I, etapa 3A.)



15 Una mezcla de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ol, obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 1 (1,67 g, 6,87 mmol), 1-bromo-4-clorobutano (1,58 ml, 13,74 mmol), K₂CO₃ (2,85 g, 20,6 mmol) y NaI (1,03 g, 6,87 mmol) en dimetilformamida seca (100 ml) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente al vacío y el residuo en bruto se repartió entre agua/diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío obteniendo 2,07 g (90 %) de un compuesto aceitoso, que corresponde al 3-(4-clorobutoxi)-1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol, que solidifica al reposar.

20

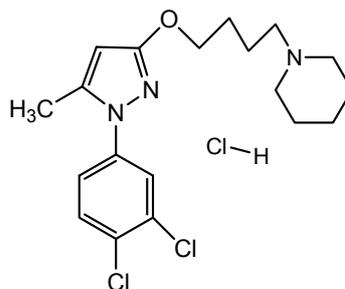
RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,6 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,3 (dd, J = 2,5 y 8,6 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,2 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,6 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,95 (m, 4H).

Síntesis de clorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-piperidina (esquema I, etapa 4A)

5 Una mezcla de 3-(4-clorobutoxi)-1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol (0,1 g, 0,3 mmol), piperidina (29,5 μ l, 0,3 mmol), K_2CO_3 (124 mg, 0,9 mmol) y NaI (45 mg, 0,3 mmol) en dimetilformamida seca (5 ml) y tolueno (5 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo en bruto se repartió en agua/éter etílico. Los extractos orgánicos se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío obteniendo un aceite en bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/metanol 9:1).

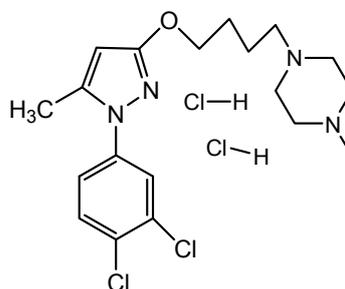
La 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina, obtenida en forma de un aceite, se disolvió en etanol saturado con HCl gaseoso y se cristalizó. Se obtuvo un sólido blanco correspondiente a su sal clorhidrato.

10 Por lo tanto, clorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-piperidina



Sólido blanco. P.f. = 156-161°C. Rendimiento= 32 %.

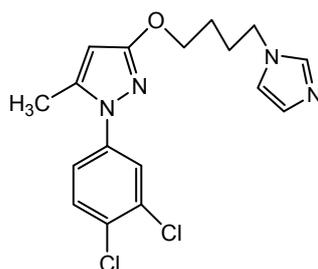
RMN- 1H (CH_3OH-d_4) δ ppm: 7,7 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,4 (dd, J = 2,5 y 8,7 Hz, 1H), 5,8 (s, 1H), 4,2 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,95-1,5 (m, 10H).

15 Ejemplo 25**Diclorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metilpiperazina**

Sólido blanco. P.f. = 181-185 °C. Rendimiento= 32 %.

20 RMN- 1H ($DMSO-d_6$) δ ppm: 11,7 (s ancho, 2H), 7,8 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,5 (dd, J = 2,5 y 8,8 Hz, 1H), 5,8 (s, 1H), 4,1 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,75-3,15 (m, 10H), 2,8 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 1,8-1,7 (m, 4H).

Ejemplo 26**1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1H-imidazol**

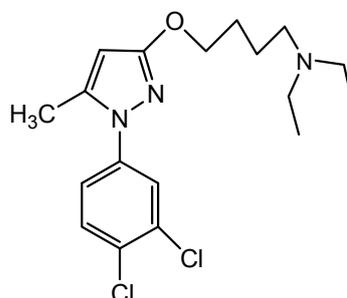


Aceite. Rendimiento = 30 %.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,6 (s, 1H), 7,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,3 (dd, J = 2,3 y 8,7 Hz, 1H), 7,1 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,2 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 2H).

5 Ejemplo 27

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

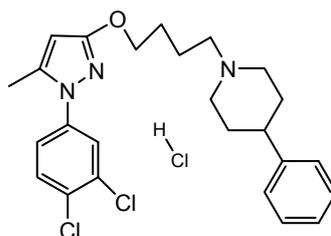


Aceite. Rendimiento= 39 %.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,5 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,4 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,2 (dd, J = 2,5 y 8,6 Hz, 1H), 5,6 (s, 1H), 4,1 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,5 (m, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,7-1,55 (m, 4H), 1,0 (t, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 28

Clorhidrato de 1-[4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil]-4-fenilpiperidina

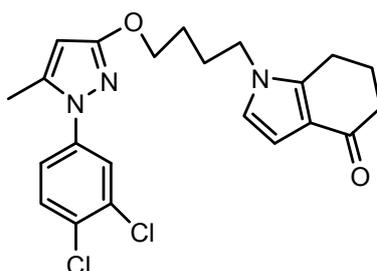


Sólido blanco. P.f. = 166-170 °C. Rendimiento = 37 %.

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 9,8 (s ancho, 1H), 7,8 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,5 (dd, J = 2,4 y 8,8 Hz, 1H), 7,35-7,2 (m, 5H), 5,8 (s, 1H), 4,1 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,5 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,1-3,0 (m, 4H), 2,8 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,0-1,75 (m, 8H).

Ejemplo 29

1-[4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil]-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona

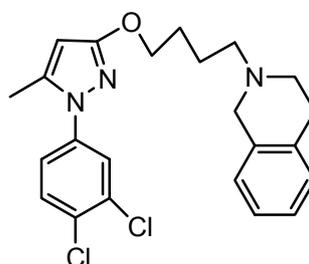


Aceite. Rendimiento = 13 %.

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,25 (dd + disolvente, J = 2,3 y 8,7 Hz, 1H), 6,6 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,6 (s, 1H), 4,2 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,9 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,9-1,7 (m, 4H).

Ejemplo 30

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

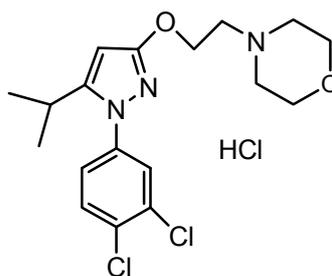


Aceite. Rendimiento = 61 %.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,5 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,4 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,2 (dd + disolvente, J = 2,2 y 8,7 Hz, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 5,6 (s, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 2,9-2,7 (m, 4H), 2,6 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,8 (m, 4H).

Ejemplo 31

Clorhidrato de 4-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil]morfolina

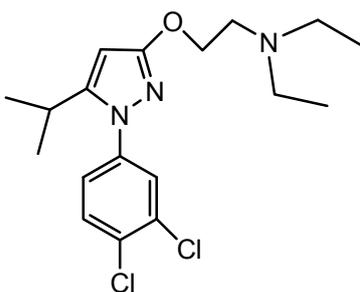


15 Sólido blanco. P.f.= 195-197 °C. Rendimiento = 47 %.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 10,5 (s ancho, 1H), 7,75 (2 d, J = 2,5 y 8,6 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 2,5 y 8,6 Hz, 1H), 5,9 (s, 1H), 4,5 (s ancho, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,75 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,5 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 3,0 (sep, J = 6,9 Hz, 1H), 1,1 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 32

20 **2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina**

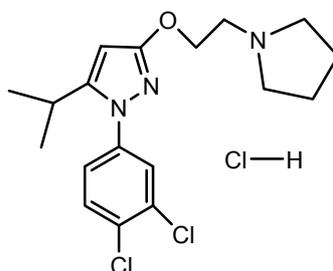


Aceite. Rendimiento = 32%

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 2,3 y 8,6 Hz, 1H), 5,7 (s, 1H), 4,3 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,0 (m, 3H), 2,7 (m, 4H), 1,2 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,1 (t, J = 7,1 Hz, 6H)

5 Ejemplo 33

Clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol

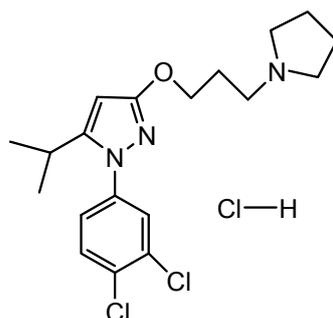


Sólido blanco. P.f.= 138-142 °C. Rendimiento= 17 %.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 10,15 (s ancho, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 2,4 y 8,7 Hz, 1H), 5,9 (s, 1H), 4,4 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,5 (m, 4H), 3,05 (m, 3H), 2,0-1,8 (m, 4H), 1,1 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 34

Clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol

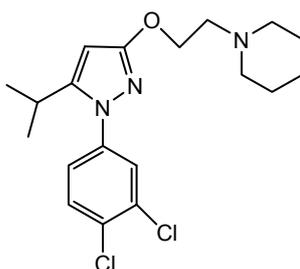


Sólido blanco. P.f.= 152-156 °C. Rendimiento = 29 %.

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 10,2 (s ancho, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 2,4 y 8,7 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,15 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,0 (m, 3H), 2,1-1,8 (m, 6H), 1,1 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 35

1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina

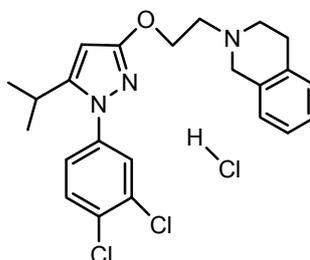


Aceite. Rendimiento = 42 %.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,5 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,3 (m, 1H), 5,7 (s, 1H), 4,3 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,95 (sep, J = 6,7 Hz, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,5 (m, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

5 Ejemplo 36

Clorhidrato de 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina



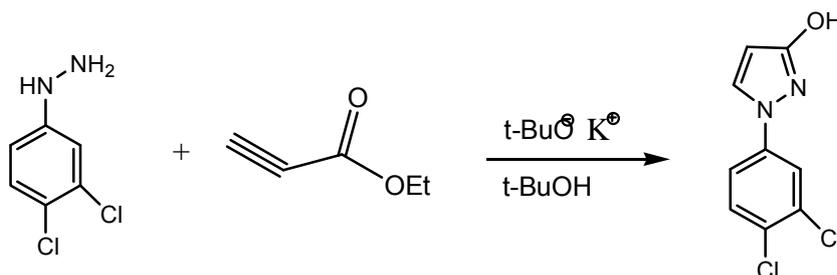
Sólido blanco. P.f. = 186-191 °C. Rendimiento = 33 %.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 13,4 (s ancho, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,3-7,15 (m, 4H), 7,1 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,7 (s, 1H), 4,8 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,65 (dd, J = 12,8 y 3 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 5,5 y 15,8 Hz, 1H), 3,8-3,7 (m, 1H), 3,6-3,4 (m, 4H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,95 (sep, J = 6,7 Hz, 1H), 1,2 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 37

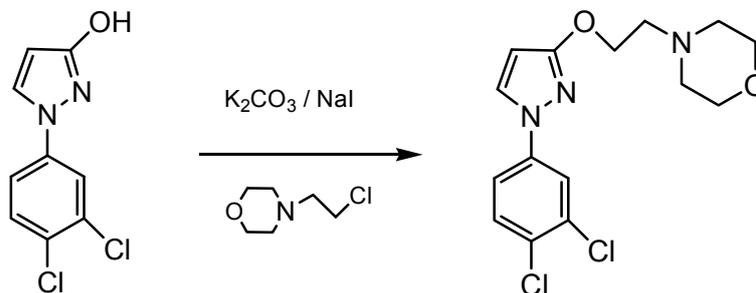
Síntesis de 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina

Esquema I, etapa 1: síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-ol



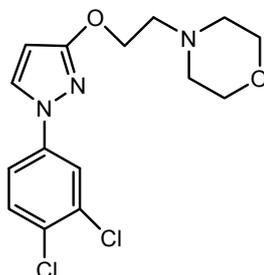
15 Se liberó la N'-(3,4-diclorofenil)hidrazina de su clorhidrato (8,7 g, 40,6 mmol) repartiendo el sólido entre solución diluida de Na₂CO₃ y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo 2 veces más con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó al vacío. El residuo se recogió en alcohol t-butílico (60 ml) y se añadió gota a gota propionato de etilo (4,6 ml, 44,66 mmol), en una atmósfera de nitrógeno seca. La mezcla se enfrió con hielo y se añadió lentamente t-butoxido potásico (10,5 g, 81,2 mmol) durante un tiempo de 1 hora. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y se añadió agua helada. La solución acuosa resultante se extrajo con diclorometano y se acidificó a pH 6 con ácido acético. El sólido precipitado se filtró, se secó y cristalizó en acetato de etilo dando 2,4 g de sólido marrón. Las aguas madres se evaporaron a sequedad y el residuo en bruto se cromatógrafió en columna en gel de sílice (éter de petróleo/AcOEt 9:1) y se obtuvo otra fracción de 1 g (rendimiento total 37 %)

25 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,65 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,6 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 2,5 y 8,8 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H).

Síntesis de 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina (esquema I, etapa 2B.)

El compuesto se obtuvo partiendo de 1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-ol y clorhidrato de N-(2-cloroetil)morfolina usando el mismo procedimiento sintético descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1.

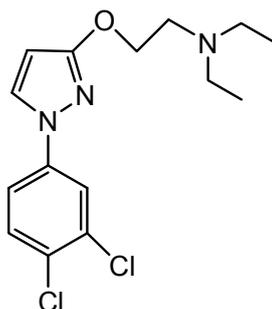
- 5 Por lo tanto, la 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina



Aceite. Rendimiento = 78 %.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,7 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,4 (m, 2H), 5,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,4 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 2,8 (m, 2H), 2,6 (m, 4H).

- 10 Sal de clorhidrato: sólido blanco. P.f. = 162-166 °C.

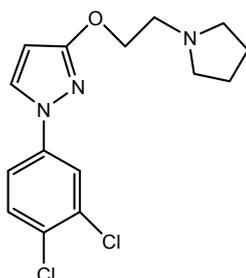
Ejemplo 38**2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina**

Aceite. Rendimiento= 53 %.

- 15 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,4 (m, 2H), 5,9 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,3 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,9 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,65 (c, J = 7,1 Hz, 4H), 1,1 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

Sal de clorhidrato: sólido blanco. P.f. = 142-151 °C.

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



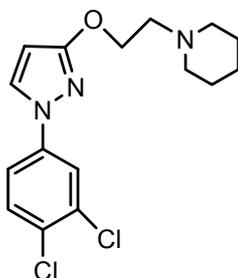
Aceite. Rendimiento = 45 %.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,7 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,4 (m, 2H), 5,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,4 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,9 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,65 (m, 4H), 1,8 (m, 4H).

5 Sal de clorhidrato: sólido blanco. P.f. = 172-176 °C.

Ejemplo 40

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



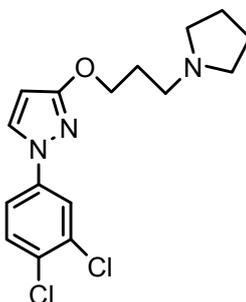
Aceite. Rendimiento = 57 %.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,4 (m, 2H), 5,9 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,4 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,5 (m, 4H), 1,7-1,4 (m, 6H).

Sal de clorhidrato: sólido blanco. P.f. = 172-177 °C.

Ejemplo 41

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



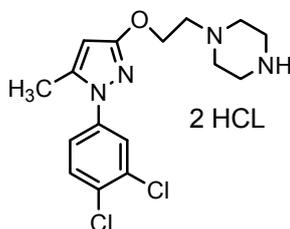
15

Aceite. Rendimiento = 51 %.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,7 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,6 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 5,85 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,2 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,05-1,75 (m, 6H).

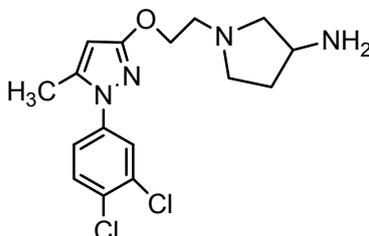
Sal de clorhidrato: sólido de color beige. P.f. = 156-159 °C.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 12,7 (s ancho, 1H), 7,7 (2d, J = 2,5 y 2,6 Hz, 2H), 7,5-7,4 (m, 2H), 5,9 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,05 (m, 2H).

Ejemplo 42**Diclorhidrato de 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina**

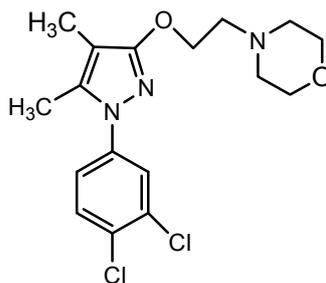
Sólido blanco. Rendimiento = 60 %.

- 5 RMN-¹H (DMSO-d₆ + TFAA) δ ppm: 9,1 (s ancho, 1H), 7,7 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,6 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,4 (dd, J = 2,3 y 8,7 Hz, 1H), 5,8 (s, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,6-3,2 (m, 10H), 2,3 (s, 3H).

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

- 10 Aceite. Rendimiento = 45 %.

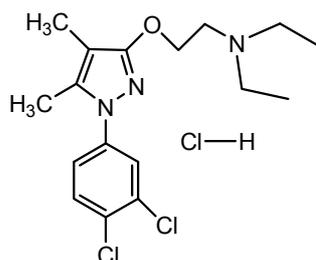
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 7,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,5 (dd, J = 2,5 y 8,7 Hz, 1H), 5,8 (s, 1H), 4,15 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,7 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,65-2,5 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,35 (m, 1H).

Ejemplo 44**4-(2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil)morfolina**

- 15 Aceite. Rendimiento = 76 %.
- RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 7,7 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 2,5 y 8,8 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,65 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,4 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,8 (s, 3H).

Sal de clorhidrato: sólido blanco. P.f. = 175-179 °C.

Ejemplo 45**Clorhidrato de 2-(1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina**

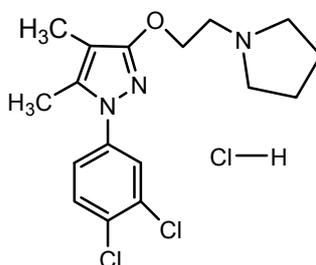


Sólido blanco. Rendimiento = 40 %. P.f. = 134-136 °C.

RMN-¹H (DMSO-d₆ + TFAA) δ ppm: 9,4 (s ancho, 1H), 7,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,6 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,4 (dd, J = 2,5 y 8,7 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 1,8 (s, 3H), 1,2 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

5 Ejemplo 46

Clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1H-pirazol

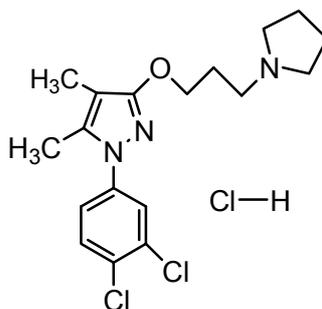


Sólido beige. Rendimiento = 31 %. P.f. = 146-148 °C.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 10,3 (s ancho, 1H), 7,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,5 (dd, J = 2,5 y 8,8 Hz, 1H), 4,5 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,85 (s + m, 5H).

Ejemplo 47

Clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1H-pirazol

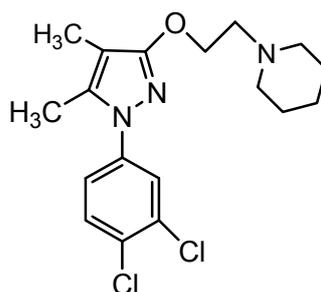


Sólido beige. Rendimiento = 63 %. P.f. = 155-157 °C.

15 RMN-¹H (DMSO-d₆ + TFAA) δ ppm: 9,5 (s ancho, 1H), 7,6 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 2,5 y 8,7 Hz, 1H), 4,2 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,85-1,75 (m + s, 5H).

Ejemplo 48

1-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperidina

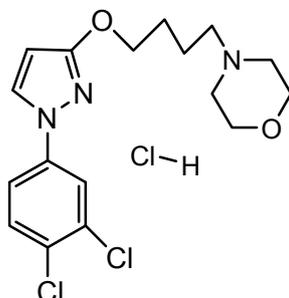


Sólido beige. P.f. = 64-67 °C.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 2,4 y 8,8 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,4 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,8 (s, 3H), 1,5-1,35 (m, 6H).

5 Ejemplo 49

Clorhidrato de 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina

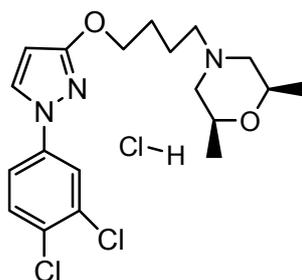


Sólido blanco. P.f. = 165-169 °C. Rendimiento= 66 %.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 13,1 (s ancho, 1H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,4 (dd, J = 2,4 y 8,8 Hz, 1H), 5,9 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,3 (m, 4H), 4,0 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,9-2,8 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,9 (m, 2H).

Ejemplo 50

Clorhidrato de (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-2,6-dimetilmorfolina

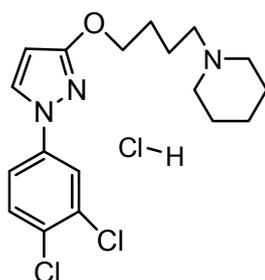


15 Sólido blanco. P.f. = 149-154 °C. Rendimiento = 36 %.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 13,0 (s ancho, 1H), 7,75 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,5-7,4 (m, 2H), 5,9 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,3 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,35 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,35 (c, J = 10,8 Hz, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,2 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

Ejemplo 51

20 **Clorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina**

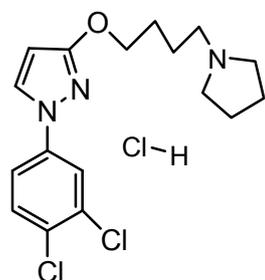


Sólido blanco. P.f. = 156-161 °C. Rendimiento = 25 %.

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 12,2 (s ancho, 1H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,5-7,4 (m, 2H), 5,9 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,3 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,55 (d, J = 11 Hz, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,6 (c, J = 9,5 Hz, 2H), 2,35 (c, J = 12,6 Hz, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,9-1,8 (m, 5H), 1,4 (m, 1H).

Ejemplo 52

Clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-3-(4-[pirrolidin-1-il]butoxi)-1H-pirazol

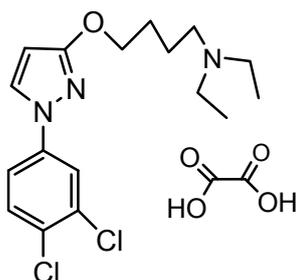


Sólido blanco. P.f. = 181-186 °C. Rendimiento = 30 %.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 12,4 (s ancho, 1H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,5-7,4 (m, 2H), 5,9 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,3-1,9 (m, 8H).

Ejemplo 53

Oxalato de 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina

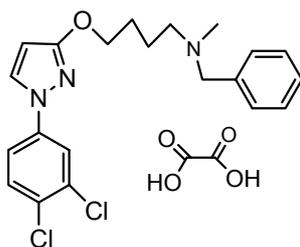


15 Sólido blanco. P.f. = 130-135 °C. Rendimiento = 22 %.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 8,1 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,6 (m, 2H), 6,0 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,25 (c, J = 7,1 Hz, 6H), 1,9 (m, 4H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

Ejemplo 54

Oxalato de N-bencil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-metilbutan-1-amina

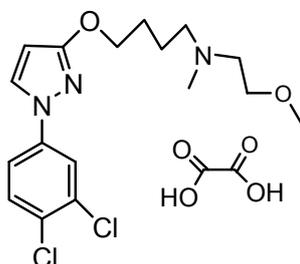


Sólido blanco. P.f. = 141-143 °C. Rendimiento = 37 %.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 8,1 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (m, 5H), 6,0 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,3 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 1,9 (m, 4H).

5 Ejemplo 55

Oxalato de 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-(2-metoxietil)-N-metilbutan-1-amina

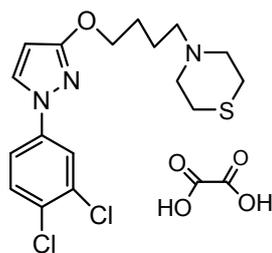


Sólido blanco. Rendimiento = 56 %. P.f. = 97-100 °C.

10 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 8,1 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,6 (m, 2H), 6,0 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,7 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,4-3,2 (m, 4H), 2,9 (s, 3H), 1,9 (m, 4H).

Ejemplo 56

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

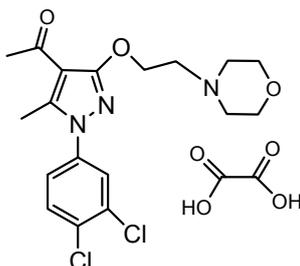


Sólido blanco. Rendimiento = 66 %. P.f. = 175-177 °C.

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 8,4 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,7(m, 2H), 6,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,1 (m, 4H), 2,85-2,75 (m, 6H), 1,7 (m, 4H).

Ejemplo 57

Oxalato de 1-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1H-pirazol-4-il]etanona

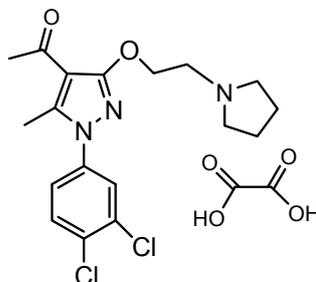


Sólido blanco. Rendimiento = 74 %. P.f. = 188-192 °C.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 7,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,8 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,5 y 8,6 Hz, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,6 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,5 (s, 3H), 2,4 (s, 3H).

Ejemplo 58

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

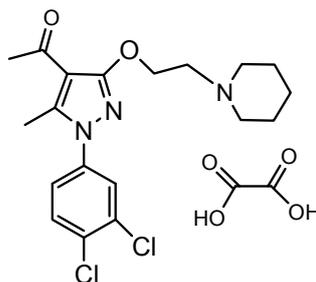


Sólido blanco. Rendimiento = 58 %. P.f. = 159-162 °C.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 7,75 (2d, J = 1,6 y 8,5 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 1,6 y 8,5 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,5 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,15 (m, 4H).

10 Ejemplo 59

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

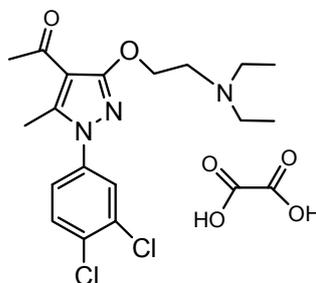


Sólido blanco. Rendimiento = 81 %. P.f. = 158-161 °C.

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 7,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,8 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,3 y 8,6 Hz, 1H), 4,5 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,0 (m, 4H), 2,5 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 1,7 (m, 4H), 1,5 (m, 2H).

Ejemplo 60

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

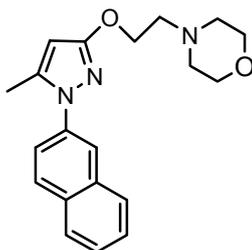


Sólido blanco. Rendimiento = 75 %. P.f. = 147-149 °C.

20 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 7,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,8 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,3 y 8,6 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,0 (c, J = 8,0 Hz, 4H), 2,5 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 1,15 (t, J = 8,0 Hz, 6H).

Ejemplo 61

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

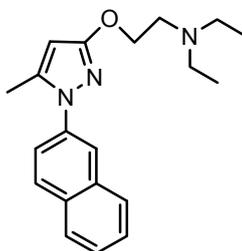


Aceite. Rendimiento = 45 %.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,9-7,8 (m, 4H), 7,6-7,5 (m, 3H), 5,7 (s, 1H), 4,4 (m, 2H), 3,8 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,35 (s, 3H).

5 **Ejemplo 62**

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

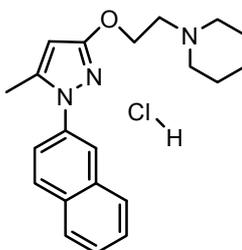


Aceite. Rendimiento = 27 %.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,0-7,8 (m, 4H), 7,6-7,5 (m, 3H), 5,7 (s, 1H), 4,4 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,8 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,2 (m, 6H).

Ejemplo 63

Clorhidrato de 1-[2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil]piperidina

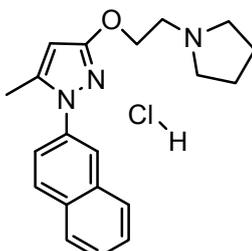


Sólido blanco. Rendimiento = 29,4 %. P.f.= 198-202 °C.

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 12,4 (s ancho, 1H), 8,0-7,8 (m, 4H), 7,6-7,5 (m, 3H), 5,7 (s, 1H), 4,75 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,6 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,8 (c, J = 10,0 Hz, 2H), 2,35-2,2 (m+s, 5H), 1,85 (m, 3H), 1,4 (m, 1H).

Ejemplo 64

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



Sólido blanco. Rendimiento = 10 %. P.f.= 170-171 °C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 12,8 (s ancho, 1H), 7,95-7,8 (m, 4H), 7,6-7,5 (m, 3H), 5,75 (s, 1H), 4,75 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,9 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,2 (m, 2H), 2,05 (m, 2H).

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

- 5 Se ensayó la actividad de algunos compuestos representativos de la invención como inhibidores de sigma (sigma-1 y sigma-2). Se siguieron los siguientes protocolos.

Sigma-1

La preparación de la membrana cerebral y los ensayos de unión para el receptor σ_1 se realizaron tal como se ha descrito (DeHaven-Hudkins y col., 1992) con algunas modificaciones. En resumen, se homogeneizaron cerebros de cobaya en 10 vols. (p/v) de Tris-HCl 50 mM, sacarosa 0,32 M, pH 7,4, con un homogeneizador Kinematica Polytron PT 3000 a 15000 r.p.m. durante 30 s. El homogeneizado se centrifugó a 1000g durante 10 min a 4 °C y los líquidos sobrenadantes se recogieron y se centrifugaron de nuevo a 48000g durante 15 min a 4 °C. El sedimento se resuspendió en 10 volúmenes de tampón de Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incubó a 37 °C durante 30 min, y se centrifugo a 48000g durante 20 min a 4 °C. Tras esto, el sedimento se resuspendió en tampón de Tris-HCl nuevo (50 mM, pH 7,4) y se almacenó en hielo hasta su uso.

Cada tubo de ensayo contenía 10 μ l de [³H](+)-pentazocina (concentración final de 0,5 nM), 900 μ l de suspensión tisular hasta un volumen de ensayo final de 1 ml y una concentración tisular final de aproximadamente 30 mg de peso neto de tejido/ml. La unión no específica se definió por adición de una concentración final de 1 μ M de haloperidol. Todos los tubos se incubaron a 37 °C durante 150 min antes de la finalización de la reacción por filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio de Schleicher & Schuell GF 3362 [previamente sumergidos en una disolución de polietilenimina al 0,5% durante al menos 1 h]. Los filtros se lavaron entonces cuatro veces con 4 ml de tampón de Tris-HCl (50 mM, pH 7,4) frío. Tras la adición de un cóctel de centelleo, se permitió que las muestras se equilibraran durante la noche. La cantidad de radiactividad unida se determinó mediante espectrometría de centelleo de líquido usando un contador de centelleo de líquido Wallac Winspectral 1414. Las concentraciones de proteínas se determinaron mediante el procedimiento de Lowry y col. (1951).

Referencias:

- DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner y F. Y. Ford-Rice, 1992, "Characterization of the binding of [³H](+)pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain", *Eur. J. Pharmacol.* 227, 371-378.
- Lowry, O.H., N.J. Rosebrough, A.L. Farr y R.J. Randall, 1951, "Protein measurement with the Folin phenol reagent", *J. Biol. Chem.*, 193, 265.

Sigma-2

Los estudios de unión para el receptor σ_2 se llevaron a cabo tal como se ha descrito (Radesca y col., 1991) con algunas modificaciones. En resumen, se homogeneizaron cerebros de ratones que no expresan el receptor sigma tipo I (σ_1) en un volumen de 10 ml/g de peso neto de tejido de Tris-HCl 10 mM enfriado en hielo, pH 7,4, que contenía sacarosa 320 mM (tampón de Tris-sacarosa) con un homogeneizador Potter-Elvehjem (10 ciclos a 500 r.p.m.). Los homogeneizados se centrifugaron entonces a 1000g durante 10 min a 4°C, y se guardaron los líquidos sobrenadantes. Los sedimentos se resuspendieron mediante agitación en vórtice en 2 ml/g de tampón de Tris-sacarosa enfriado en hielo y se centrifugaron de nuevo a 1000g durante 10 min. Los líquidos sobrenadantes de la centrifugación a 1000g combinados se centrifugaron a 31000g durante 15 min a 4°C. Los sedimentos se resuspendieron mediante agitación en vórtice en 3 ml/g de Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, y la suspensión se mantuvo a 25 °C durante 15 min. Tras la centrifugación a 31000g durante 15 min, los sedimentos se resuspendieron mediante homogenización suave en Potter Elvehjem hasta obtener un volumen de 1,53 ml/g en Tris-HCl 10 mM, pH 7,4.

Los tubos de ensayo contenían 10 μ l de [³H]-DTG (concentración final de 3 nM), 400 μ l de suspensión tisular (5,3 ml/g en Tris-HCl 50 mM, pH 8,0) hasta un volumen de ensayo final de 0,5 ml. La unión no específica se definió mediante la adición de una concentración final de 1 μ M de haloperidol. Todos los tubos se incubaron a 25 °C durante 120 min antes de la finalización de la reacción mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio de Schleicher & Schuell GF 3362 [previamente sumergidos en una disolución de polietilenimina al 0,5 % durante al menos 1 h]. Los filtros se lavaron entonces tres veces con volúmenes de 5 ml de tampón Tris-HCl frío (10 mM, pH 8,0). Tras la adición de cóctel de centelleo, se permitió que las muestras se equilibraran durante la noche. La cantidad de radiactividad unida se determinó mediante espectrometría de centelleo de líquido usando un contador de centelleo de líquido Wallac Winspectral 1414. Las concentraciones de proteínas se determinaron mediante el procedimiento de Lowry y col. (1951).

Referencias

- Radesca, L., W.D. Bowen, y 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-pyrrolidinyl)ciclohexylamines as High-Affinity σ Receptor Ligands", *J.*

Med. Chem. 34, 3065-3074.

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 (Sigma1) knockout mice", *European Journal of Neuroscience*, Vol. 18, 2188-2196.

- 5 Lowry, O.H., N.J. Rosebrough, A.L. Farr, y R.J. Randall, 1951, "Protein measurement with the Folin phenol reagent", *J. Biol. Chem.*, 193, 265.

Algunos de los resultados obtenidos se muestran en la tabla (I).

Tabla (I)

Ejemplo	% de unión a $\sigma 1$ 10^{-7} M	K_i $\sigma 1$ nM	% de unión a $\sigma 2$ 10^{-6} nM	K_i $\sigma 2$ nM
1	102,1	1,54	3,7	>10000
2	95,1			
3	102,3			
4	98,0			
5	107,5			
7	94,4			
8	94,5			
9	99,5			
13	50,9			
14	48,9			
16	46,5			
17	47,3			
18	58,6			
19	80,1			
21	45,5			
22	97,0	2,5		
23	96,4	4,4		
24	110	0,5		
25	94,2	3,9		
27	99,2	4,1		
28	95,1			
30	83,0			
31	68,6			
32	72,7			
33	87,1			
34	103,8	12,4		

(continuación)

Ejemplo	% de unión a $\sigma 1$ 10^{-7} M	$K_i \sigma 1$ nM	% de unión a $\sigma 2$ 10^{-6} nM	$K_i \sigma 2$ nM
35	101,7	8,6		
36	52,7			
37	108,5			
38	108,1			
39	109,6			
40	110,5			
61	93,6			
62	69,2			
63	105,2			
64	104,8			

Efecto sobre la capsaicina en el desarrollo de la alodinia mecánica

5 Este modelo usa los filamentos de von Frey y es un modelo para ensayar los efectos o síntomas del dolor neuropático, alodinia etc.

Interés del modelo:

- La inyección de 1 μ g de capsaicina a animales de experimentación produce dolor agudo seguido por hiperalgesia/alodinia
- Los mecanismos implicados en el dolor agudo y la hiperalgesia inducidos por capsaicina son relativamente bien conocidos (principalmente la activación de los nociceptores periféricos y la sensibilización de las neuronas de la médula espinal, respectivamente)

10 La **figura 1** muestra el protocolo de ensayo para todos los ensayos con filamentos de von Frey. Tras la habituación los ratones se trataron primero de acuerdo con la figura 1 con el compuesto de ensayo (o disolvente en los controles). Después se inyectó 1 μ g de capsaicina (al 1% en DMSO) en la zarpa dando como resultado desarrollar dolor en la zarpa afectada. La zarpa afectada se trató entonces con un estímulo mecánico y se midió el tiempo de latencia antes de que se retirara la zarpa.

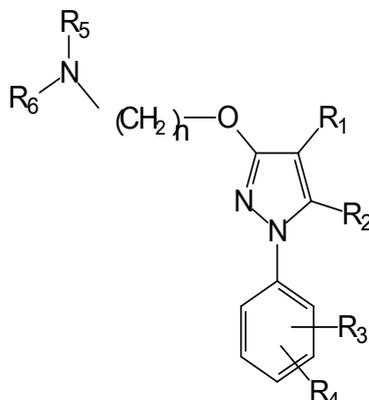
15 Este ensayo farmacológico demostró el efecto del compuesto del ejemplo 1 (VII) en el modelo descrito.

Tal como se muestra en la figura 2 hay una dependencia de la dosis en el tratamiento con el compuesto del ejemplo 1 (VII) que muestra analgesia en el dolor neuropático inducido por capsaicina.

20 Tal como se demuestra en la figura 3 el tratamiento con el compuesto del ejemplo 1 (VII) es eficaz específicamente en el dolor neuropático o en la alodinia mecánica mostrados por la fuerza de los filamentos de von-Frey estando normalmente 0,5 g en el intervalo de dolor neuropático/alodinia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



(I)

5 en la que

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

10 **R₂** se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno 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, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

15 **R₃** y **R₄** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno 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, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno, o juntos forman un sistema de anillos condensados,

20 **R₅** y **R₆** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno 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, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, o halógeno;

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

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

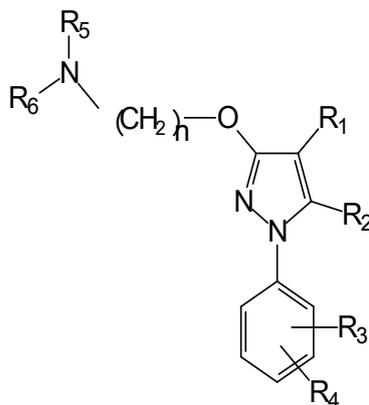
25 **t** es 1, 2 o 3;

R₈ y **R₉** se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, o halógeno;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z y mezclas de los mismos, ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos o amidas o solvato del mismo, para usar en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptor sigma seleccionada de dolor, diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, epilepsia, cáncer o afecciones psicóticas; inflamación, o enfermedades autoinmunes.

35

2. Un compuesto de fórmula IB:



(IB)

en la que

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

10 **R₂** se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno 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, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_tR₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

15 **R₃** y **R₄** se seleccionan independientemente del grupo formado por alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno 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, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_tR₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, o halógeno, o forman conjuntamente un sistema de anillos condensados;

20 **R₅** y **R₆**, se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno 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, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_tR₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

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

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

t es 1, 2 o 3;

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

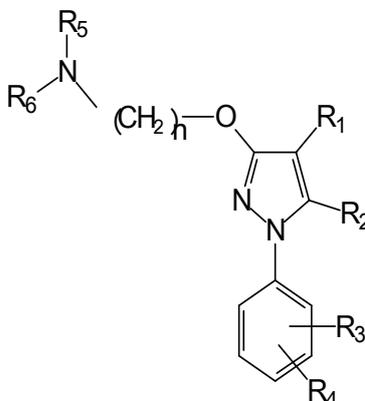
30 o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z y mezclas de los mismos, ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos o amidas o solvato del mismo, para usar en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptor sigma seleccionada de dolor, diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, epilepsia, cáncer o afecciones psicóticas; inflamación, o enfermedades autoinmunes.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en el que la enfermedad es dolor.

35 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el dolor se selecciona de dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

5. Un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-2 para usar como ansiolítico o inmunosupresor.

6. Un compuesto de fórmula I



(I)

en la que

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

10 **R₂** se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_tR₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, o halógeno;

15 **R₃** y **R₄** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_tR₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, o halógeno, o forman conjuntamente un sistema de anillos condensados;

20 **R₅** se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_tR₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, o halógeno;

25 **R₆** se selecciona del grupo formado por hidrógeno, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo o n-pentilo sustituidos o no sustituidos, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_tR₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, o halógeno;

o **R₅** y **R₆** forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido;

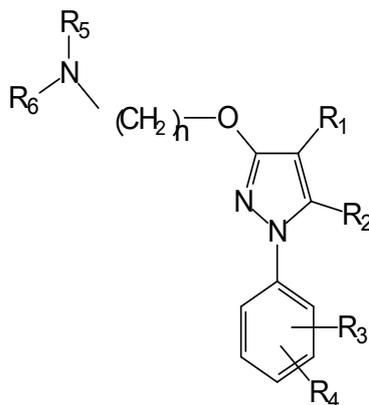
n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

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

R₈ y **R₉** se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, o halógeno;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z y mezclas de los mismos, ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos o amidas o solvato del mismo.

7. Un compuesto de fórmula IB:



(IB)

en la que

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

10 **R₂** se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno 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, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno;

15 **R₃** y **R₄** se seleccionan independientemente del grupo formado por alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno 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, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, o halógeno, o forman conjuntamente un sistema de anillos condensados;

20 **R₅** se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno 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, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, o halógeno;

25 **R₆** se selecciona del grupo formado por hidrógeno, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo o n-pentilo sustituidos o no sustituidos, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno 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, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, o halógeno;

o **R₅** y **R₆** forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o insustituido;

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

t es 1, 2 o 3;

30 **R₈** y **R₉** se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, o halógeno;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z y mezclas de los mismos, ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos o amidas o solvato del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 caracterizado porque **R₁** seleccionado de H, -COR₈, o alquilo sustituido o no sustituido.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 caracterizado porque **R₁** es hidrógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 caracterizado porque R_2 es H o alquilo.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-10 caracterizado porque R_3 y R_4 forman conjuntamente un sistema de anillo condensado.
- 5 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-11 caracterizado porque R_3 y R_4 están situados en las posiciones meta y para del grupo fenilo.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-12 caracterizado porque R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de halógeno, o alquilo sustituido o no sustituido.
14. Un compuesto de acuerdo con cualesquiera reivindicaciones precedentes caracterizado porque n se selecciona de 2, 3, 4.
- 10 15. Un compuesto de acuerdo con cualesquiera reivindicaciones precedentes caracterizado porque R_5 y R_6 , conjuntamente, forman un grupo morfolin-4-ilo.
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o 7 que se selecciona de la lista:
- 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
- 15 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
- 20 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-4-metilpiperazina
- 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina-carboxilato de etilo
- 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona
- 4-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol
- 25 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
- 30 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
- 35 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

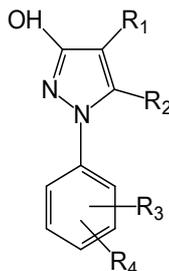
- 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-fenilpiperidina
 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona
 2-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina
- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 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-bencil-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
- 30 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
- 35 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

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

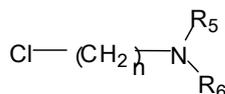
o sus sales, solvatos o ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos o amidas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

- 5 17. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (IB) según se define en las reivindicaciones 6 o 7, respectivamente, o una sal, enantiómero, diastereómero, isómero E/Z y mezclas de los mismos o solvato del mismo, que comprende la condensación de un compuesto de fórmula (II):



(II)

- 10 en la que R_1 - R_4 son como se han definido anteriormente en la reivindicación 6 o 7 respectivamente, con un compuesto de fórmula (III):



(III)

en la que R_5 , R_6 y n son según se definen en las reivindicaciones 6 o 7.

- 15 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 6-16 o una sal, éster, éster de aminoácidos, éster fosfato, éster sulfonato de sales metálicas, carbamato o amida, enantiómero, diastereómero, isómero E/Z y mezclas de los mismos o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
19. Un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 6-16 para usar como un medicamento.
- 20 20. Un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 6-16 para usar en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptor sigma seleccionada de dolor, diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y a sustancias químicas que incluyen cocaína, amfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer o afecciones psicóticas; inflamación, o enfermedades autoinmunitarias.
- 25 21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 en el que la enfermedad es dolor.
22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 en el que el dolor se selecciona de dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.
- 30 23. Un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 6-16 para usar como un ansiolítico o inmunosupresor.

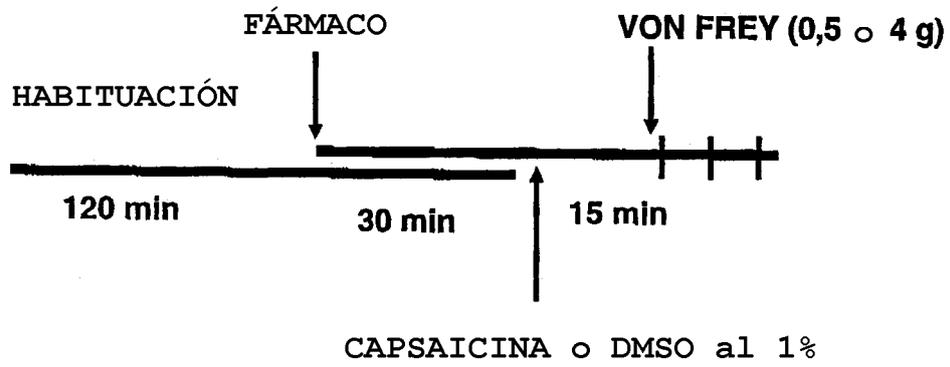


FIGURA 1

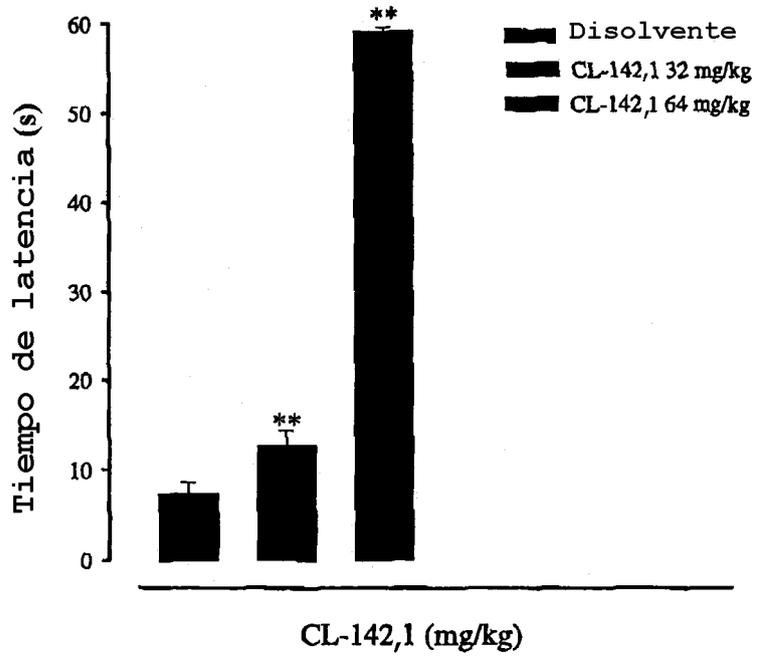


FIGURA 2

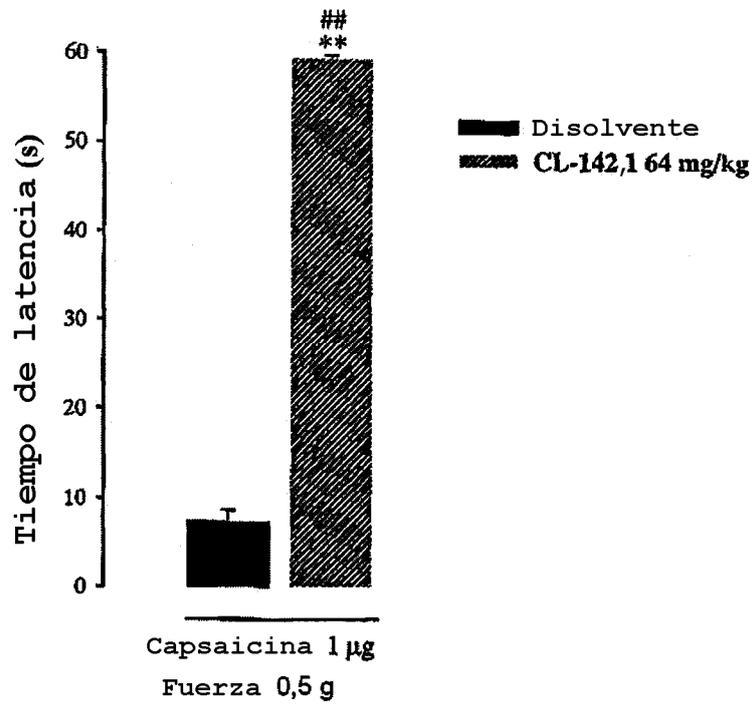


FIGURA 3