

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 906**

51 Int. Cl.:

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2008 E 08748939 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2144914**

54 Título: **Pirano-pirazol-aminas**

30 Prioridad:

16.04.2007 EP 07384022

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

15.04.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WÜNSCH, BERNHARD;
SCHEPMANN, DIRK;
SCHLÄGER, TORSTEN y
ZAMANILLO-CASTANEDO, DANIEL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 533 906 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

Pirano-pirazol-aminas

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma (σ), y más particularmente a algunas pirano-pirazol-aminas, a procedimientos de preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en tratamiento y prevención, en particular para el tratamiento de psicosis.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos en los últimos años ha venido ayudada en gran medida por la mejor comprensión de la estructura de proteínas y otras biomoléculas asociadas a enfermedades diana. Una clase importante de estas proteínas es el receptor sigma (σ), un receptor de superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que puede estar relacionado con los efectos disfóricos, alucinógenos y estimulantes cardíacos de los opioides. A partir de los estudios de la biología y función de los receptores sigma se han presentado pruebas de que
15 los ligandos del receptor sigma pueden ser útiles en el tratamiento de la psicosis y trastornos del movimiento tales como la distonía y la discinesia tardía, y trastornos motores asociados 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 informado de que el conocido ligando 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 una afinidad preferencial por los isómeros dextrorrotatorios de ciertos opiáceos benzomorfanos, tales como (+)SKF 10047,
20 (+)ciclazocina y (+)pentazocina y también por algunos narcolépticos tales como haloperidol.

El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden discriminarse por los isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacológicamente activos. El SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 (σ -1) y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma 2 (σ -2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos. No se conocen
25 ligandos sigma endógenos 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 de glutamato, respuesta de neurotransmisores, neuroprotección, comportamiento y cognición (Quirion, R. y col. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86). La mayor parte de los estudios han insinuado que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos plasmalemales de la cascada de transducción de señales. Los fármacos que se ha notificado que son ligandos sigma selectivos 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, sistemas inmunitario y endocrino ha sugerido la posibilidad de que pueda servir como una unión entre los tres sistemas.

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

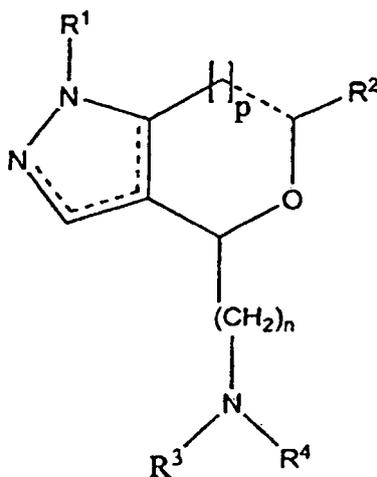
35 La técnica más estrechamente conocida comprende bencimidazoles del documento WO2003035065 para la inhibición de cinasas. Los compuestos de tetrahidro-pirano-pirazol que presentan actividad moduladora cannabinoide se describen en el documento WO2007001939 y en el documento FR2875230. En la solicitud de patente de Estados Unidos N° 2006/047127 se han descrito derivados que 4,5,6,7-tetrahidroindazol que tienen afinidad hacia el receptor sigma, Ninguno de los mismos presenta análogos o variantes de espiro-pirano-pirazol.

40 Las espiropiperidinas se conocen como ligandos potentes de los receptores sigma (Maier y col., *J Med Chem*, 2002, 45, 438-448 y Maier y col., *J Med Chem*, 2002, 45, 4923-4930). Sin embargo, tales espiropiperidinas muestran anillos de benzofurano y de benzopirano.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

45 Hemos encontrado ahora una familia de derivados de espiro[benzopirano] o espiro[benzofurano] estructuralmente distintos que son inhibidores particularmente selectivos del receptor sigma.

La presente invención divulga compuestos (no reivindicados) de la fórmula general (I),



(I)

en la que

n se selecciona de 0, 1, 2 o 3;

p se selecciona de 0 o 1;

5 la línea punteada es o bien un enlace doble o bien uno simple;

si p es 1, la línea punteada es o bien un enlace doble o bien uno simple;

si p es 0, la línea punteada es un enlace simple;

R¹ se selecciona de hidrógeno; grupo alifático C₁₋₆ lineal o ramificado al menos monosustituido; arilo opcionalmente al menos monosustituido; alquilarilo opcionalmente al menos monosustituido;

10 R² se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido; O-R, siendo R, H o un grupo alifático C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido;

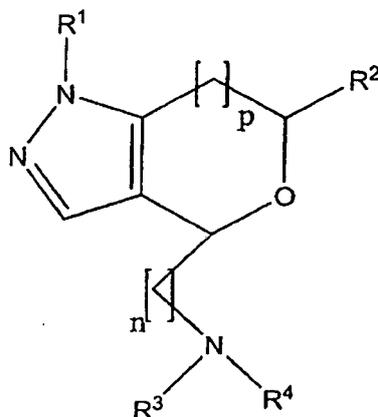
15 R³ y R⁴ independientemente entre sí se seleccionan de hidrógeno; un grupo alifático C₁₋₁₈ lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido; un arilo opcionalmente al menos monosustituido; un heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquilarilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquilheterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o un alquilcicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido;

o

R³ y R⁴ forman junto con el nitrógeno de conexión un heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido;

20 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En un primer aspecto la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general Ia



la

en la que

p es 1;

n es 1 o 2;

5 R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado; o arilo opcionalmente al menos monosustituido;

R² se selecciona de H; OH o grupo O-alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado;

R³ se selecciona de hidrógeno; o un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido;

mientras que R⁴ se selecciona de hidrógeno; o un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido;

10 o

R³ y R⁴ forman junto con el nitrógeno de conexión un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido;

15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos.

20 Como puede observarse a partir de lo anterior, los compuestos de la fórmula general la entran dentro del grupo de compuestos según la fórmula general I, o en otras palabras, los compuestos según la fórmula general la son una selección específica de compuestos según la fórmula general I anterior, Por lo tanto, cualesquiera especificaciones técnicas, definiciones, aspectos o realizaciones, o cualquier otra divulgación con respecto a los compuestos de fórmula I tal como se describen en el presente documento, también se corresponde y se refiere directamente y sin ambigüedades a compuestos de la fórmula general la,

En el contexto de la presente invención el grupo alifático o radical alifático incluye alquilo, alquenilo y alquinilo.

25 En el contexto de la presente invención, el radical o grupo alquilo se entiende como que significa hidrocarburos lineales o ramificados, saturados, que pueden estar no sustituidos o, si se menciona explícitamente, mono o polisustituidos. Los grupos alquenilo y alquinilo, por otro lado incluyen grupos como por ejemplo -CH=CH-CH₃ o -C=C-CH₃, mientras que el alquilo saturado abarca por ejemplo -CH₃ y -CH₂-CH₃. En estos radicales, alquilo C₁₋₂ representa alquilo C1 o C2, alquilo C₁₋₃ representa alquilo C1, C2 o C3, alquilo C₁₋₄ representa alquilo C1, C2, C3 o C4, alquilo C₁₋₅ representa alquilo C1, C2, C3, C4, o C5, alquilo C₁₋₆ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 o C6, alquilo C₁₋₇ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo C₁₋₈ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8, alquilo C₁₋₁₀ alquilo representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10 y alquilo C₁₋₁₈ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C13, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18. Los radicales alquilo son preferentemente metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, si está sustituido también CHF₂, CF₃ o CH₂OH etc.

35 En el contexto de la presente invención, se entiende que grupo o radical cicloalquilo significa hidrocarburos cíclicos

(sin heteroátomos en el anillo) saturados e insaturados (pero no aromáticos) que pueden ser no sustituidos o mono o polisustituidos. Además, cicloalquilo C₃₋₄ representa cicloalquilo C3 o C4, cicloalquilo C₃₋₅ representa cicloalquilo C3, C4 o C5, cicloalquilo C₃₋₆ representa cicloalquilo C3, C4, C5 o C6, cicloalquilo C₃₋₇ representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C₃₋₈ representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8, cicloalquilo C₄₋₅ representa cicloalquilo C4 o C5, cicloalquilo C₄₋₆ representa cicloalquilo C4, C5 o C6, cicloalquilo C₄₋₇ representa cicloalquilo C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C₅₋₆ representa cicloalquilo C5 o C6 y cicloalquilo C₅₋₇ representa cicloalquilo C5, C6 o C7. Sin embargo, cicloalquilo mono o poliinsaturados, preferentemente monoinsaturados también entran en particular en el término cicloalquilo siempre que el cicloalquilo no sea un sistema aromático. Los radicales alquilo y cicloalquilo son preferentemente metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y también adamantilo.

En el contexto de la presente invención, se entiende que alquilcicloalquilo significa un grupo cicloalquilo (véase anteriormente) conectado a otro átomo a través de un grupo alquilo C₁₋₆ (véase anteriormente) mientras que el grupo alquilo C₁₋₆ sea siempre saturado y no sustituido, y lineal o ramificado.

Con respecto a un grupo alquilo o alifático (a menos que se defina lo contrario) el término sustituido en el contexto de la presente invención se entiende como que significa sustitución de al menos un radical hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH₂, SH o OH, entendiéndose radicales "polisustituidos" (sustituidos más de una vez) como que significa que la sustitución se efectúa tanto sobre átomos diferentes como sobre los mismos átomos varias veces con los mismos o diferentes sustituyentes, por ejemplo tres veces sobre el mismo átomo de C, tal como en el caso de CF₃, o en sitios diferentes, tal como en el caso de por ejemplo -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. "Opcionalmente al menos monosustituido" significa o bien "monosustituido", "polisustituido" o bien (si la opción no se cumple) "no sustituido".

El término (CH₂)₃₋₆ debe entenderse como que significa -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, (CH₂)₁₋₄ debe entenderse como que significa -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, (CH₂)₄₋₅ debe entenderse como que significa -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, etc.

Se entiende que un grupo o radical arilo significa sistemas de anillo con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos ni tan siquiera en uno de los anillos. Son ejemplos fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, en particular radicales 9H-fluorenilo o antraceniilo, que pueden estar no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos.

En el contexto de la presente invención, se entiende que alquilarilo significa un grupo arilo (véase anteriormente) que está conectado a otro átomo a través un grupo alquilo C₁₋₆ (véase anteriormente) mientras que el grupo alquilo C₁₋₆ es siempre saturado y no sustituido, y lineal o ramificado.

Se entiende que grupo o radical heterociclilo significa sistemas de anillo heterocíclicos, de anillo saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo y también puede estar mono o polisustituido. Ejemplos que pueden ser del grupo de heteroarilos son furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina.

En el contexto de la presente invención, se entiende que alquilheterociclilo significa un grupo heterociclilo (véase anteriormente) que está conectado a otro átomo a través de un grupo alquilo C₁₋₆ (véase anteriormente) mientras que el grupo alquilo C₁₋₆ es siempre saturado y no sustituido, y lineal o ramificado.

En relación a arilo o alquilarilo, cicloalquilo o alquilcicloalquilo, heterociclilo o alquilheterociclilo, se entiende que sustituido significa, a menos que se defina lo contrario, sustitución del sistema cíclico de arilo o alquilarilo, cicloalquilo o alquilcicloalquilo; heterociclilo o alquilheterociclilo por OH, SH, =O, halógeno (F, Cl, Br, I), CN, NO₂, COOH; NR_xR_y, siendo R_x y R_y independientemente H o un alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -O-alquilo C₁₋₆ (alcoxilo) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -S-alquilo-C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-O-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un arilo o alquilarilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquilheterociclilo sustituido o no sustituido. "Opcionalmente al menos monosustituido" significa o bien "monosustituido", "polisustituido" o bien (si la opción no se cumple) "no sustituido".

Se entiende que el término "sal" significa cualquier forma del compuesto activo usado según la invención en la que adquiere una forma iónica o está cargado y se acopla con un contraión (un catión o anión) o está en solución. También se entienden con esto los complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular, complejos que se complejan mediante interacciones iónicas.

El término "sal fisiológicamente aceptable" significa, en el contexto de la presente invención, cualquier sal que se tolera fisiológicamente (significando la mayoría del tiempo que no sea tóxica, especialmente no provocada por el

contraión) si se usa apropiadamente para un tratamiento, especialmente si se usa en o se aplica a seres humanos y/o mamíferos.

5 Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y se entiende en el contexto de la presente invención que significan sales de al menos uno de los compuestos usados según la invención, normalmente un ácido (desprotonado), como un anión con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que se tolera fisiológicamente, especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos. Las sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos se prefieren particularmente, y también aquellas con NH_4 , pero en particular sales (mono) o (di)sódicas, (mono) o (di)potásicas, magnésicas o cálcicas.

10 Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos y se entiende en el contexto de la presente invención que significan sales de al menos uno de los compuestos usados según la invención (normalmente protonados, por ejemplo en el nitrógeno) como el catión con al menos un anión que se tolera fisiológicamente, especialmente si se utilizan en seres humanos y/o mamíferos. Por esto se entiende en particular, en el contexto de la invención, la sal formada con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales del compuesto activo en particular con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente tolerados, especialmente si se utilizan en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

20 Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina o como compuestos libres o como solvatos y se pretende que esas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Se conocen generalmente en la técnica procedimientos de solvatación. Solvatos apropiados son solvatos farmacéuticamente aceptables. Se entiende que el término "solvato" según esta invención significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en el que este compuesto lleva unido otra molécula mediante enlaces no covalentes (lo más probablemente un disolvente polar) incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos por ejemplo, metanolato.

25 Los compuestos de la fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferentemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Se entiende por forma farmacéuticamente aceptable, entre otros, el tener un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y excipientes y no incluyendo ningún material considerado como tóxico a niveles normales de dosificación. Los niveles de pureza para el principio activo son preferentemente superiores al 50 %, más preferentemente superiores al 70 % y lo más preferentemente superiores al 90 %. En una realización preferente, es superior al 95 % del compuesto de la fórmula (I) o de sus sales, solvatos o profármacos.

30 En una realización preferente del compuesto (no reivindicado) según la fórmula general I, R^1 se selecciona de hidrógeno; grupo alifático C_{1-6} lineal o ramificado, al menos monosustituido; arilo opcionalmente al menos monosustituido; especialmente R^1 se selecciona de alquilo C_{1-4} lineal o ramificado; o arilo opcionalmente al menos monosustituido; más preferentemente R^1 se selecciona de CH_3 o fenilo.

35 En otra realización preferente del compuesto (no reivindicado) según la fórmula general I, R^2 se selecciona de H, u OR siendo R, H o un grupo alifático C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; especialmente R^2 se selecciona de H u OR siendo R, H o un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, más preferentemente R^2 se selecciona de H, OH u OCH_3 ; lo más preferentemente R^2 se selecciona de H.

40 En otra realización preferente del compuesto (no reivindicado) según la fórmula general I

R^3 se selecciona de H; un grupo alifático C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido; un alquilarilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquilheterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o un alquilocicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido;

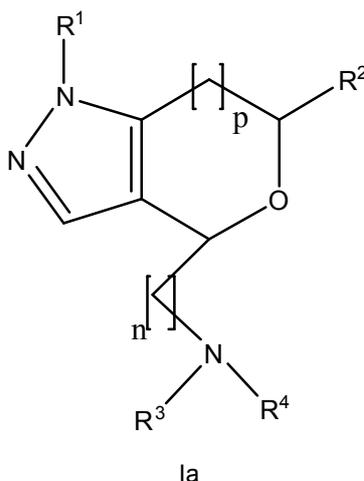
45 mientras que R^4 se selecciona de H; o un grupo alifático C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido;

o

R^3 y R^4 junto con el nitrógeno de conexión forman un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido.

En otra realización preferente del compuesto (no reivindicado) según la fórmula general I, n se selecciona de 1 o 2.

50 En otra realización preferente del compuesto (no reivindicado), el compuesto es un compuesto según la fórmula general Ia



en la que

p se selecciona de 0 o 1;

5 n se selecciona de 1 o 2;

R¹ se selecciona de hidrógeno; grupo alifático C₁₋₆ lineal o ramificado, al menos monosustituido; arilo opcionalmente al menos monosustituido; alquilarilo opcionalmente al menos monosustituido;

R² se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; u OR siendo R, H o un grupo alifático C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

10 R³ se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un arilo opcionalmente al menos monosustituido; un heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquilarilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquilheterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o un alquilocicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido;

15 mientras que R⁴ se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

o

R³ y R⁴ junto con el nitrógeno de conexión forman un grupo heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido.

20 En una realización preferente del compuesto (no reivindicado) según la fórmula general la, R¹ se selecciona de hidrógeno; grupo alifático C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; arilo opcionalmente al menos monosustituido; especialmente R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado; o arilo opcionalmente al menos monosustituido; más preferentemente R¹ se selecciona de CH₃ o fenilo.

25 En otra realización preferente del compuesto (no reivindicado) según la fórmula general la, R² se selecciona de H; OR siendo R, H o un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; especialmente R² se selecciona de H; OH o un grupo O-alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado; más preferentemente R² se selecciona de H, OH u OCH₃.

En otra realización preferente del compuesto (no reivindicado) según la fórmula general la,

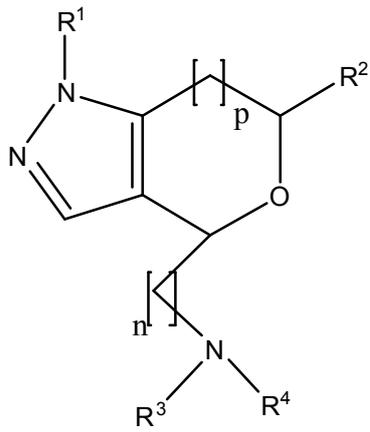
R³ se selecciona de hidrógeno; un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

30 mientras que R⁴ se selecciona de hidrógeno; o un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

o

R³ y R⁴ junto con el nitrógeno de conexión forman un grupo heterociclilo saturado de 5 ó 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido.

El compuesto según la invención es un compuesto según la fórmula general la,



la

en la que

p es 1;

5 n es 1 o 2;

R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado; o arilo opcionalmente al menos monosustituido;

R² se selecciona de H; OH o un grupo O-alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado;

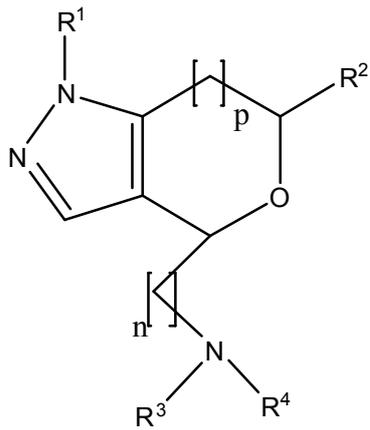
R³ se selecciona de hidrógeno; un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

10 mientras que R⁴ se selecciona de hidrógeno; o un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

o

R³ y R⁴ junto con el nitrógeno de conexión forman un grupo heterociclilo saturado de 5 ó 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido.

Otra realización preferente del compuesto según la invención es un compuesto según la fórmula general la



la

en la que

p es 1;

n es 1 o 2;

20 R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado; o arilo opcionalmente al menos monosustituido;

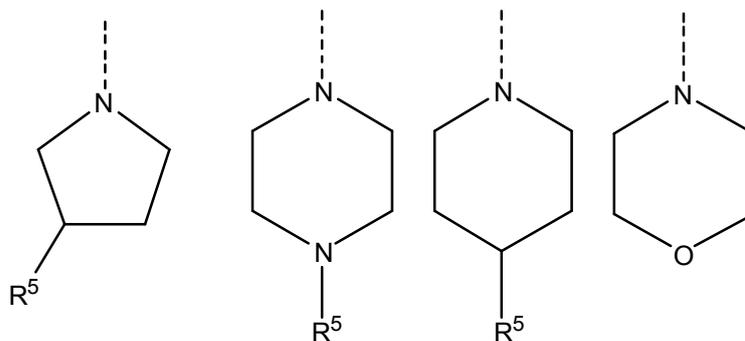
R² se selecciona de H; OH o un grupo O-alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado;

R³ se selecciona de hidrógeno; un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

mientras que R⁴ se selecciona de hidrógeno; o un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

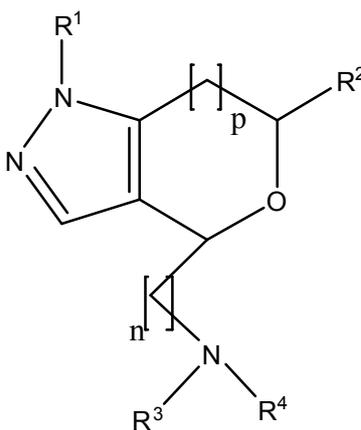
o

- 5 R³ y R⁴ junto con el nitrógeno de conexión forman un grupo heterociclilo saturado de 5 ó 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, seleccionado de:



seleccionándose R⁵ de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; o un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido.

- 10 Otra realización preferente del compuesto según la invención es un compuesto según la fórmula general la



la

en la que

p es 1;

- 15 n es 1 o 2;

R¹ es fenilo;

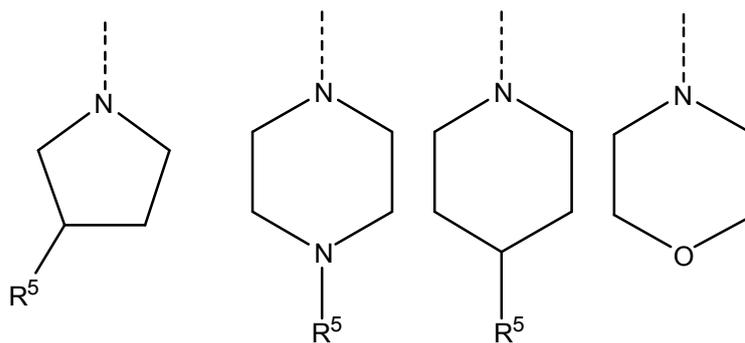
R² es H;

R³ se selecciona de hidrógeno; un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

- 20 mientras que R⁴ se selecciona de hidrógeno; o un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

o

R³ y R⁴ junto con el nitrógeno de conexión forman un grupo heterociclilo saturado de 5 ó 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, seleccionado de:

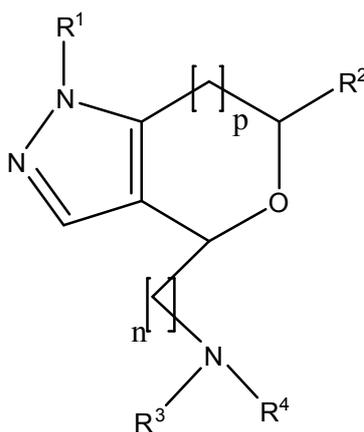


seleccionándose R^5 de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; o un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido.

5 Con referencia a y repitiendo la definición dada anteriormente, el término "sustituido" en el contexto de un grupo alquilo se entiende como que significa sustitución de al menos un radical hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH o OH. "Opcionalmente al menos monosustituido" significa o bien "monosustituido", "polisustituido" o (si la opción no se cumple) "no sustituido", con "polisustituido" (sustituido más de una vez) siendo entendido como que significa que la sustitución se efectúa tanto sobre átomos diferentes como sobre los mismos átomos varias veces con los mismos o diferentes sustituyentes, por ejemplo tres veces sobre el mismo átomo de C, tal como en el caso de CF_3 , o en sitios diferentes, tal como en el caso de por ejemplo $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$.

10 Con referencia a y repitiendo la definición dada anteriormente el término "sustituido" en el contexto de un arilo o heterociclilo se entiende que significa la sustitución del sistema de anillo del arilo o heterociclilo por OH, SH, =O, halógeno (F, Cl, Br, I), CN, NO_2 , COOH; NR_xR_y , siendo R_x y R_y independientemente H o un alquilo C_{1-6} saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un alquilo C_{1-6} saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -O-alquilo C_{1-6} (alcoxilo) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -S-alquilo- C_{1-6} saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-alquilo C_{1-6} saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-O-alquilo C_{1-6} saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un arilo o alquilarilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquilheterociclilo sustituido o no sustituido. "Opcionalmente al menos monosustituido" significa o bien "monosustituido", "polisustituido" o (si la opción no se cumple) "no sustituido".

Otra realización preferente del compuesto según la invención es un compuesto según la fórmula general la



la

25 en la que

p es 1;

n es 1 o 2;

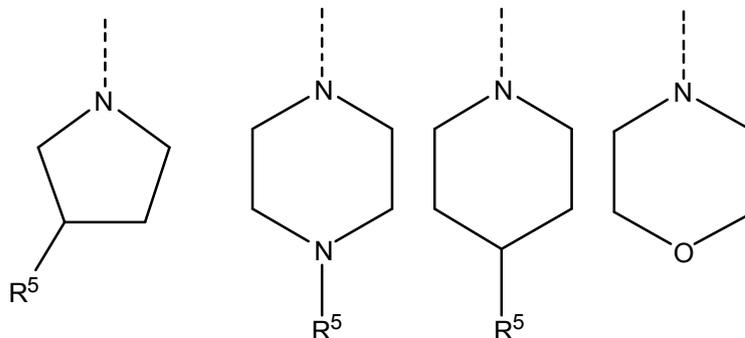
R^1 es fenilo;

R^2 es H;

30 R^3 y R^4 independientemente uno del otro se seleccionan de alquilo C_{1-6} lineal o ramificado;

o

R³ y R⁴ junto con el nitrógeno de conexión forman un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros opcionalmente, seleccionado de:



- 5 seleccionándose R⁵ de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; o un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido.

En otra realización preferente del compuesto según la invención según la fórmula general I, el compuesto se selecciona de

- 1-fenil-4-(piperidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol;
 - 10 • 1-fenil-4-(2-piperidin-1-il-etil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol;
 - 1-fenil-4-(4-fenilpiperidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol;
 - 1-fenil-4-[2-(4-fenil-piperidin-1-il)-etil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol;
 - 4-(morfolin-4-ilmetil)-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol;
 - 4-(2-morfolin-4-il-etil)-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol;
 - 15 • 1-fenil-4-(4-fenilpiperazin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol;
 - 1-fenil-4-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol;
 - 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol;
 - 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol;
 - 1-fenil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol;
 - 20 • 1-fenil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol;
 - N,N-dimetil-1-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-4-il)metanamina; o
 - dimetil-[2-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol-4-il)-etil]-amina;
- preferentemente
- 1-fenil-4-(piperidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol;
 - 25 • 1-fenil-4-(4-fenilpiperidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol;
 - 4-(morfolin-4-ilmetil)-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol;
 - 1-fenil-4-(4-fenilpiperazin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol;
 - 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol;
 - 1-fenil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol; o
 - 30 • N,N-dimetil-1-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-4-il)metanamina;
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un

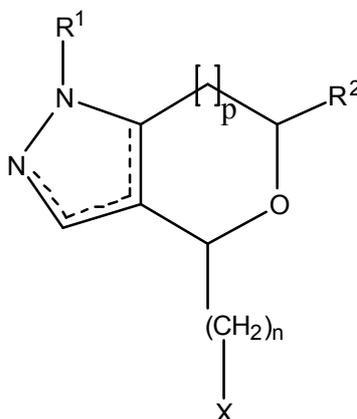
racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

5 El término "herramienta farmacológica" se refiere a la propiedad de los compuestos de la invención a través de la que son ligandos particularmente selectivos para los receptores sigma que implica que un compuesto de la fórmula (I), descrito en la presente invención, puede usarse como un modelo para someter a prueba otros compuestos como ligandos sigma, por ejemplo sustituyéndose ligandos radiactivos, y puede usarse también para modelar acciones fisiológicas relacionadas con los receptores sigma.

10 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) anteriormente descrita pueden incluir enantiómeros que dependen de la presencia de centros quirales o isómeros que dependen de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo Z, E). Los isómeros simples, enantiómeros o diaestereoisómeros y mezclas de los mismos entran dentro del alcance de la presente invención.

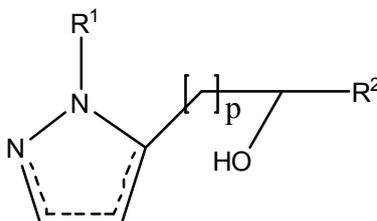
En general, los procedimientos se describen a continuación en la parte experimental. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante procedimientos convencionales.

15 Un aspecto preferente de la invención es también un procedimiento para la producción de un compuesto según la fórmula Ib,

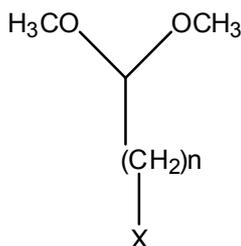


20 en la que R¹, R² n y p son tal como se definieron anteriormente y X es un grupo saliente, preferentemente un halógeno,

en el que un compuesto de la fórmula III,



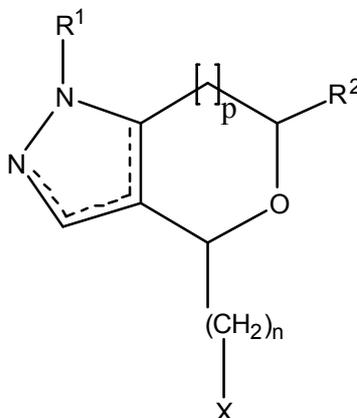
en la que R¹, R² y p son tal como se definieron anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general IV



25 en la que n es tal como se definió anteriormente y X es un grupo saliente, preferentemente es un halógeno, más preferentemente es Br o Cl;

para formar un compuesto según la fórmula Ib.

Otro aspecto preferente de la invención es un procedimiento para la producción de un compuesto según la invención, en el que un compuesto de la fórmula Ib,



5 en la que R^1 , R^2 , n y p son tal como se definieron anteriormente y X es un grupo saliente, preferentemente un halógeno, más preferentemente Br o Cl; se hace reaccionar con R^3R^4NH , en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron anteriormente.

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

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

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención o una sal, un profármaco, un isómero o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un
20 excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente estable. La presente invención proporciona así composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o una sal, un derivado, un profármaco o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un excipiente, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable para la 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.
25

En una realización preferente, las composiciones farmacéuticas están en forma de administración oral, sólida o líquida. Formas de dosificación apropiadas para la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o
30 soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como 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 para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona, almidón glicolato de sodio o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como laurilsulfato sódico.

Las composiciones de uso oral sólidas pueden prepararse mediante procedimiento convencionales de mezclado, carga o preparación de comprimidos. Pueden usarse operaciones repetidas de mezclado para distribuir el principio
35 activo en la totalidad de las composiciones usando cantidades grandes de cargas. Tales operaciones son convencionales en el estado de la técnica. Los comprimidos, por ejemplo, pueden prepararse mediante granulación en seco o en húmedo y pueden opcionalmente recubrirse según los procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para la administración parenteral tales como las
40 soluciones, suspensiones estériles o productos liofilizados en la forma farmacéutica unitaria apropiada. Se pueden usar excipientes adecuados tales como agentes espesantes, tampones o agentes tensioactivos.

Las formulaciones mencionadas se prepararán usando procedimientos habituales tales como los descritos o referidos en las Farmacopeas española y de los EE.UU. y textos de referencia similares.

La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser mediante cualquier procedimiento apropiado, tal como infusión intravenosa, preparaciones de uso oral y administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere la administración oral debido a la comodidad para el paciente y el carácter crónico de las enfermedades que van a tratarse.

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

10 Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o proporcionarse como una composición separada para la administración al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto según la invención en la fabricación de un medicamento.

15 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto según la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por los receptores sigma. Otro aspecto relacionado de la invención se refiere al uso de un compuesto según la invención para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por los receptores sigma. Una realización preferente de ello es este uso cuando la enfermedad es diarrea, trastornos de lipoproteínas, síndrome metabólico, tratamiento de niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, hiperlipoproteinemia; hiperlipidemia, especialmente hiperlipidemia mixta; hipercolesterolemia, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia incluyendo tanto el trastorno esporádico como familiar (hipertrigliceridemia hereditaria), migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina, discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, depresión, estrés, estado psicótico, esquizofrenia; inflamación, enfermedades autoinmunes o cáncer.

Una realización preferente de esto es este uso cuando la enfermedad es dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor, alodinia y/o hiperalgesia, especialmente alodinia mecánica.

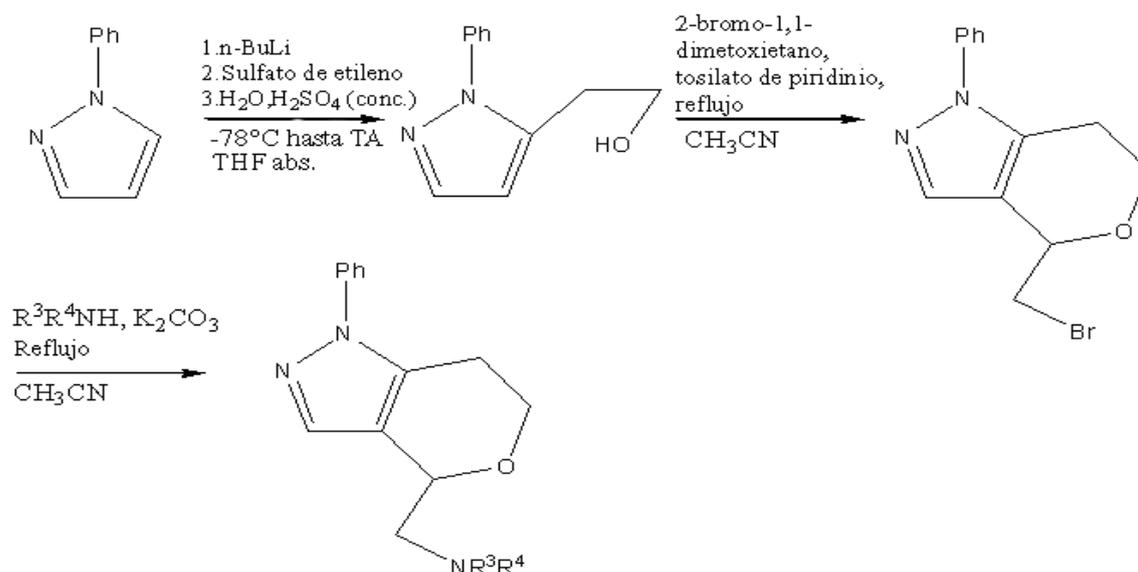
Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto según la invención como una herramienta farmacológica o como un ansiolítico o inmunosupresor.

30 El término "herramienta farmacológica" se refiere a la propiedad de los compuestos de la invención por la cual son ligandos particularmente selectivos para receptores sigma lo que implica que el compuesto de la fórmula (I), descrito en esta invención, puede usarse para probar otros compuestos como ligandos sigma, por ejemplo, sustituyendo un ligando radiactivo, y también puede usarse para modelar acciones fisiológicas relacionadas con los receptores sigma.

35 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad mediada por receptores sigma, procedimiento que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se definió anteriormente o una composición farmacéutica del mismo. Entre las enfermedades mediadas por receptores sigma que se pueden tratar están la diarrea, trastornos de lipoproteínas, síndrome metabólico, tratamiento de niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, hiperlipoproteinemia; hiperlipidemia, especialmente hiperlipidemia mixta; hipercolesterolemia, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia incluyendo tanto el trastorno esporádico como familiar (hipertrigliceridemia hereditaria), migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina, discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, depresión, estrés, dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor, alodinia y/o hiperalgesia, especialmente alodinia mecánica, estado psicótico, esquizofrenia; inflamación, enfermedades autoinmunes o cáncer; trastornos de la ingestión de alimentos, la regulación del apetito, para la reducción, aumento o mantenimiento del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes tipo II, preferentemente diabetes tipo II provocada por obesidad. Los compuestos de la invención también pueden usarse como herramienta farmacológica o como ansiolítico o inmunosupresor.

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse siguiendo el esquema de reacción A expuesto a continuación:

Esquema de reacción A:



La presente invención se ilustra a continuación con la ayuda de ejemplos. Estas ilustraciones se dan solamente a modo de ejemplo y no limitan el espíritu general de la presente invención.

EJEMPLOS

5 Parte experimental general (procedimientos y equipo de la síntesis y análisis)

Todos los disolventes usados para síntesis eran de calidad p.a.

Se realizó la separación de mezclas de sustancias usando cromatografía en capa fina, sobre placas de vidrio estratificadas mediante gel de sílice. Se realizó el análisis de las placas tras el tratamiento con yodo gaseoso o incubación con un reactivo Dragendorff con luz UV.

10 Como norma, se purificaron los productos sintetizados usando cromatografía ultrarrápida.

Se midieron los puntos de fusión usando capilares. Como a veces los productos eran mezclas de diaestereoisómeros, el punto de fusión: tenía que expresarse como un intervalo.

Se midieron los espectros IR usando el espectrómetro con transformada de Fourier FT-IR-480 Plus con ATR (empresa Jasco). Todas las sustancias se midieron o bien directamente como sólidos o bien en aceite.

15 Se midieron los espectros de RMN usando Mercury-400BB (empresa Varian) a una temperatura de 21°C. δ , medida en ppm, se basa en la señal TEM medida en comparación con la señal de residuo (CHCl₃) del disolvente (CDCl₃):

Espectroscopía de RMN de ¹H:

$$\delta \text{ (TEM)} = \delta \text{ (CHCl}_3\text{)} - 7,26$$

Espectroscopía de RMN de ¹³C:

20 $\delta \text{ (TEM)} = \delta \text{ (CHCl}_3\text{)} - 77,0$

Se midieron los espectros de masas (EM) usando el GCQ Finnigan MAT (empresa Finnigan) con Xcalibur versión 1.1. El procedimiento de ionización se muestra entre paréntesis: IE = ionización electrónica (70 eV); IQ = ionización química (isobutano o NH₃, 170 eV).

Se realizó el análisis elemental con VarioEL (empresa Elementar).

25 Antes de usar la HPLC se midió la absorción máxima de las sustancias usando el espectro de UV/Vis realizado con un espectrofotómetro 50Bio Cary (empresa Varian).

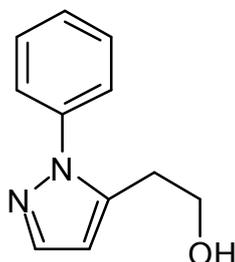
Para la determinación de la pureza y para la separación de los diastereoisómeros se usó una bomba inteligente Hitachi L6200A para HPLC con un detector de UV (Merck).

Se realizó la síntesis en el microondas sintético Discover (empresa CEM).

30 Algunas reacciones se realizaron usando gas protector.

Se realizaron las reacciones a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de acetona en un Dewar.

Ejemplo A: 2-(1-fenilpirazol-5-il)-etanol



Procedimiento experimental:

- 5 Se disolvió en atmósfera de N_2 fenilpirazol (1,0 g, 6,94 mmoles) en THF abs. (70 ml) y se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tras esto, se añadió gota a gota n-butil-litio en hexano (1,6 M, 4,3 ml, 6,94 mmoles) y luego se agitó la mezcla durante 2 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tras esto, se añadió lentamente sulfato de etileno (1,03 g, 8,32 mmoles) disuelto en THF abs. (10 ml).
 10 Tras una hora adicional de agitación a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 71 h adicionales. Tras la adición de agua (30 ml) y H_2SO_4 conc. (5 ml) se calentó durante 40 h con reflujo y agitación fuerte, antes de que se neutralizase con NaOH (5 N, 60 ml), y se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2 . Se secaron con K_2CO_3 las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto (1,31 g) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 6\text{ cm}$, $h = 15\text{ cm}$, n-hexano:acetato de etilo = 1:1, 40 ml, $R_f = 0,13$).

Aceite ligeramente amarillo, rendimiento: 981 mg (75 %)

- 15 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (188,3)

	C	H	N
Calculado	70,2	6,43	14,9
Encontrado	70,2	6,55	14,9

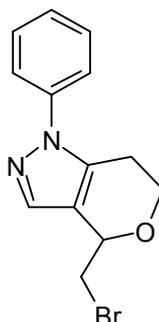
EM (IE): m/z (int. rel.) = 189 [MH^+ , 42], 188 [M^+ , 52], 158 [$\text{MH} - \text{CH}_2\text{OH}$, 41], 157 [$\text{M} - \text{CH}_2\text{OH}$, 100], 77 [fenilo, 18].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3328 (O-H), 3067 (C-H aromático), 2930, 2876 (C-H alifático), 1598, 1534, 1501 (C=C), 764, 695 (C-H).

- 20 **RMN de ^1H** (CDCl_3): δ (ppm) = 2,11 (s ancho, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2,91 (t, $J = 6,5\text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3,79 (t, $J = 6,7\text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 6,29 (d, $J = 1,6\text{ Hz}$, 1H, pirazol-4-CH), 7,38 – 7,48 (m, 5H, fenil-CH), 7,60 (d, $J = 1,6\text{ Hz}$, 1H, pirazol-3-CH).

- 25 **RMN de ^{13}C** (CDCl_3): δ (ppm) = 29,7 (1C, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 61,4 (1C, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 106,1 (1C, pirazol-4-CH), 125,9 (2C, fenil-CH, orto), 128,4 (1C, fenil-CH, para), 129,4 (2C, fenil-CH, meta), 139,7 (1C, fenil-C, cuaternario), 140,2 (1C, pirazol-3-CH), 140,5 (1C, pirazol-5-C).

Ejemplo B: 4-(bromometil)-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidropirano-[4,3-c]pirazol



Procedimiento experimental:

5 Se añadió consecutivamente a una solución del ejemplo A (1,0 g, 5,31 mmoles) en acetonitrilo (35 ml), dimetilacetal de bromoacetaldehído (2-bromo-1,1-dimetoxietano) (941,9 μ l, 7,97 mmoles) y tosilato de piridinio (6,7 g, 26,6 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 74 h con reflujo. Tras la eliminación del disolvente al vacío, se disolvió el residuo en acetato de etilo y se acidificó con HCl (0,5 N) y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron sobre K_2CO_3 las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto (945 mg) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 6$ cm, h = 18 cm, n-hexano:acetato de etilo 8:2, 40 ml, Rf = 0,29).

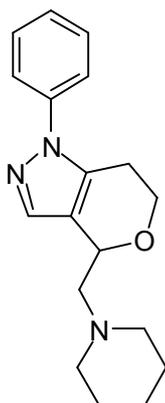
Sólido ligeramente amarillo, punto de fusión 110 °C, rendimiento: 529 mg (34 %).

10 $C_{13}H_{13}BrN_2O$ (293,2)

EM (ESI): m/z (int. rel.) = 293 [$^{79}Br-M^+$, 45], 295 [$^{81}Br-M+$, 37], 316 [$^{79}Br-M + Na^+$, 53], 318 [$^{81}Br-M + Na^+$, 47], 609 [2 x $^{79}Br-M + Na^+$, 100].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3049 (C-H aromát.), 2977, 2935 (C-H alifát.), 2855 (C-H), 1596, 1503 (C=C), 1089, 1069 (C-O), 763, 964 (C-H).

15 **RMN de 1H** ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,68 – 2,77 (m, 1H, OCH_2CH_2Ar), 2,99 – 3,09 (m, 1H, OCH_2CH_2Ar), 3,57 (dd, J = 11,0/7,4 Hz, 1H, $CHCH_2Br$), 3,70 (dd, J = 10,8/4,1 Hz, 1H, $CHCH_2Br$), 3,76 (ddd, J = 11,5/9,6/3,7 Hz, 1H, OCH_2CH_2Ar), 4,23 (ddd, J = 11,4/5,4/3,0 Hz, 1H, OCH_2CH_2Ar), 4,98 (dd, J = 7,2/4,1 Hz, 1H, $CHCH_2Br$), 7,37 (t, J = 7,0 Hz, 1H, fenil-CH, para), 7,42 – 7,53 (m, 4H, fenil-CH), 7,60 (s, 1H, pirazol-3-CH).

Ejemplo 1: 1-fenil-4-(piperidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol

20

Procedimiento experimental:

25 Se añadió consecutivamente a una solución del ejemplo B (80 mg, 0,27 mmoles) en acetonitrilo (5 ml), K_2CO_3 (301,7 mg, 2,18 mmoles) y piperidina (80,9 μ l, 0,81 mmoles). Se agitó esta mezcla de reacción durante 42 h con reflujo, antes de que se separase por filtración el K_2CO_3 y se eliminase el disolvente a vacío. Después de que se purificase el producto bruto (88,5 mg) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 3$ cm, h = 18 cm, n-hexano:acetato de etilo 5:5 + 1% de N,N-dimetiletilamina, 20 ml, Rf = 0,11), se aisló el producto.

Sólido incoloro, punto de fusión: 91 °C, rendimiento: 47 mg (58 %).

$C_{18}H_{23}N_3O$ (297,4)

	C	H	N
Calculado	72,7	7,80	14,1
Encontrado	72,5	7,80	13,8

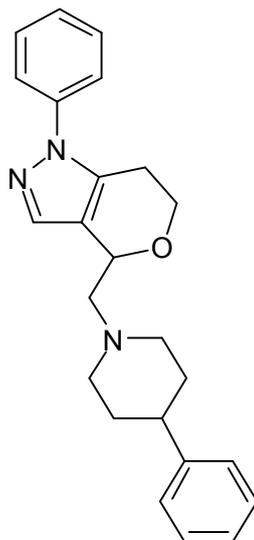
30 **EM** (ESI): m/z (int. rel.) = 298 [MH^+ , 100], 617 [2x M + Na^+ , 15].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3059 (C-H aromático), 2930 (C-H alifático), 2850 (C-H), 1599, 1504 (C=C), 1091 (C-O), 758, 693 (C-H).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 1,38 – 1,45 (m, 2H, piperidin-4- CH_2), 1,52 – 1,63 (m, 4H, piperidin-3,5- CH_2), 2,40 – 2,69 (m, 7H, piperidin-2,6- CH_2 (4H), $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ (1H), CHCH_2 piperidina (2H)), 2,93 – 3,03 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 3,61 (ddd, $J = 11,3/10,2/3,9$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 4,97 (ddd, $J = 11,5/5,7/2,2$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 4,78 – 4,84 (m, 1H, CHCH_2 piperidina), 7,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, fenil-CH), 7,35 – 7,48 (m, 4H, fenil-CH), 7,51 (s, 1H, pirazol-3-CH).

- 5 **RMN de ^{13}C** (CDCl_3): δ (ppm) = 24,5 (1C, piperidin-4'- CH_2), 25,1 (1C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 26,1 (2C, piperidin-3',5'- CH_2), 55,5 (2C, piperidin-2',6'- CH_2), 63,6 (1C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 64,5 (1C, CHCH_2 piperidina), 71,2 (1C, CHCH_2 piperidina), 77,4 (1C, pirazol-4-C), 122,8 (2C, fenil-CH, orto), 127,2 (1C, fenil-CH, para), 129,5 (2C, fenil-CH, meta), 136,0 (1C, fenil-C, cuaternario), 136,5 (1C, pirazol-3-CH), 139,8 (1C, pirazol-5-C).

Ejemplo 2: 1-fenil-4-(4-fenilpiperidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol



10

Procedimiento experimental:

- Se añadió consecutivamente a una solución del ejemplo B (80 mg, 0,27 mmoles) en acetonitrilo (5 ml), K_2CO_3 (301,7 mg, 2,18 mmoles) y 4-fenilpiperidina (132,0 mg, 0,82 mmoles). Se agitó esta mezcla de reacción durante 25 h con reflujo, antes de que se eliminase por filtración el K_2CO_3 y se eliminase el disolvente a vacío. Después de que se purificase el producto bruto (190 mg) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 3$ cm, $h = 20$ cm, n-hexano:acetato de etilo 5:5 + 1 % de N,N-dimetiletilamina, 20 ml, $R_f = 0,25$), se aisló el producto.
- 15

Resina incolora, rendimiento 41 mg (41 %).

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ (373,5)

	C	H	N
Calculado	77,2	7,29	11,3
Encontrado	77,0	7,34	11,1

- 20 **EM** (ESI): m/z (int. rel.) = 374 [MH^+ , 100], 769 [$2 \times \text{M} + \text{Na}^+$, 47].

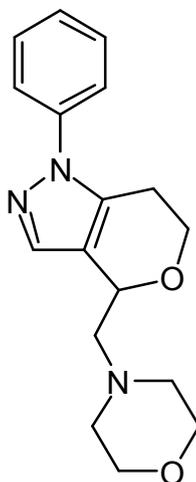
IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3058, 3026 (C-H aromático), 2932 (C-H alifático), 2847 (C-H), 1598, 1504 (C=C), 1091 (C-O).

- RMN de ^1H** (CDCl_3): δ (ppm) = 1,82 – 1,98 (m, 4H, fenilpiperidin-3',5'- CH_2), 2,19 – 2,30 (m, 2H, fenilpiperidin-2',6'- CH_2), 2,50 – 2,59 (m, 1H, fenilpiperidin-4'-CH), 2,65 – 2,73 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ (1H), CHCH_2 fenilpiperidina (1H)), 2,81 (dd, $J = 13,3/8,2$ Hz, 1H, CHCH_2 -fenilpiperidina), 3,02 – 3,11 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 3,22 (t ancho, $J = 10,0$ Hz, 2H, fenilpiperidin-2',6'- CH_2), 3,70 (ddd, $J = 11,3/10,2/3,9$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 4,27 (ddd, $J = 11,5/5,7/2,2$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 4,91 – 4,97 (m, 1H, CHCH_2 fenilpiperidina), 7,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, fenil-CH, para), 7,25 – 7,38 (m, 5H, fenil-CH), 7,43 – 7,56 (m, 4H, fenil-CH), 7,60 (s, 1H, pirazol-CH).
- 25

- RMN de ^{13}C** (CDCl_3): δ (ppm) = 25,1 (1C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 33,7 (2C, fenilpiperidin-3',5'- CH_2), 42,9 (1C, fenilpiperidin-4'-CH), 55,1, 55,6 (cada 1C, fenilpiperidin-2',6'- CH_2), 63,6 (1C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 64,3 (1C, CHCH_2 fenilpiperidina), 71,3 (1C, CHCH_2 fenilpiperidina), 77,5 (1C, pirazol-4-C), 119,4 (1C, fenilpiperidin-C, cuaternario), 112,9 (2C, fenil-CH,
- 30

orto), 126,4 (1C, fenilpiperidin-CH, para), 127,1 (2C, fenilpiperidin-CH, orto), 127,2 (1C, fenil-CH, para), 128,7 (2C, fenilpiperidin-CH, meta), 129,5 (2C, fenil-CH, meta), 136,1 (1C, fenil-C, cuaternario), 136,4 (1C, pirazol-3-CH), 139,8 (1C, pirazol-5-C).

Ejemplo 3: 4-(morfolin-4-ilmetil)-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol



5

Procedimiento experimental:

Se añadió consecutivamente a una solución del ejemplo B (100 mg, 0,34 mmoles) en acetonitrilo (5 ml), K₂CO₃ (377 mg, 2,73 mmoles) y morfolina (59,7 µl, 0,68 mmoles). Se agitó esta mezcla de reacción durante 47 h con reflujo, antes de que se eliminase por filtración el K₂CO₃ y se eliminase el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto (105 mg) usando cromatografía ultrarrápida (Ø = 3 cm, h = 20 cm, n-hexano:acetato de etilo 2:8, 20 ml, R_f = 0,06).

10

Sólido incoloro, punto de fusión 115 °C, rendimiento 59 mg (58 %).

C₁₇H₂₁N₃O₂ (299,4)

	C	H	N
Calculado	68,2	7,07	14,0
Encontrado	68,3	7,06	13,9

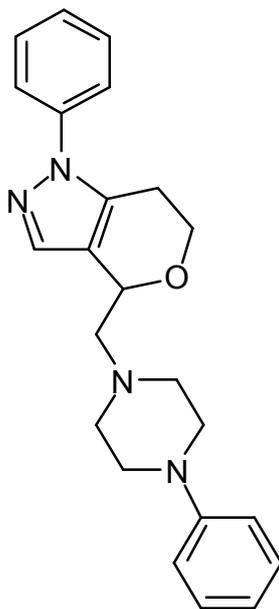
EM (ESI): m/z (int. rel.) = 300 [MH⁺, 100], 621 [2 x M + Na⁺, 43].

15 **IR** (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3061 (C-H aromático), 2967, 2918 (C-H alifático), 2850 (C-H), 1599, 1505 (C=C), 1114, 1087 (C-O).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 2,48 – 2,73 (m, 7H, morfolin-2',6'-CH₂ (4H), OCH₂CH₂Ar (1H), CHCH₂morfolina (2H)), 2,94 – 3,05 (m, 1H, OCH₂CH₂Ar), 3,61 (ddd, J = 11,3/10,2/3,5 Hz, 1H, OCH₂CH₂Ar), 3,68 – 3,77 (m, 4H, morfolin-3',5'-CH₂), 4,18 (ddd, J = 11,5/5,5/2,0 Hz, 1H, OCH₂CH₂Ar), 4,81 – 4,89 (m, 1H, CHCH₂morfolina), 7,28 (t, J = 7,2 Hz, 1H, fenil-CH, para), 7,35 – 7,49 (m, 4H, fenil-CH), 7,51 (s, 1H, pirazol-3-CH).

20 **RMN de ¹³C** (CDCl₃): δ (ppm) = 25,4 (1C, OCH₂CH₂Ar), 54,9 (2C, morfolin-2',6'-CH₂), 64,0 (1C, OCH₂CH₂Ar), 64,5 (1C, CHCH₂morfolina), 67,5 (2C, morfolin-3',5'-CH₂), 71,2 (1C, CHCH₂morfolina), 77,8 (1C, pirazol-4-C), 123,2 (2C, fenil-CH, orto), 127,6 (1C, fenil-CH, para), 129,8 (2C, fenil-CH, meta), 136,4 (1C, fenil-C, cuaternario), 136,6 (1C, pirazol-3-CH), 140,0 (1C, pirazol-5-C).

Ejemplo 4: 1-fenil-4-(4-fenilpiperazin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol

**Procedimiento experimental:**

Se añadió consecutivamente a una solución del ejemplo B (80 mg, 0,27 mmoles) en acetonitrilo (5 ml), K_2CO_3 (302 mg, 2,18 mmoles) y fenilpiperazina (125 μ l, 0,82 mmoles). Se agitó esta mezcla de reacción durante 41 h con reflujo, antes de que se eliminase por filtración el K_2CO_3 y se eliminase el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto (135 mg) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 3$ cm, h = 20 cm, n-hexano:acetato de etilo 5:5 + 1 % de N,N-dimetiletilamina, 20 ml, $R_f = 0,18$) y se obtuvo el producto.

Sólido incoloro, punto de fusión 151°C, rendimiento 68 mg (66 %).

$C_{23}H_{26}N_4O$ (374,5)

	C	H	N
Calculado	73,8	7,00	15,0
Encontrado	73,6	7,08	14,6

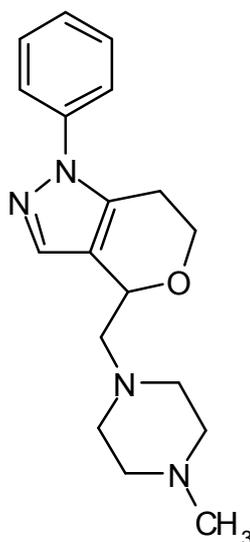
EM (ESI): m/z (int. rel.) = 375 [MH^+ , 100], 771 [$2 \times M + Na^+$, 43].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3062 (C-H aromático), 2944 (C-H alifático), 2852 (C-H), 1596, 1500 (C=C), 1098 (C-O).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,63 – 2,84 (m, 7H, OCH_2CH_2Ar (1H), $CHCH_2$ fenil-piperazina (2H), fenilpiperazin-3',5'- CH_2 (4H)), 3,01 – 3,12 (m, 1H, OCH_2CH_2Ar), 3,25 – 3,33 (m, 4H, fenilpiperazin-2',6'- CH_2), 3,70 (ddd, J = 11,2/10,2/3,6 Hz, 1H, OCH_2CH_2Ar), 4,28 (ddd, J = 11,4/5,5/2,0 Hz, 1H, OCH_2CH_2Ar), 4,90 – 5,00 (m, 1H, $CH-CH_2$ -fenilpiperazina), 6,84 (t, J = 7,2 Hz, 1H, fenilpiperazin-CH, para), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 2H, fenilpiperazin-CH, orto), 7,22 – 7,30 (m, 2H, fenilpiperazin-CH, meta), 7,34 (t, J = 7,2 Hz, 1H, fenil-CH, para), 7,41 – 7,55 (m, 4H, fenil-CH), 7,59 (s, 1H, pirazol-3-CH).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$): δ (ppm) = 25,1 (1C, OCH_2CH_2Ar), 49,3 (2C, fenilpiperazin-2',6'- CH_2), 54,2 (2C, fenilpiperazin-3',5'- CH_2), 63,7 (1C, OCH_2CH_2Ar), 63,8 (1C, $CHCH_2$ fenilpiperazina), 71,2 (1C, $CHCH_2$ fenilpiperazina), 77,4 (1C, pirazol-4-C), 116,3 (2C, fenilpiperazin-CH, orto), 119,2 (1C, fenilpiperazin-C, cuaternario), 119,9 (1C, fenilpiperazin-CH, para), 122,9 (2C, fenil-CH, orto), 127,3 (1C, fenil-CH, para), 129,4 (2C, fenilpiperazin-CH, meta), 129,5 (2C, fenil-CH, meta), 136,1 (1C, fenil-C, cuaternario), 136,4 (1C, pirazol-3-CH), 139,7 (1C, pirazol-5-C).

Ejemplo 5: 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol

**Procedimiento experimental:**

5 Se añadió consecutivamente a una solución del ejemplo B (100 mg, 0,34 mmoles) en acetonitrilo (5 ml), K_2CO_3 (377 mg, 2,73 mmoles) y 1-metilperazina (113,5 μ l, 1,02 mmoles). Se agitó esta mezcla de reacción durante 42 h con reflujo, antes de que se eliminase por filtración el K_2CO_3 y se eliminase el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto (109 mg) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 3$ cm, h = 18 cm, acetato de etilo + 5 % de N,N-dimetiletilamina, Rf = 0,14) y se obtuvo el producto.

Sólido incoloro, punto de fusión 66 °C, rendimiento 42 mg (40%).

$C_{18}H_{24}N_4O$ (312,5)

	C	H	N
Calculado	69,2	7,74	17,9
Encontrado	69,2	7,79	17,4

10

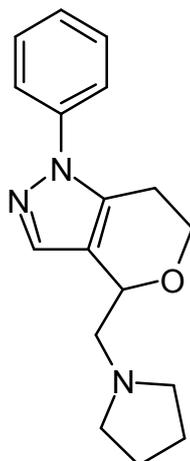
EM (ESI): m/z (int. rel.) = 313 [MH^+ , 100], 647 [$2 \times M + Na^+$, 13].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2923 (C-H alifático), 2851 (C-H), 1599, 1505 (C=C), 1093 (C-O), 759, 694 (C-H).

15 **RMN de 1H** ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,28 (s, 3H, piperazin- CH_3), 2,43 – 2,75 (m, 11H, metilpiperazin-2',3',5',6'- CH_2 (8H), $CHCH_2$ piperazin- CH_3 (2H), OCH_2CH_2Ar (1H)), 2,92 – 3,06 (m, 1H, OCH_2CH_2Ar), 3,61 (dd, J = 11,2/10,1/3,7 Hz, 1H, OCH_2CH_2Ar), 4,17 (ddd, J = 11,4/5,5/2,0 Hz, 1H, OCH_2CH_2Ar), 4,80 – 4,87 (m, 1H, $CHCH_2$ -piperazin- CH_3), 7,27 (t, J = 7,2 Hz, 1H, fenil-CH, para), 7,35 – 7,48 (m, 4H, fenil-CH), 7,50 (s, 1H, pirazol-3-CH).

20 **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$): δ (ppm) = 25,1 (1C, OCH_2CH_2Ar), 46,1 (1C, piperazin- CH_3), 53,7, 55,1 (cada 2C, metilpiperazin-2',3',5',6'- CH_2), 63,56 (1C, OCH_2CH_2Ar), 63,59 (1C, $CHCH_2$ piperazin- CH_3), 71,2 (1C, $CHCH_2$ piperazin- CH_3), 77,5 (1C, pirazol-4-C), 122,9 (2C, fenil-CH, orto), 127,3 (1C, fenil-CH, para), 129,5 (2C, fenil-CH, meta), 136,0 (1C, fenil-C, cuaternario), 136,4 (1C, pirazol-3-CH), 139,7 (1C, pirazol-5-C).

Ejemplo 6: 1-fenil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol

**Procedimiento experimental:**

5 Se añadió consecutivamente a una solución del ejemplo B (100 mg, 0,34 mmoles) en acetonitrilo (5 ml), K₂CO₃ (377 mg, 2,73 mmoles) y pirrolidina (56,0 µl, 0,68 mmoles). Se agitó esta mezcla de reacción durante 29 h con reflujo, antes de que se eliminase por filtración el K₂CO₃ y se eliminase el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto (94 mg) usando cromatografía ultrarrápida (Ø = 3 cm, h = 18 cm, n-hexano:acetato de etilo 5:5 + 1 % de N,N-dimetiletilamina, 20 ml, R_f = 0,06) y se obtuvo el producto.

Sólido incoloro, punto de fusión 89 °C, rendimiento 46 mg (47%).

C₁₇H₂₁N₃O (283,4)

	C	H	N
Calculado	72,1	7,47	14,8
Encontrado	71,6	7,49	14,5

10

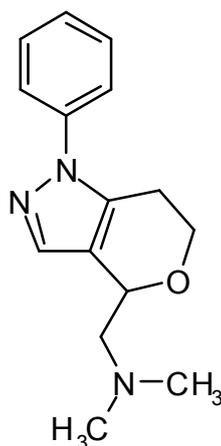
EM (ESI): m/z (int. rel.) = 284 [MH⁺, 100], 589 [2x M + Na⁺, 13].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3061 (C-H aromático), 2961, 2929 (C-H alifático), 2854 (C-H), 1598, 1504 (C=C), 1090 (C-O).

15 **RMN de ¹H** (CDCl₃): δ (ppm) = 1,72 – 1,83 (m, 4H, pirrolidin-3,4-CH₂), 2,55 – 2,64 (m, 5H, pirrolidin-2,5-CH₂ (4H), OCH₂CH₂Ar (1H)), 2,73 (dd, J = 12,7/3,3 Hz, 1H, CHCH₂pirrolidina), 2,82 (dd, J = 12,9/9,0 Hz, 1H, CHCH₂pirrolidina), 2,92 – 3,03 (m, 1H, OCH₂CH₂Ar), 3,61 (ddd, J = 11,2/10,3/3,7 Hz, 1H, OCH₂CH₂Ar), 4,09 (ddd, J = 11,4/5,6/2,3 Hz, 1H, OCH₂CH₂Ar), 4,77 – 4,84 (m, 1H, CHCH₂pirrolidina), 7,27 (t, J = 7,2 Hz, 1H, fenil-CH, para), 7,35 – 7,44 (m, 4H, fenil-CH), 7,46 (s, 1H, pirazol-3-CH).

20 **RMN de ¹³C** (CDCl₃): δ (ppm) = 23,8 (2C, pirrolidin-3',4'-CH₂), 25,1 (1C, OCH₂CH₂Ar), 55,1 (2C, pirrolidin-2',5'-CH₂), 61,6 (1C, CHCH₂pirrolidina), 63,5 (1C, OCH₂CH₂Ar), 72,5 (1C, CHCH₂pirrolidina), 77,4 (1C, pirazol-4-C), 122,9 (2C, fenil-CH, orto), 127,2 (1C, fenil-CH, para), 129,5 (2C, fenil-CH, meta), 136,1 (1C, fenil-C, cuaternario), 136,2 (1C, pirazol-3-CH), 139,8 (1C, pirazol-5-C).

Ejemplo 7: N,N-dimetil-1-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-4-il)metanamina

**Procedimiento experimental:**

5 Se añadió consecutivamente a una solución del ejemplo B (100 mg, 0,34 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) se añadió consecutivamente K_2CO_3 (377 mg, 2,73 mmoles) y (cada 24 h) una solución de dimetilamina en THF (2 M, 1,7 ml, 3,40 mmoles). Se agitó esta mezcla de reacción durante 6 d con reflujo, antes de que se eliminase por filtración el K_2CO_3 y se eliminase el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto (95 mg) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 3$ cm, h = 18 cm, n-hexano:acetato de etilo 1:1 + 2 % de N,N-dimetiletilamina, 20 ml, Rf = 0,08) y se aisló el producto.

Sólido incoloro, punto de fusión 103 °C, rendimiento 19 mg (22%).

10 $C_{15}H_{19}N_3O$ (257,4)

	C	H	N
Calculado	70,0	7,44	16,3
Encontrado	70,2	7,62	15,6

EM (ESI): m/z (int. rel.) = 258 [MH^+ , 100], 537 [$2 \times M + Na^+$, 5].

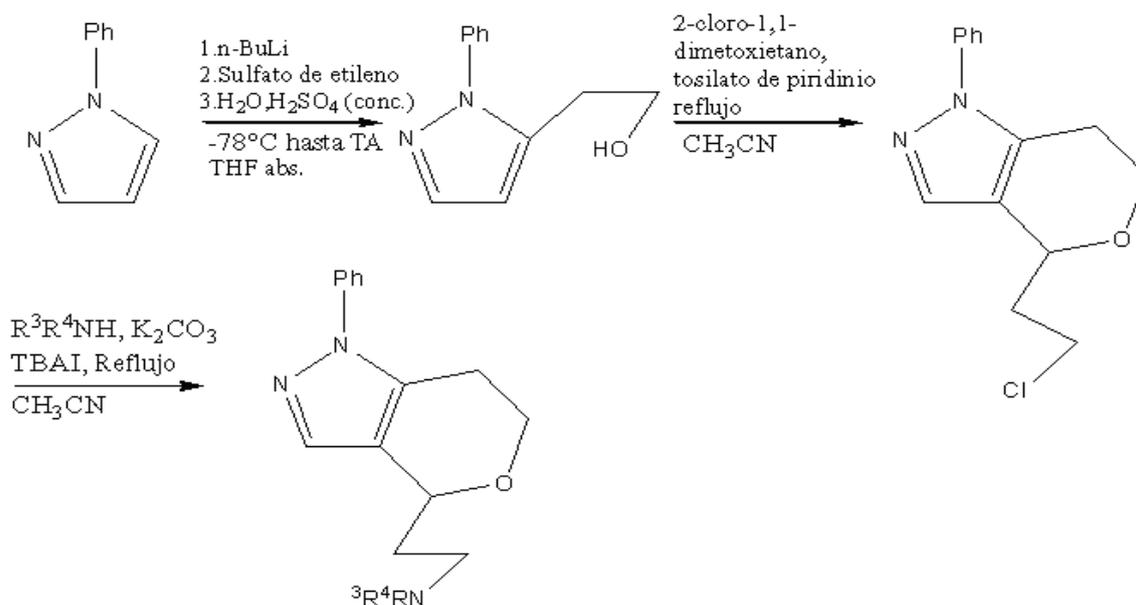
IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3056 (C-H aromático), 2972, 2952 (C-H alifático), 2858, 2822 (C-H), 1599, 1505 (C=C), 1087 (C-O).

15 **RMN de 1H** ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,39 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 2,57 (dd, J = 13,3/3,5 Hz, 1H, $CHCH_2N(CH_3)_2$), 2,65 – 2,74 (m, 2H, $CHCH_2N(CH_3)_2$ (1H), OCH_2CH_2Ar (1H)), 3,02 – 3,13 (m, 1H, OCH_2CH_2Ar), 3,70 (ddd, J = 11,3/10,2/3,9 Hz, 1H, OCH_2CH_2Ar), 4,25 (ddd, J = 11,4/5,7/2,2 Hz, 1H, OCH_2CH_2Ar), 4,80 – 4,88 (m, 1H, $CHCH_2-N(CH_3)_2$), 7,34 (t, J = 7,0 Hz, 1H, fenil-CH, para), 7,42 – 7,55 (m, 5H, fenil-CH (4H), pirazol-3-CH (1H)).

20 **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$): δ (ppm) = 25,1 (1C, OCH_2CH_2Ar), 46,4 (2C, $N(CH_3)_2$), 63,6 (1C, OCH_2CH_2Ar), 64,8 (1C, $CHCH_2N(CH_3)_2$), 71,5 (1C, $CHCH_2N(CH_3)_2$), 77,5 (1C, pirazol-4-C), 122,9 (2C, fenil-CH, orto), 127,3 (1C, fenil-CH, para), 129,5 (2C, fenil-CH, meta), 136,08 (1C, fenil-C, cuaternario), 136,11 (1C, pirazol-3-CH), 139,8 (1C, pirazol-5-C).

Además, se sintetizan más compuestos según la invención usando el procedimiento del esquema de reacción A de manera análoga como en los ejemplos 1 a 7. Esta reacción y los compuestos resultantes (ejemplos 8 a 14) se describen en el esquema B:

25



siendo R³ y R⁴:

- juntos piperidina (Ejemplo 8);
- juntos 4-fenil-piperidina (Ejemplo 9);
- 5 • juntos morfolina (Ejemplo 10);
- juntos 4-fenil-piperazina (Ejemplo 11);
- juntos 4-metil-piperazina (Ejemplo 12);
- juntos pirrolidona (Ejemplo 13); o
- ambos metilo (Ejemplo 14).

10 ACTIVIDAD BIOLÓGICA

A) In vitro

Algunos compuestos representativos de la invención se sometieron a prueba para determinar su actividad como inhibidores sigma (sigma-1 y sigma-2). Se siguieron los siguientes protocolos:

Sigma-1 (versión A)

- 15 Se llevaron a cabo la preparación de la membrana cerebral y ensayos de unión para el receptor σ_1 tal como se describió (DeHaven-Hudkins y col., 1992) con algunas modificaciones. En resumen, se homogeneizaron cerebros de cobaya en 10 volúmenes (p/v) de Tris-HCl 50 mM sacarosa 0,32 M, pH 7,4, con un Kinematica Politron PT 3000 a 15000 rpm durante 30 s. Se centrifugó el homogeneizado a 1000 g durante 10 min a 4 °C y se recogieron los sobrenadantes y se centrifugó de nuevo a 48000 g durante 15 min a 4 °C. Se volvió a suspender el sedimento en 10
- 20 volúmenes de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incubó a 37 °C durante 30 min, y se centrifugó a 48000 g durante 20 min a 4 °C. Tras esto, se volvió a suspender el sedimento en un tampón pH Tris-HCl nuevo (50 mM, pH 7,4) y se almacenó en hielo hasta su uso.

- 25 Cada tubo de ensayo contenía 10 μ l de [³H](+)-pentazocina (concentración final de 0,5 nM), 900 μ l de la 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. Se definió la unión no específica mediante la adición de una concentración final de haloperidol 1 μ M. Se incubaron todos los tubos a 37 °C durante 150 min. antes de la terminación de la reacción mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [remojuados previamente en una solución de polietilimina al 0,5 % durante al menos 1 h]. Se lavaron entonces los filtros cuatro veces con 4 ml de tampón Tris-HCl frío (50 mM, pH 7,4). Tras la adición del cóctel de centelleo, se dejó que las muestras se
- 30 equilibraran durante la noche. Se determinó la cantidad de radioactividad unida mediante espectrometría de centelleo líquido usando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Se determinaron las concentraciones de proteína mediante el procedimiento de Lowry y col. (1951).

Sigma 1 (versión B)

En resumen, se preparó la preparación del receptor σ_1 a partir de cerebro de cobaya. Se homogeneizaron los cerebros en de 5 a 6 veces el volumen de una solución de sacarosa (0,32 M) y se homogeneizó. Se centrifugó el homogeneizado a 2900 rpm, 4 °C, 10 min). Se centrifugó de nuevo el sobrenadante (23500 x g, 4 °C, 20 min). Se volvió a suspender el sedimento en un tampón Tris, se incubó durante 30 min a temperatura ambiente y se centrifugó f (23500 x g, 4 °C, 20 min). Se volvió a suspender el sedimento en un tampón TRIS frío y se homogeneizó. Se midió entonces el contenido de proteína (aprox. 1,5 mg/ml) y se congeló el homogeneizado a -80°C para su uso posterior.

El radioligando usado fue [³H]-(+)-pentazocina en un tampón TRIS. En un volumen de 200 μ l, se administraron 50 μ l de tampón TRIS, 50 μ l de solución de un compuesto de concentración variable, 50 μ l de solución del radioligando (8 nM; que da como resultado 2 nM en el ensayo) y finalmente 50 μ l de preparación del receptor (aprox. 1,5 mg/ml) en un pocillo de una microplaca equipada con un filtro. Se cerró la placa y se agitó durante 2,5 h a 37 °C y 500 rpm. Tras esto, se eliminaron los disolventes mediante un colector a través del filtro. Tras enjuagar con H₂O, se midió el filtro en un contador de centelleo (protocolo [³H]).

Sigma-2 (versión A)

Se llevaron a cabo los estudios de unión para el receptor σ_2 tal como se describió (Radesca y col., 1991) con algunas modificaciones. En resumen, se homogeneizaron los cerebros de ratones deficientes en receptor sigma tipo I (σ_1) en un volumen de 10 ml/g de peso neto de tejido de Tris-HCl helado 10 mM, pH 7,4, que contenía sacarosa 320 mM (tampón Tris-sacarosa) con un homogeneizador Potter-Elvehjem (10 impulsos a 500 rpm). Se centrifugaron entonces los homogeneizados a 1000 g durante 10 min a 4 °C, y se recuperaron los sobrenadantes. Se volvieron a suspender los sedimentos mediante agitación con vórtice en 2 ml/g de tampón Tris-sacarosa helado y se centrifugó de nuevo a 1000 g durante 10 min. Se centrifugaron los sobrenadantes combinados a 1000 g, a 31000 g durante 15 min a 4 °C. Se volvieron a suspender los sedimentos mediante agitación con vórtice en 3 ml/g de Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, y se mantuvo la suspensión a 25 °C durante 15 min. Tras la centrifugación a 31000 g durante 15 min, se volvieron a suspender los sedimentos mediante homogeneización en Potter Elvehjem moderada hasta 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 la suspensión tisular (5,3 ml/g en Tris-HCl 50 mM, pH 8,0) hasta un volumen de ensayo final de 0,5 ml. Se definió la unión no específica mediante la adición de una concentración final de haloperidol 1 μ M. Se incubaron todos los tubos a 25 °C durante 120 min antes de la terminación de la reacción mediante filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [remojados previamente en una solución de polietilenimina al 0,5% durante al menos 1 h]. Se lavaron los filtros tres veces con volúmenes de 5 ml de tampón Tris-HCl frío (10 mM, pH 8,0). Tras la adición del cóctel de centelleo se dejó que las muestras se equilibrasen durante la noche. Se determinó la cantidad de radioactividad unida mediante espectrometría de centelleo líquido usando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Se determinaron las concentraciones de proteína 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.
- 40 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)cyclohexylamines 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 LI., 2003, Generation and phenotypic analysis of sigma receptor type I (Sigma1) knockout mice, European Journal of Neuroscience, Vol. 18, 2188-2196.
- 45 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 (versión B)

En resumen, se preparó la preparación del receptor σ_2 a partir de hígado de rata. Se homogeneizaron los hígados en de 5 a 6 veces el volumen de una solución de sacarosa (0,32 M) y se homogeneizaron. Se centrifugó el homogeneizado a 2900 rpm, 4 °C, 10 min). Se centrifugó de nuevo el sobrenadante (31000 x g, 4 °C, 20 min). Se volvió a suspender el sedimento en tampón TRIS, se incubó durante 30 min a temperatura ambiente agitando y se centrifugó f (31000 x g, 4 °C, 20 min). Se volvió a suspender el sedimento en un tampón TRIS frío pH 8 y se homogeneizó. Entonces se midió el contenido de proteína (aproximadamente 2 mg/ml) y se congeló el homogeneizado a -80 °C para su uso posterior.

El radioligando usado fue [³H]-ditolilguanidina en un tampón TRIS pH 8. Los sitios de unión al receptor σ_1 se enmascararon mediante una solución de (+)-pentazocina en un tampón TRIS pH 8.

5 Se administraron en un volumen de 200 μ l, 50 μ l de una solución de un compuesto de concentración variable, 50 μ l de solución de (+)-pentazocina (2 μ M; que da como resultado 500 nM en el ensayo), 50 μ l de solución del radioligando (12 nM; que da como resultado 3 nM en el ensayo) y finalmente 50 μ l de la preparación del receptor (aproximadamente 2 mg/ml) en un pocillo de una microplaca equipada con un filtro. Se cerró la placa y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y 500 rpm. Tras esto, se eliminaron los disolventes mediante un colector a través del filtro. Tras enjuagar con H₂O se midió el filtro en un contador de centelleo (protocolo [3H]).

Algunos de los resultados obtenidos (mediante las versiones B) se muestran en la tabla (I).

10

Tabla (I)

Ejemplo	Unión de σ_1 Ki [nM]	Unión de σ_2 Ki [nM] o [inhibición a 1 μ M]
1	10,5 \pm 2,01	453
2	169 \pm 69	5 %
3	42,3 \pm 5,75	210 \pm 94
4	219 \pm 12,5	13%
5	42,2	3070
6	1,60 \pm 0,72	4,11
7	1380	12%
8	2,98 \pm 0,72 (n=3)	536
9	0,988 \pm 0,07 (n=3)	15,1 \pm 2,98
11	2,94 \pm 0,43 (n=3)	431
14	24,0 \pm 2,0	1280

B) In vivo

EFFECTO SOBRE LA CAPSAICINA EN EL DESARROLLO DE LA ALODINIA MECÁNICA

15 Este modelo usa los filamentos von-Frey y es un modelo para someter a prueba los efectos o síntomas del dolor neuropático, alodinia, etc.

Interés del modelo:

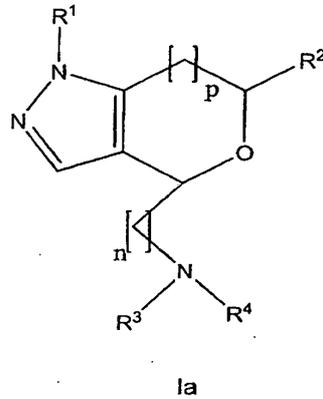
- La inyección de 1 μ g de capsaicina a animales de laboratorio produce dolor agudo seguido de hiperalgesia/alodinia
 - Los mecanismos implicados en la hiperalgesia y dolor agudo inducido por capsaicina se conocen relativamente bien (principalmente la activación de nociceptores periféricos y la sensibilización de neuronas de la médula espinal, respectivamente)
- 20

El protocolo de prueba para todas las pruebas con filamentos de Frey: tras la adaptación, en primer lugar se trataron los ratones con el compuesto de prueba (o disolvente en los controles). Luego se inyectó 1 μ g de capsaicina (DMSO al 1%) en sus patas dando como resultado el desarrollo del dolor en la pata en la que se efectúa. Se trata entonces la pata en la que se efectúa, con un estímulo mecánico y se mide el tiempo de latencia antes de que se retire la pata.

25

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general Ia

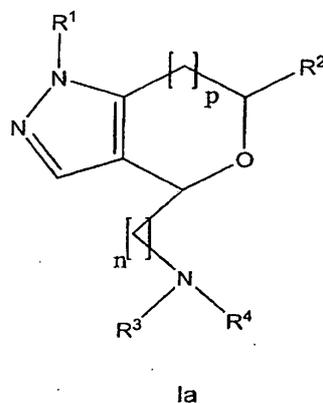


en la que

- 5 p es 1;
 n es 1 o 2;
- R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado; o arilo opcionalmente al menos monosustituido;
- R² se selecciona de H; OH o grupo O-alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado;
- 10 R³ se selecciona de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido;
- mientras que R⁴ se selecciona de hidrógeno; o un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido;
- o
- 15 R³ y R⁴ forman junto con el nitrógeno de conexión un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula general Ia,



20

en la que

p es 1;

n es 1 o 2;

R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado; o arilo opcionalmente al menos monosustituido;

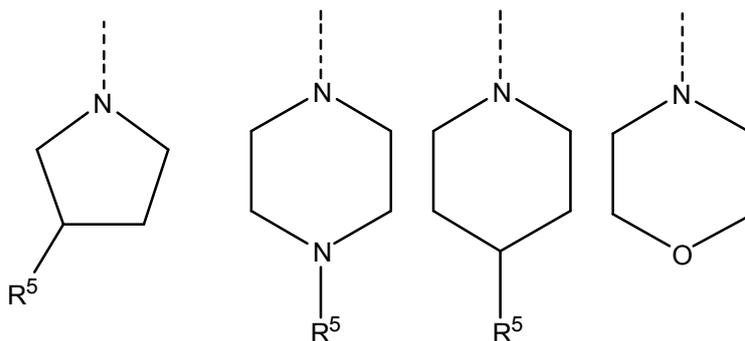
R² se selecciona de H; OH o un grupo O-alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado;

R³ se selecciona de hidrógeno; un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

5 mientras que R⁴ se selecciona de hidrógeno; o un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

o

R³ y R⁴ junto con el nitrógeno de conexión forman un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, seleccionado de:



10 seleccionándose R⁵ de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; o un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido.

3. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona de

- 1-fenil-4-(piperidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol;
- 15 • 1-fenil-4-(2-piperidin-1-il-etil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol
- 1-fenil-4-(4-fenilpiperidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol;
- 1-fenil-4-[2-(4-fenil-piperidin-1-il)-etil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol
- 4-(morfolin-4-ilmetil)-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol;
- 4-(2-morfolin-4-il-etil)-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol
- 20 • 1-fenil-4-(4-fenilpiperazin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol;
- 1-fenil-4-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol;
- 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol;
- 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol
- 1-fenil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol;
- 25 • 1-fenil-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol;
- N,N-dimetil-1-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-4-il)metanamina; o
- dimetil-[2-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol-4-il)-etil]-amina;

30 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos.

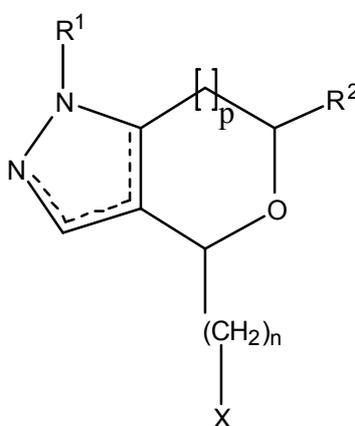
4. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto se selecciona de

- 1-fenil-4-(piperidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol;

- 1-fenil-4-(4-fenilpiperidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol;
 - 4-(morfolin-4-ilmetil)-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol;
 - 1-fenil-4-(4-fenilpiperazin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol;
 - 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol;
- 5
- 1-fenil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirano[4,3-c]pirazol; o
 - N,N-dimetil-1-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-4-il)metanamina;

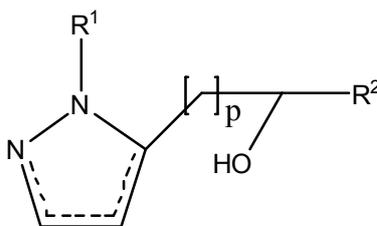
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos.

- 10 5. Procedimiento para la producción de un compuesto según la fórmula Ib,

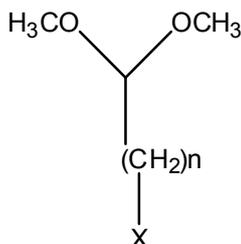


en la que R¹, R², n y p son tal como se definieron en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente, preferentemente un halógeno,

en el que un compuesto de la fórmula III,

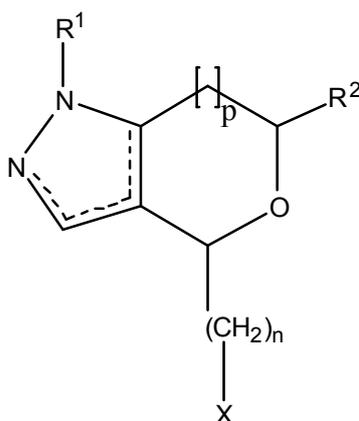


- 15 en la que R¹, R² y p son tal como se definieron en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general IV



- 20 en la que n es tal como se definió en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente, preferentemente es un halógeno, más preferentemente es Br o Cl; para formar un compuesto según la fórmula Ib.

6. Procedimiento para la producción del compuesto según la reivindicación 1, en el que un compuesto de la fórmula Ib,



en la que R^1 , R_2 , n y p son tal como se definieron en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente, preferentemente un halógeno, se hace reaccionar con R^3R^4NH , en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron en la reivindicación 1.

- 5 7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables.
8. Uso del compuesto tal como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por el receptor sigma,
- 10 en el que la enfermedad es diarrea, trastornos lipoproteicos, síndrome metabólico, tratamiento de niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, hiperlipoproteinemia; hiperlipidemia, especialmente hiperlipidemia mixta; hipercolesterolemia, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia incluyendo tanto el trastorno familiar como el esporádico (hipertrigliceridemia heredada), migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, de memoria y de atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades de desmielinización, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina,
- 15 discinesia tardía, ataque isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, depresión, estrés, estado psicótico, esquizofrenia; inflamación, enfermedades autoinmunes o cáncer, o
- en el que la enfermedad es dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor, alodinia y/o hiperalgesia, especialmente alodinia mecánica, o en donde el medicamento se usa como ansiolítico o inmunosupresor.
- 20 9. Un compuesto tal como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor sigma,
- 25 en el que la enfermedad es diarrea, trastornos lipoproteicos, síndrome metabólico, tratamiento de niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, hiperlipoproteinemia; hiperlipidemia, especialmente hiperlipidemia mixta; hipercolesterolemia, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia incluyendo tanto el trastorno familiar como el esporádico (hipertrigliceridemia heredada), migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, de memoria y de atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades de desmielinización, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina, esquizofrenia; inflamación, enfermedades autoinmunes o cáncer, o
- 30 en el que la enfermedad es dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor, alodinia y/o hiperalgesia, especialmente alodinia mecánica, o en donde el medicamento se usa como ansiolítico o inmunosupresor.