

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 985**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12	(2006.01) A61P 3/06	(2006.01)
C07D 231/22	(2006.01)	
C07D 231/24	(2006.01)	
A61K 31/41	(2006.01)	
A61K 31/435	(2006.01)	
A61P 9/06	(2006.01)	
A61P 9/12	(2006.01)	
A61P 25/18	(2006.01)	
A61P 25/22	(2006.01)	
A61P 25/24	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2007** **E 07723022 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016** **EP 1996580**

54 Título: **Derivados pirazol como antagonistas del receptor sigma**

30 Prioridad:

02.03.2006 EP 06004288

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2016

73 Titular/es:

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE S.A. (100.0%)
Av. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES

72 Inventor/es:

CUBERES-ALTISENT, ROSA y
HOLENZ, JOERG

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 572 985 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

Derivados pirazol como antagonistas del receptor sigma

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

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

- 20 El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, los cuales pueden diferenciarse por isómeros estereoselectivos de estos medicamentos farmacológicamente activos. 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. Los ligandos endógenos de sigma no se conocen, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos de fármacos mediados por el sitio sigma incluyen la modulación de la función del receptor de glutamato, de la respuesta a los neurotransmisores, de la neuroprotección, del comportamiento y de la cognición (Quirion, R. y col., Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). La mayor parte de los estudios han implicado que los sitios de unión a sigma (receptores) son elementos del plasmalema de la cascada de transducción de señales. Los fármacos informados siendo 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, en el sistema inmune y en el
- 30 endocrino ha sugerido una probabilidad de que puedan servir como enlace entre los tres sistemas.

En vista de las aplicaciones terapéuticas potenciales de los agonistas o los antagonistas del receptor sigma, se ha dirigido un gran esfuerzo para encontrar ligandos selectivos. De esta manera, la técnica anterior desvela diferentes ligandos del receptor sigma.

- 35 La Solicitud de Patente Internacional WO 91/09594 describe de manera genérica una clase amplia 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 al número de tales sustituyentes.

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

La solicitud de patente europea EP 0 445 974 A2 describe de manera genérica los derivados correspondientes de espiro[indan-1,4'-piperidina] y espiro[benzociclohepten-5,4'-piperidina]. Nuevamente se indica que los compuestos únicamente desplazan di-tolilguanidina (DTG) tritiada de los sitios sigma con potencias mejores de 200 nM.

- 50 La solicitud de patente europea EP0 431 943 A se refiere a una clase adicional extremadamente amplia de compuestos espiropiperidina sustituidos en el átomo de N de la piperidina y que se reivindica son útiles como antiarrítmicos y para función dañada de la bomba cardíaca. La dicha solicitud ejemplifica varios compuestos, la mayoría de los cuales contienen un sustituyente oxo y/o sulfonilamino en el sistema de anillo cíclico espiro. Del resto de los compuestos, la parte principal tiene otro sustituyente polar unido al núcleo espiro y/o tienen algunos sustituyentes polares en el sustituyente sobre el átomo de N de la piperidina. No se proporciona sugerencia o
- 55 indicación acerca 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 piperidina o espiropiperidina.

5 Con respecto a la estructura química de los compuestos descritos en la presente solicitud de patente, existen algunos documentos en la técnica anterior los cuales desvelan derivados de pirazol caracterizados, entre otras cosas, por estar sustituidos con grupos alcoxi amino en diferentes posiciones del grupo pirazol.

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 N-ciclo como morfolina, piperidina o un grupo pirrolidina. Se usan como agentes hipolipemiantes o hipocolesterolémiantes.

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

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

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

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

20 La patente de EE.UU. US 6.492.529 describe derivados de pirazol los cuales 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 morfolinoetoxi.

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

25 La solicitud de patente internacional WO 95/25733 desvela compuestos con un resto cromo-4-ona sustituidos con una cadena piperidinil-propoxi y los cuales se usan como inhibidores de los receptores sigma para tratar la psicosis y la esquizofrenia. Los compuestos descritos difieren estructuralmente de forma bastante significativa de los derivados pirazol de acuerdo con la invención descrita a continuación.

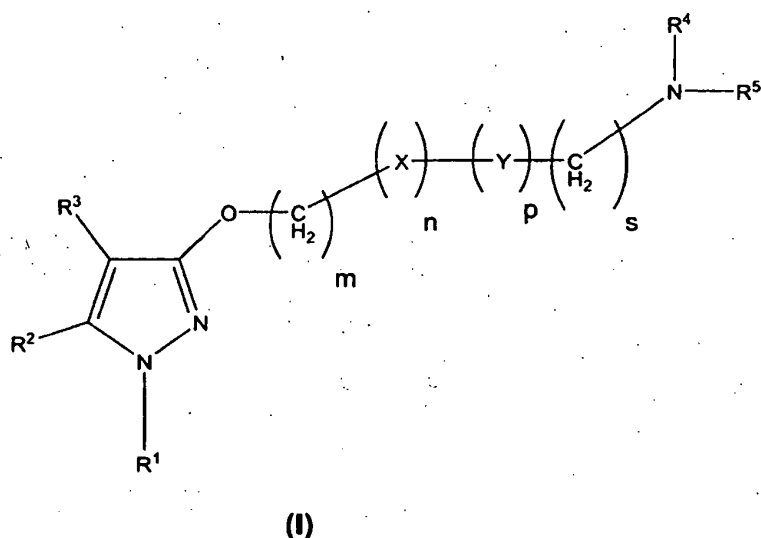
No obstante, ninguno de estos documentos sugiere el efecto de estos compuestos sobre el receptor sigma.

30 Aún 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 "medicamento", es decir buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, la distribución, el metabolismo y la excreción.

Sumario de la invención

35 Los presentes inventores han descubierto ahora una familia de derivados de pirazol estructuralmente distintos los cuales son inhibidores particularmente selectivos del receptor sigma. Los compuestos presentan un grupo pirazol el cual se caracteriza por la sustitución en la posición 3 por un grupo alcoxi unido directamente a un nitrógeno.

En un aspecto la presente invención se dirige a un compuesto de fórmula (I):



en la que

R^1 representan un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; SH; NH_2 ; CN; un grupo alifático C_{2-6} no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un radical alcoxi no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo cicloalquilo que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, el cual puede condensarse con un sistema de anillo opcionalmente mono- o policíclico al menos mono-sustituido; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, opcionalmente que contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, en el cual el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos mono-sustituido el cual puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido el cual puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquilarilo ramificado o no ramificado en el cual el grupo arilo está opcionalmente al menos mono-sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico; un grupo alquil-heteroarilo ramificado o no ramificado en el cual el grupo heteroarilo está opcionalmente al menos mono-sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico; un grupo $(C=O)-R^7$; un grupo $(C=O)-O-R^8$; un grupo $(S=O_2)-R^9$; o grupo $(C=O)-NR^{10}R^{11}$;

R^2 y R^3 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; SH; NH_2 ; CN; un grupo alifático no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un radical alcoxi no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo cicloalquilo que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, el cual puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-cicloalquilo que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, ramificado o no ramificado en el cual el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos mono-sustituido el cual puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico al menos mono-sustituido; un grupo heteroarilo al menos opcionalmente mono-sustituido el cual puede condensarse con un sistema de anillos monocíclico o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado en el cual el grupo arilo está opcionalmente al menos mono-sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico; un grupo alquil-heteroarilo ramificado o no ramificado en el cual el grupo heteroarilo está opcionalmente al menos mono-sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico; un grupo $(C=O)-R^7$; un grupo $(C=O)-O-R^8$; un grupo $(S=O_2)-R^9$; o un grupo $(C=O)-NR^{10}R^{11}$;

R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alifático no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un radical alcoxi no ramificado o ramificado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo cicloalquilo que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, el cual puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-cicloalquilo que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, ramificado o no ramificado en el cual el grupo cicloalquilo opcionalmente puede estar al menos mono-sustituido; un grupo arilo opcionalmente al menos sustituido el cual puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido el cual puede condensarse con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado en el cual el grupo arilo está opcionalmente al menos mono-sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico; un grupo alquil-heteroarilo ramificado o no ramificado

en el cual el grupo heteroarilo está al menos opcionalmente mono-sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico; un grupo $(C=O)-R^7$; un grupo $(C=O)-O-R^8$; un grupo $(S=O_2)-R^9$; o un grupo $(C=O)-NR^{10}R^{11}$;

o

- 5 forman junto con el átomo de nitrógeno de unión un grupo heterociclilo opcionalmente al menos mono-sustituido el cual está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido;

X representa un átomo de oxígeno; un grupo $CH-R^{12}$ siendo R^{12} un grupo $-CH_3$, SH, OH, NH_2 , CF_3 , Cl, F, Br, I o CN;

- 10 Y representa un grupo $(S=O_2)$;

m se selecciona de 1, 2, 3 o 4;

n se selecciona de 0 o 1;

p se selecciona de 0 o 1;

s se selecciona de 1, 2, 3 o 4;

- 15 y n más p es 1;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} , idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno; un grupo alifático C_{1-6} no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un radical alcoxi C_{1-6} ramificado o no ramificado opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo al menos; un grupo alquil-cicloalquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, al menos; un grupo ariilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquilarilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente al menos mono-sustituido, ramificado o no ramificado; un grupo alquil-ariilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un grupo alquil-heteroarilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un

- 20 grupo alquil-heteroarilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, opcionalmente al menos mono-sustituido; un

con la condición de que $-(CH_2)_m-(X)_n-(Y)_p-(CH_2)_s-$ no puede representar un grupo $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ lineal o un grupo $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ lineal;

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

- 30

En una realización se aplica la siguiente condición:

con la condición de que si n es 1 y p es 0 y X representa un grupo $CH-R^{12}$ siendo R^{12} OH, R^4 y R^5 forman junto con el átomo de nitrógeno de unión un grupo heterociclilo opcionalmente al menos mono-sustituido el cual opcionalmente se condensa con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido.

- 35

En otra realización se aplica la siguiente condición:

con la condición de que si n es 1 y p es 0 y X representa un grupo $-CH-R^{12}$ siendo R^{12} OH, R^3 es hidrógeno.

En otra realización se aplica la siguiente condición:

- 40 con la condición de que se excluyen los siguientes compuestos:

- 3-(3'-t-butilamino-2'-hidroxi-propoxi)-1-bencil-pirazol;
- 3-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propoxi)-pirazol;
- 3-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propoxi)-1-isopropil-pirazol;
- 3-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propoxi)-1-(4-isopropil-bencil)-pirazol;

- 45 • 3-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propoxi)-1-fenil-pirazol;

- 3-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propoxi)-1-ciclohexil-pirazol;

- 3-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propoxi)-1-furfuril-pirazol;

El término "condensado" de acuerdo con la presente invención significa que un anillo o un sistema de anillos se unen a otro anillo o sistema de anillos, con lo que las frases "en forma de anillo" o "anillado" también se usan por aquellos expertos en la materia para designar esta clase de unión.

- 5 La frase "sistema de anillos" de acuerdo con la presente invención se refiere a los sistemas de anillos que comprenden sistemas de anillos saturados, insaturados o aromáticos carbocíclicos los cuales opcionalmente contienen al menos un heteroátomo como miembro del anillo y los cuales opcionalmente están al menos mono-sustituídos. Dichos sistemas de anillos pueden condensarse a otros sistemas de anillos carbocíclicos tales como grupos arilo, grupos naftilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo, etc.
- 10 Los radicales cicloalquilo, como se hace referencia en la presente invención, se entiende que significan hidrocarburos cíclicos, saturados e insaturados (pero no aromáticos), los cuales opcionalmente pueden estar no sustituidos, mono- o polisustituídos. En estos radicales, por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₄ representa un cicloalquilo C₃ o C₄, cicloalquilo C₃₋₅ representa un cicloalquilo C₃, C₄ o C₅, etc. Con respecto a cicloalquilo, el término también incluye cicloalquilos saturados en los cuales opcionalmente al menos un átomo de carbono puede reemplazarse por un
- 15 heteroátomo, preferentemente S, N, P u O. No obstante, los cicloalquilos mono- o poliinsaturados, preferentemente monoinsaturados, sin un heteroátomo en el anillo también se encuentran en particular bajo el término cicloalquilo siempre que el cicloalquilo no sea un sistema aromático.

- Los ejemplos de radicales cicloalquilo incluyen preferentemente pero no se restringen a ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, acetilo, terc-butilo, adamantilo, pirrolina, pirrolidina, pirrolidinona, pirazolina, pirazolinona, oxopirazolinona, aziridina, acetidina, tetrahidropirrol, oxirano, oxetano, dioxetano, tetrahidrofurano, dioxano, dioxolano, oxatiolano, oxazolidina, tiirano, tietano, tiolano, tiano, tiazolidina, piperidina, piperazina o morfolina.
- 20

- Los radicales cicloalquilo, como se define en la presente invención opcionalmente pueden estar mono- o polisustituídos con F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.
- 25

- Los radicales/grupos alifáticos, como se hacen referencia en la presente invención, opcionalmente están mono- o polisustituídos y pueden estar ramificados o sin ramificar, saturados o insaturados. Los grupos alifáticos insaturados, como se definen en la presente invención, incluyen radicales alquilo, alqueno y alquino. Los radicales alifáticos preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen pero no se restringen a metilo, etilo, vinilo (etenilo), etinilo, propilo, n-propilo, isopropilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, butenilo, butinilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Los sustituyentes preferidos para los radicales alifáticos, de acuerdo con la presente invención, son F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆.
- 30

- El término (CH₂)₃₋₆ ha de entenderse que significa -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-; (CH₂)₁₋₄ ha de entenderse que significa -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-; (CH₂)₄₋₅ ha de entenderse que significa -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, etc.
- 35

- Un radical arilo, como se hace referencia en la presente invención, se entiende que significa sistemas de anillos con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos incluso en únicamente uno de los anillos. Estos radicales arilo opcionalmente pueden estar mono- o polisustituídos con por ejemplo F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆. Los ejemplos preferidos de radicales arilo incluyen pero no se restringen a radicales fenilo, naftilo, florantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo o antracenilo, los cuales pueden estar opcionalmente mono-o o polisustituídos.
- 40

- Un radical heteroarilo se entiende que significa sistemas de anillos heterocíclicos los cuales tienen al menos un anillo aromático y pueden contener opcionalmente uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre y pueden estar opcionalmente no sustituidos, mono- o polisustituídos con, por ejemplo, F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆. Los ejemplos preferidos de heteroarilos incluyen pero no se restringen a furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, bencimidazol, carbazol y quinazolina.
- 45
- 50

- El término "heterocíclico" se refiere a un radical de anillo estable de 3 a 15 miembros, saturado, insaturado y/o aromático que consiste al menos en 3 átomos de carbono los cuales pueden reemplazarse por al menos un heteroátomo, preferentemente nitrógeno, oxígeno y azufre. Los radicales heterocíclicos pueden ser sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos los cuales incluyen sistemas de anillos fusionados. Los ejemplos de dichos heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azepinas, bencimidazol, benzotioazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, cumarina, morfolina; pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc. Dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente saturados total o parcialmente o ser aromáticos y están opcionalmente, a menos que se establezca de otra manera, al menos mono-
- 55

sustituídos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH; SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

5 Los grupos alquil-cicloalquilo, alquil-arilo y alquil-heteroarilo sustituidos se entienden que están sustituidos en el grupo alquilo y/o el cicloalquilo, el arilo o el heteroarilo. Por ejemplo, un grupo alquil-arilo opcionalmente sustituido significa sustitución opcional ya sea del grupo alquilo, del grupo arilo o tanto del grupo alquilo como del grupo arilo. Preferentemente, estos grupos están opcionalmente mono-s o polisustituidos con F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

10 Se entiende que el término "sal" significa cualquier forma de compuesto activo usado de acuerdo con la presente invención en el cual adquiere una forma iónica o está cargado y se acopla a un contraión (un catión o anión) o está en solución. Por esto también han de entenderse complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos los cuales se complejan a través de interacciones iónicas.

15 La frase "sal fisiológicamente aceptable" significa en el contexto de la presente invención cualquier sal que se tolera fisiológicamente (la mayor parte del tiempo significa que no es tóxica, especialmente no causado por un contraión) si se usa apropiadamente para un tratamiento, especialmente si se usa en o se aplica a humanos y/o mamíferos.

20 Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y en el contexto de la presente invención se entiende que significan sales de al menos uno de los compuestos usados de acuerdo con la presente invención - habitualmente un ácido (desprotonado) - como un anión con al menos un catión, preferentemente inorgánico, el cual se tolera fisiológicamente - especialmente si se usa en humanos y/o mamíferos. Se prefieren particularmente las sales de los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos, y también aquellas con NH₄, pero en particular sales (mono)- o (di)-sódicas, (mono)- o (di)potásicas, magnésicas o cálcicas.

25 Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos en el contexto de la presente invención se entiende que significan sales de al menos uno de los compuestos usados de acuerdo con la presente invención - habitualmente protonados, por ejemplo en el nitrógeno - como el catión con al menos un anión los cuales se toleran fisiológicamente - específicamente si se usan en humanos y/o mamíferos. Por esto se entiende en particular, en el contexto de la presente invención, la sal formada con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir sales del compuesto activo particular con ácidos inorgánicos u orgánicos los cuales son tolerados fisiológicamente - especialmente si se usan en humanos y/o mamíferos. Los ejemplos de las sales toleradas fisiológicamente de ácidos particulares son las sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, 30 ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

35 El término "solvato" de acuerdo con la presente invención se entiende que significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la presente invención en el cual este compuesto se ha unido al mismo a través de la unión no covalente a otra molécula (muy probablemente un disolvente polar) que incluye especialmente hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato.

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

40 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferentemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otros, que tienen un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y vehículos, y que no incluyen material considerado tóxico a los niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacológica son preferentemente superiores al 50%, más preferentemente superiores al 70 %, lo más preferentemente superiores al 90 %. En una realización preferida es superior al 95 % del compuesto de fórmula (I) o de sus sales, solvatos o profármacos.

45 A menos que se indique de otra manera, los compuestos de la presente invención también significa que incluyen compuestos los cuales difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o un tritio, o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido con ¹³C o ¹⁴C o nitrógeno enriquecido con ¹⁵N están dentro del ámbito de la presente invención.

50 La frase "herramienta farmacológica" se refiere a la propiedad de los compuestos de la presente invención a través de los cuales son ligandos particularmente selectivos para receptores Sigma lo cual implica que el compuesto de fórmula (I), descrito en la presente invención, puede usarse como un modelo para ensayar otros compuestos como ligandos de sigma, por ejemplo como ligandos radioactivos que se rempazan, y también pueden usarse para modelizar acciones fisiológicas relacionadas con los receptores Sigma.

Se prefieren los compuestos de fórmula general (I) dados anteriormente,

R² representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; SH; NH₂; CN; un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un radical alcoxi no ramificado o ramificado el cual está opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o sin ramificar, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, en el cual el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo arilo el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo heteroarilo el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-heteroarilo ramificado o no ramificado el cual opcionalmente está al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃.

R⁴ y R⁵, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido, no ramificado o ramificado, con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un radical alcoxi no ramificado o ramificado el cual está opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, en el

cual el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo arilo el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo heteroarilo el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-heteroarilo ramificado o no ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃;

o

forman junto con el átomo de nitrógeno de unión un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo;

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

Otra realización alternativa de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) dados anteriormente, en la que:

R⁴ y R⁵, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un radical alcoxi no ramificado o ramificado el cual está opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, en el cual el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo arilo el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo heteroarilo el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-heteroarilo ramificado o no ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃;

o

forman junto con el átomo de nitrógeno de unión un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo;

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

Otra realización alternativa de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) dados anteriormente, en la que

R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno de unión un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos mono-sustituido seleccionado del grupo que consiste en pirrolidina, morfolina, piperidina o piperazina, preferentemente morfolina, pirrolidina o piperidina.

Otra realización alternativa de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) dados anteriormente, en la que

m se selecciona de 1, 2, 3 o 4; preferentemente de 1 o 2.

Otra realización alternativa de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) dados anteriormente, en la que

n se selecciona de 0 o 1, preferentemente de 1.

Otra realización alternativa de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) dados anteriormente, en la que

p se selecciona de 0 o 1; preferentemente 1.

Otra realización alternativa de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) dados anteriormente,
en la que
s se selecciona de 1, 2, 3 o 4; preferentemente 1 o 2.

- 5 Otra realización alternativa de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) dados anteriormente,
en la que
X representa un átomo de oxígeno; un grupo CH-R^{12} siendo R^{12} un grupo $-\text{CH}_3$, SH, OH, NH_2 , CF_3 ; Cl, F, Br, I o CN;

Otra realización alternativa de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) dados anteriormente,
en la que

- 10 X representa un átomo de oxígeno o un grupo CH-OH ;

Otra realización alternativa de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) dados anteriormente,
en la que

Y representa un grupo $(\text{S}=\text{O}_2)$;

- 15 Una realización preferida de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) dado anteriormente,
en la que

R^1 representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; SH; NH_2 ; CN; un grupo etilo, propilo, n-propilo, i-propilo, terc-butilo, n-butilo, i-butilo, fenilo, bencilo, fenetilo o naftilo opcionalmente al menos mono-sustituido con

- 20 R^2 representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-6} no ramificado o ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH, SO_2 o CF_3 ; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado seleccionado del grupo que consiste en bencilo o fenetilo el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH, SO_2 , o CF_3 ; un grupo alquil-heteroarilo ramificado o no ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH, SO_2 o CF_3 ;

- 30 R^3 representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-6} no ramificado o ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH, SO_2 o CF_3 ; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado seleccionado del grupo que consiste en bencilo o fenetilo el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH, SO_2 , o CF_3 ; un grupo alquil-heteroarilo ramificado o no ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH, SO_2 o CF_3 ;

- 35 R^4 y R^5 forman junto con el átomo de nitrógeno de unión un grupo piperidina, morfolina, pirrolidina o piperazina el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH, SO_2 o CF_3 ;

- 40 X representa un átomo de oxígeno o un grupo CH-R^{12} siendo R^{12} OH;

- 40 Y representa un grupo $(\text{S}=\text{O}_2)$;

m se selecciona de 1 o 2;

n se selecciona de 0 o 1;

p se selecciona de 0 o 1;

s se selecciona de 1, 2, 3 o 4;

- 45 y n más p es 1;

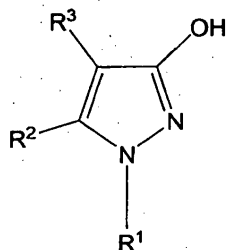
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros en cualquier proporción de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos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

- 50 Se prefieren altamente los compuestos de fórmula (I) dados anteriormente, seleccionados del grupo que consiste en:

1-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)-3-morfolinopropan-2-ol,
1-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)-3-(piperidin-1-il)propan-2-ol,
1-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ol,
1-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-ol,
55 2-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)etil-2-morfolina,
1-(2-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)etoxi)etil)piperidina,
4-(2-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)etoxi)etil)morfolina,
o cualquier sal o solvato aceptable de los mismos.

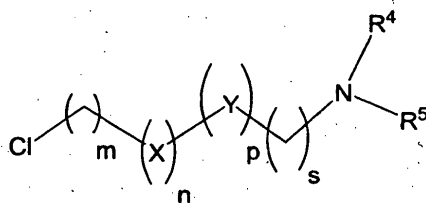
Otra realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I) como se describe anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) definidos anteriormente pueden obtenerse por procedimientos de síntesis disponibles similares a aquellos descritos en las patentes US 4.337.263 o FR 2 472 564. Por ejemplo, pueden prepararse condensando un compuesto de fórmula



(II)

en la cual R^1 , R^2 y R^3 son como se define anteriormente en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III)

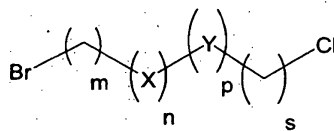


(III)

en el cual R^4 , R^5 , X, Y, m, n, p y s son como se define anteriormente en la fórmula (I).

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

De manera alternativa, los compuestos de fórmula general (I) como se describe anteriormente pueden obtenerse condensando un compuesto de fórmula (II) como se describe anteriormente, en la cual R^1 , R^2 y R^3 son como se define anteriormente en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en la cual X, Y, m, n, p y s son como se define anteriormente en la fórmula (I).

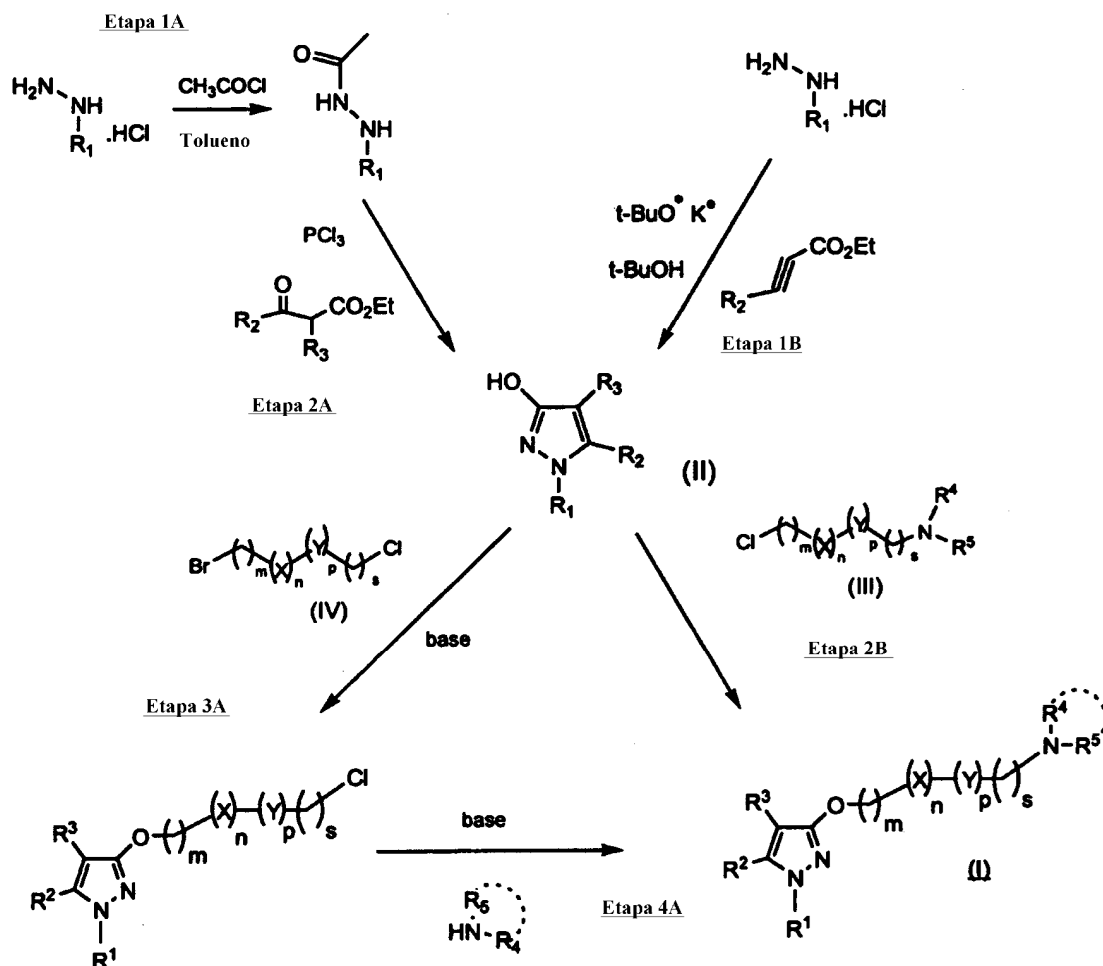
La reacción de los compuestos de fórmulas (II) y (IV) preferentemente se lleva a cabo en presencia de un material orgánico o inorgánico, por ejemplo K_2CO_3 .

El compuesto (II) intermedio también puede prepararse 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;). También pueden prepararse por procedimientos convencionales, como puede verse en los ejemplos sintéticos de la presente solicitud de patente.

Los compuestos de fórmula (III) y (IV) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos convencionales conocidos por aquellos expertos en la materia.

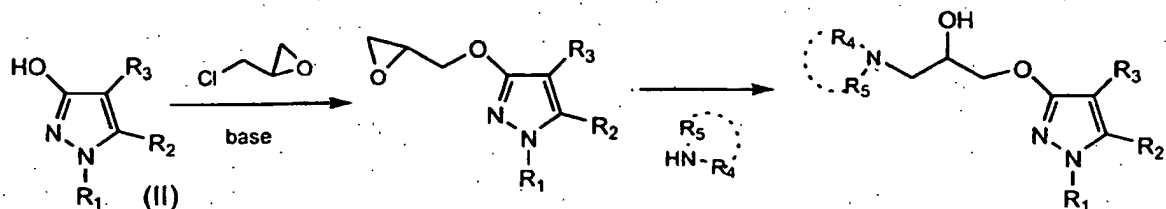
En el esquema (I) se proporciona una generalidad para el procedimiento para sintetizar compuestos de fórmula general (I)

Esquema (I)

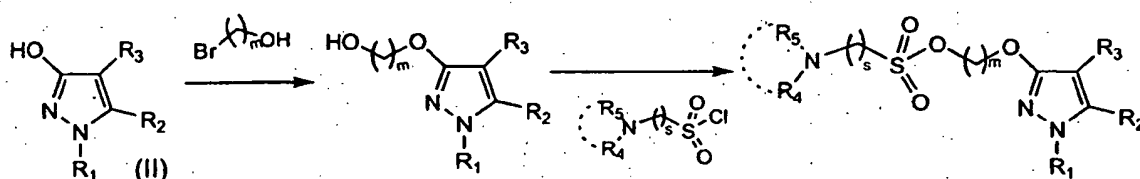


- 5 Los compuestos de fórmula general (I) como se describe anteriormente pueden obtenerse por más de una vía de síntesis, como se describe en el esquema (I). Tres de estas rutas alternativas de síntesis se describen con mayor detalle en los esquemas 1A, 1B y 1C. Ha de entenderse que estas rutas forman parte del esquema general (I) y por lo tanto no hay restricción respecto al procedimiento general para obtener compuestos de fórmula general (I) como se describe anteriormente.

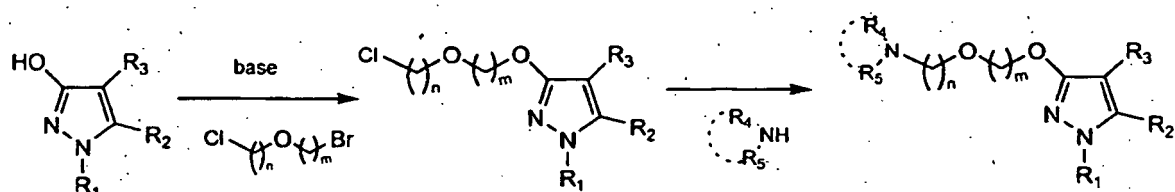
10 **Esquema 1A**



Esquema 1B



Esquema 1C



- 5 Durante el procedimiento descrito anteriormente la protección de grupos o de reactivos sensibles puede ser necesaria y/o deseable. La introducción de grupos protectores convencionales así como su retirada puede realizarse por procedimientos bien conocidos por aquellos expertos en la materia.

Si los compuestos de fórmula general (I) en sí mismos se obtienen en forma de una mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o diastereómeros, dichas mezclas pueden separarse por procedimientos convencionales conocidos por aquellos expertos en la materia, por ejemplo, procedimientos cromatográficos o cristalización fraccionada con reactivos quirales. Si existen centros quirales los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales ya sea por síntesis enantioespecífica o por resolución.

Los solvatos, preferentemente hidratos, de los compuestos de fórmula general (I), de estereoisómeros correspondientes, o de sales correspondientes de los mismos también pueden obtenerse por procedimientos convencionales conocidos por aquellos expertos en la materia.

La purificación y aislamiento de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I), de un estereoisómero correspondiente, o una sal, o un solvato de cualquier intermedio del mismo, pueden llevarse a cabo, si se requiere, por procedimientos convencionales conocidos por aquellos expertos en la materia, por ejemplo, procedimientos cromatográficos o recristalización.

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula general (I) y los proporcionados a continuación, los estereoisómeros de los mismos, las sales correspondientes y los solvatos correspondientes tienen una alta afinidad por los receptores sigma, es decir, son ligandos selectivos para el receptor sigma y actúan como moduladores, por ejemplo antagonistas, agonistas inversos o agonistas, sobre estos receptores.

25 Los compuestos de fórmula general (I) proporcionados a continuación, sus estereoisómeros, las sales correspondientes de los mismos y los solvatos correspondientes son toxicológicamente aceptables y por lo tanto son adecuados como sustancias farmacéuticas activas para la preparación de medicamentos.

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

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) dado anteriormente, estando dicho compuesto opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos; o un profármaco de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) dado anteriormente, dicho compuesto estando opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En una realización alternativa de la presente invención, el medicamento comprende al menos un compuesto de fórmula general (I), dicho compuesto estando opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención es un medicamento que comprende al menos una combinación de los compuestos de acuerdo con la presente invención y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización de acuerdo con la presente invención el medicamento es para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste en diarrea, trastornos de lipoproteínas, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, deficiencias del aprendizaje, de la memoria y de la atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a medicamentos y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, ictus isquémico, epilepsia, ictus, estrés, cáncer o afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunes.

En una realización de acuerdo con la presente invención el medicamento es para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste en niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, trastornos de lipoproteínas, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada y/o disbetalipoproteinemia.

En otra realización de acuerdo con la presente invención el medicamento es para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste en dolor, preferentemente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones dolorosas que implican alodinia y/o hiperalgesia.

Dicho medicamento también puede comprender cualquier combinación de uno o más de los compuestos de fórmula general (I) dada anteriormente, estereoisómeros de los mismos, sales fisiológicamente aceptables de los mismos o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) dado anteriormente como sustancias activas adecuadas, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la modulación de receptores sigma, preferentemente para la profilaxis y/o el tratamiento de psicosis.

El medicamento de acuerdo con la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación a humanos y/o animales, preferentemente humanos incluyendo lactantes, niños y adultos y puede producirse mediante procedimientos convencionales conocidos por aquellos expertos en la materia. La composición del medicamento puede variar dependiendo de la vía de administración.

El medicamento de la presente invención puede administrarse por ejemplo parenteralmente en combinación con vehículos líquidos inyectables convencionales, tales como agua o alcoholes adecuados. Los excipientes farmacéuticos convencionales para inyección, tales como agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y tampones pueden incluirse en tales composiciones inyectables. Estos medicamentos pueden inyectarse por ejemplo intramuscular, intraperitoneal o intravenosamente.

Pueden prepararse composiciones orales sólidas (las cuales se prefieren como unas líquidas) por procedimientos convencionales de combinación, llenado o elaboración de comprimidos. Las operaciones de mezclado repetidas pueden utilizarse para distribuir el agente activo a través de aquellas composiciones que utilizan grandes cantidades de rellenos. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse por ejemplo por granulación húmeda o seca y pueden recubrirse opcionalmente de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

Las formulaciones mencionadas se prepararán usando procedimientos convencionales tales como aquellos descritos o a los que se hace referencia en la Farmacopea española y la de los EE.UU. y textos de referencia similares.

Los medicamentos de acuerdo con la presente invención también pueden formularse en composiciones administrables oralmente que contienen uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente compatibles, en forma sólida o líquida. Estas composiciones pueden contener ingredientes convencionales tales como agentes de unión, rellenos, lubricantes y agentes humectantes aceptables. Las composiciones pueden adquirir cualquier forma conveniente tales como comprimidos, gránulos, cápsulas, grageas, soluciones acuosas u oleaginosas, suspensiones, emulsiones o formas de polvo seco adecuadas para la reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para liberación inmediata o retardada.

Las formas orales líquidas para administración también pueden contener ciertos aditivos tales como edulcorantes, agentes saborizantes, conservantes y emulsionantes. También pueden formularse composiciones líquidas no acuosas para administración oral, que contienen aceites comestibles. Tales composiciones líquidas pueden estar convenientemente encapsuladas por ejemplo, en cápsulas de gelatina en una cantidad de dosificación unitaria.

5 Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse tópicamente o a través un supositorio.

La dosificación diaria para humanos y animales puede variar dependiendo de factores que tienen su base en las especies respectivas u otros factores, tales como edad, sexo, peso o grado de enfermedad, etc. La dosificación diaria para humanos puede estar preferentemente en el intervalo de 1 a 2000, preferentemente de 1 a 1500, más preferentemente de 1 a 1000 miligramos de sustancia activa a administrarse durante una o varias ingestiones al día.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto para usar en un procedimiento para la profilaxis y/o el tratamiento de diarrea, trastornos de lipoproteínas, migraña, obesidad, niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, trastornos de lipoproteínas, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada y disbetalipoproteinemia, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, deficiencias del aprendizaje, de la memoria y de la atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, ictus isquémico, epilepsia, ictus, estrés, cáncer o afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunes, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto al menos un compuesto de fórmula general (I) como se describe anteriormente y al menos

15 opcionalmente una sustancia activa adicional y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar al sujeto.

20

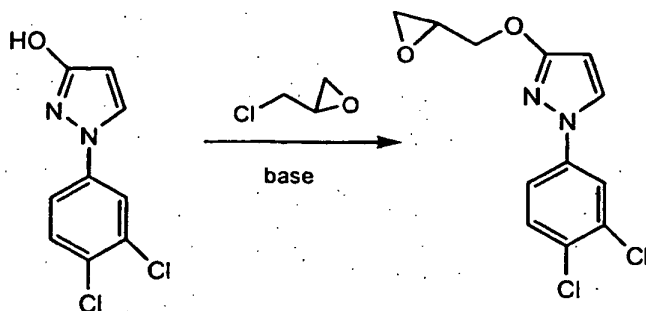
Una realización preferida de la presente invención se refiere a un compuesto para usar en un procedimiento para la profilaxis y/o el tratamiento de niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, trastornos de lipoproteínas, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada y/o disbetalipoproteinemia.

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

Ejemplos:

Ejemplo 1: Síntesis de oxalato de 1-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)-3-morfolinpropan-2-ol

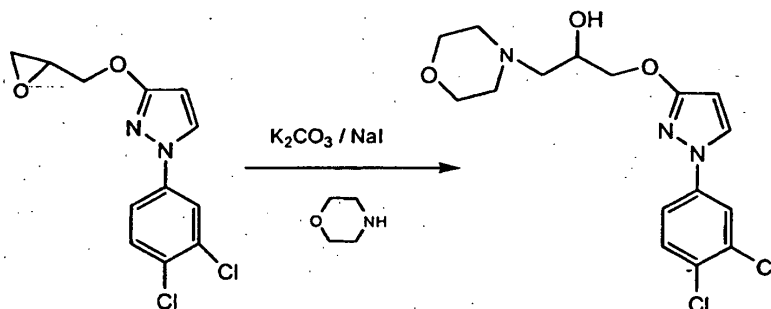
1) Esquema 1A-etapa 1. Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-3-(oxiran-2-ilmetoxi)-1H-pirazol



Una mezcla de 1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-ol (0,2 g, 0,87 mmol; compuesto preparado de la misma manera que el Ejemplo 1, esquema 1-etapa 1B), 2-(clorometil)oxirano (0,1 g, 1,05 mmol), carbonato potásico (0,36 g, 2,62 mmol) y yoduro sódico (0,13 g, 0,87 mmol) en dimetilformamida (6 ml) se calentó, con agitación, a 100 °C durante 4 h. El solvente se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar 0,24 g de 1-(3,4-diclorofenil)-3-(oxiran-2-ilmetoxi)-1H-pirazol como un aceite oscuro, usado sin purificación adicional en la siguiente etapa de síntesis.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,4 (dd, J = 2,5 y 8,8 Hz), 5,95 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 3,1 y 11,7 Hz, 1H), 4,2 (dd, J = 6,0 y 11,7 Hz, 1H), 3,4 (m, 1H), 2,9 (dd, J = 5,0 y 9,1 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 2,7 y 5,0 Hz, 1H).

2) Esquema 1A-etapa 2. Síntesis de 1-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)-3-morfolinpropan-2-ol

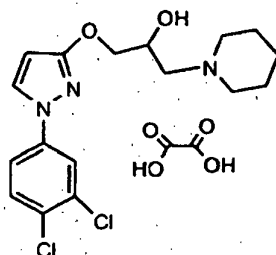


Una mezcla de 1-(3,4-diclorofenil)-3-(oxiran-2-ilmetoxi)-1H-pirazol (0,23 g, 0,82 mmol), morfolina (72 mg, 0,82 mmol), carbonato potásico (0,34 g, 2,47 mmol) y yoduro sódico (123 mg, 0,82 mmol) en dimetilformamida (6 ml) se sometió a reflujo durante 8 h y el disolvente se evaporó al vacío. Al residuo bruto se añadió agua y diclorometano, la solución acuosa se extrajo varias veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad al vacío. El aceite oscuro bruto obtenido, 296 mg, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 1:1 a 1:0 y acetato de etilo/CH₃OH 9:1) proporcionando 114 mg de 1-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)-3-morfolinpropan-2-ol.

La sal con ácido oxálico se preparó análogamente al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, obteniendo un sólido blanco con un p.f. = 158-161 °C.

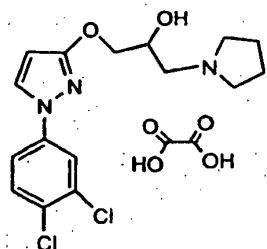
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 8,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,7 (m, 2H), 6,1 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,6 (m amplio, 4H), 2,7 (m, 6H).

Se prepararon los siguientes ejemplos 2-4 con las mismas etapas de síntesis usadas en el Ejemplo 1.

Ejemplo 2: oxalato de 1-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)-3-(piperidin-1-il)propan-2-ol

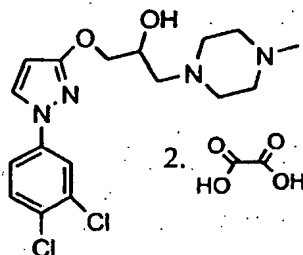
Sólido blanco. P.f. = 116-119 °C.

RMN ¹H (CD₃OD) δ ppm: 8,1 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,2 y 8,9 Hz, 1H), 7,6 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,0 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 3,4-3,2 (m, 6H), 1,9 (m, 4H), 1,7 (m, 2H).

Ejemplo 3: oxalato de 1-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ol

Sólido blanco. P.f. = 123,5-129 °C.

RMN ¹H (CD₃OD) δ ppm: 8,1 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,3 y 8,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,0 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,4-4,2 (m, 3H), 3,4-3,2 (m, 6H), 2,15 (m, 4H).

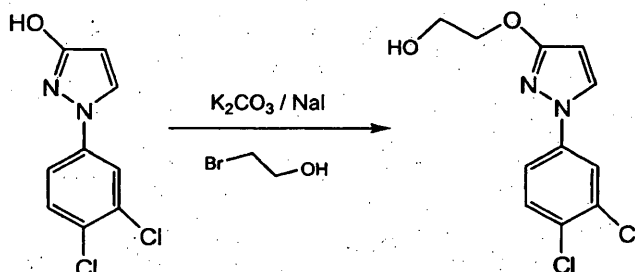
Ejemplo 4: dioxalato de 1-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-ol

Sólido blanco. P.f. = 189-192 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆ + TFA) δ ppm: 8.25 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,9 (s amplio, 1H), 7,6 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,5-3,3 (m + H₂O, 10H), 2,8 (s, 3H).

Esquema 5: Síntesis de 2-morfolinoetansulfonato de 2-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)etilo

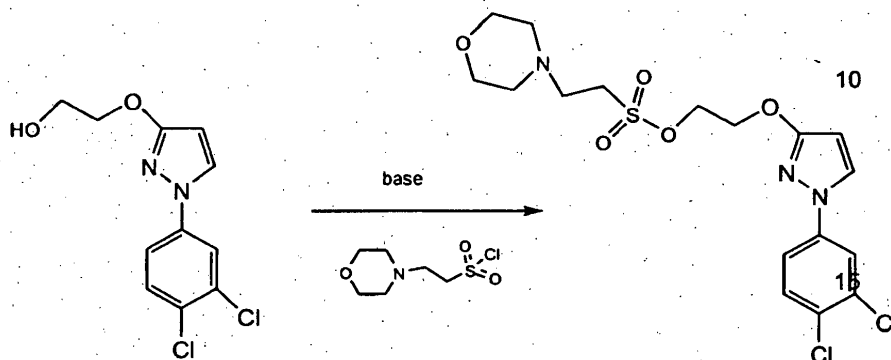
1) Esquema 1B-Etapa 1. Síntesis de 2-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)etanol



Una mezcla de 1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-ol (238 mg, 1,04 mmol; compuesto preparado de la misma manera que el Ejemplo 1, esquema 1-etapa 1B), 2-bromoetanol (273 mg, 2,08 mmol), carbonato potásico (0,43 g, 3,12 mmol) y yoduro sódico (0,16 g, 1,04 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se calentó, en una atmósfera de nitrógeno seco, con agitación, a 60 °C durante toda la noche. El disolvente se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se dividió entre agua y éter etílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se agitó con éter de petróleo a 45 °C y se decantó durante 3 veces para proporcionar, después de secar, 258 mg de 2-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)etanol el cual se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa de síntesis.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,7 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,4 (dd, J = 2,3 y 7,8 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,0 (m, 2H).

2) Esquema 1B-etapa 2. Síntesis de 2-morfolinoetansulfonato de 2-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)etilo

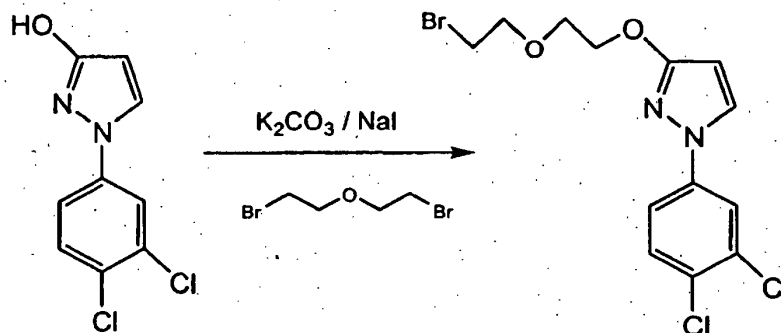


A una solución de 2-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)etanol (154 mg, 0,53 mmol) y trietilamina (0,22 ml, 1,58 mmol) en diclorometano (9 ml) se añadió una solución de cloruro de 2-morfolinoetanosulfonilo (preparada a partir de 0,69 mmol de ácido 2-morfolinoetansulfónico y 1,14 ml de cloruro de oxalilo en diclorometano a 0 °C) y la mezcla final se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua, y después de secar sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad produciendo 222 mg del compuesto bruto. Después de la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 8:2), se obtuvieron 94 mg de 2-morfolinoetansulfonato de 2-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-

iloxi)etilo como un sólido, con un p.f. = 120-122 °C después de la cristalización en acetona-éter de petróleo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 8,45 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,7 (m, 2H), 6,1 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 3,5 Hz, 2H), 3,6-3,5 (m, 6H), 2,65 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 4,4 Hz, 4H).

Ejemplo 6: Síntesis de 1-(2-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)etoxi)etil)piperidina

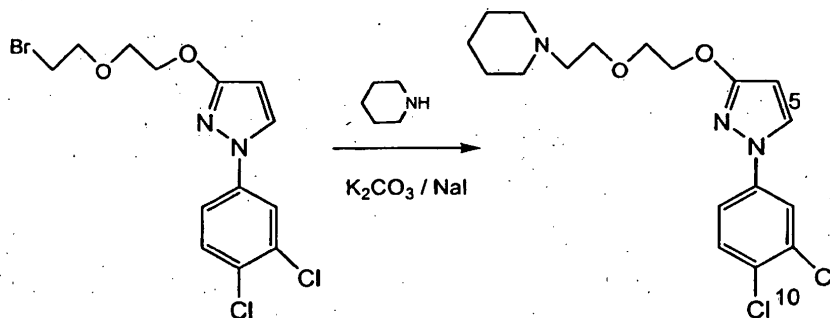
- 5 1) Esquema 1C-Etapa 1. Síntesis de 3-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)-1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol



Una mezcla de 1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-ol (229 mg, 1 mmol; compuesto preparado de la misma manera que el Ejemplo 1, esquema 1-etapa 1B), 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (515 mg, 2 mmol), carbonato potásico (0,42 g, 3 mmol) y yoduro sódico (0,15 g, 1 mmol) en dimetilformamida (12 ml) se agitó, en atmósfera de nitrógeno seco, a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido inorgánico se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad al vacío. El residuo que quedaba se dividió entre agua y éter etílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se agitó con éter de petróleo a 45 °C y se decantó durante 3 veces para proporcionar, después de secar, 466 mg de 3-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)-1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol el cual se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa de síntesis.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 5,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,4 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,0-3,8 (m, 4H), 3,5 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

- 2) Esquema 1C-etapa 2. Síntesis de 1-(2-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)etoxi)etil)piperidina

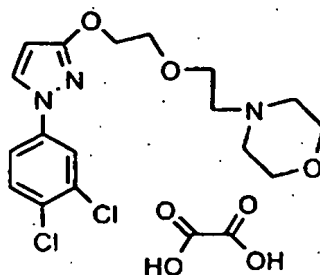


Una mezcla de 3-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)-1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol (0,17 mg, 0,45 mmol), piperidina (62 mg, 0,72 mmol), carbonato potásico (0,25 g, 1,8 mmol) y yoduro sódico (67 mg, 0,45 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se agitó a 100 °C durante toda la noche en una atmósfera de nitrógeno seco. El disolvente se evaporó al vacío y se añadieron agua y éter etílico. La fase acuosa se extrajo varias veces con un disolvente orgánico y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad al vacío. El aceite oscuro bruto que se obtuvo, 138 mg, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 2:8 a 10:0 y acetato de etilo/CH₃OH 9:1) produciendo 118 mg de 1-(2-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)etoxi)etil)piperidina como un aceite.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 8,4 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,7 (m, 2H), 6,1 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,3 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,7 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,4 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,4 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,3 (m, 4H), 1,45 (m, 4H), 1,3 (m, 2H).

30 La sal con ácido oxálico se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, obteniendo un sólido blanco con un p.f. = 126-128 °C.

El siguiente ejemplo 7 se preparó con las mismas etapas de síntesis utilizadas en el Ejemplo 6.

Ejemplo 7: oxalato de 4-(2-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)etoxi)etil)morfolina

Sólido blanco. P.f. = 154-156°C

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 8,45 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,7 (m, 2H), 6,1 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,3 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,8-3,6 (m parcialmente en agua de disolvente, 8H), 2,95 (m, 2H), 2,85 (m, 4H).

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se ensayaron algunos compuestos representativos de la presente invención para determinar su actividad como inhibidores sigma (sigma-1 y sigma-2). Se siguieron los siguientes protocolos:

Sigma-1

- Se realizaron ensayos de preparación de membrana de cerebro y de unión para el receptor σ -1 como se ha descrito (DeHaven-Hudkins et al., 1992) con algunas modificaciones. Brevemente, se homogeneizaron cerebros de cobayas en 10 volúmenes (p/v) de Tris-HCl 50 mM, sacarosa 0,32 M, pH 7,4 con un equipo Kinematica Polytron PT 300 a 15000 rpm durante 30 s. El homogeneizado se centrifuga a 1000 g durante 10 min a 4 °C y los sobrenadantes se recolectan y se centrifugan nuevamente a 48000 g durante 15 min a 4 °C. El sedimento se resuspendió en 10 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. Después de esto, el sedimento se resuspendió en tampón Tris-HCl fresco (50 mM, pH 7,4) y se almacenó en hielo hasta que se usó.

- Cada tubo de ensayo contenía 10 μl de [^3H](+)-pentazocina (concentración final de 0,5 mM), 900 μl de la suspensión de tejido hasta un volumen de ensayo final de 1 ml y una concentración de tejido final de aproximadamente 30 mg de tejido en peso neto/ml. Se definió la unión no específica por la adición de una concentración final de haloperidol 1 μM . 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 Schleicher & Schuell GF 3362 [previamente empapados en una solución de polietilenimina al 0,5 % durante al menos 1 h]. Los filtros se lavaron después cuatro veces con 4 ml de tampón Tris-HCl frío (50 mM, pH 7,4). Después de la adición de la combinación de centelleo, se dejó que las muestras se equilibraran durante toda la noche. La cantidad de radioactividad unida se determinó por espectrometría de centelleo líquido utilizando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Las concentraciones de proteína se determinaron por el procedimiento de Lowry et al. (1951).

Sigma-2

- Los estudios de unión al receptor σ 2 se realizaron como se ha descrito (Radesca et al., 1991) con algunas modificaciones. Brevemente, se homogeneizaron cerebros de ratones knockout para el receptor sigma tipo 1 (σ 1) en un volumen de 10 ml/g de peso neto de tejido de Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo, pH 7,4 que contiene sacarosa 320 mM (tampón tris-sacarosa) con un homogeneizador Potter-Elvehjem (10 impulsos a 500 rpm). Los homogeneizados después se centrifugaron a 1000 g durante 10 min a 4 °C y se guardaron los sobrenadantes. Los sedimentos se resuspendieron al someterlos a un vórtex en 2 ml/g de tampón tris-sacarosa enfriado con hielo y se centrifugaron nuevamente a 1000 g durante 10 min. Los sobrenadantes combinados de 1000 g se centrifugaron a 31000 g durante 15 min a 4 °C. Los sedimentos se resuspendieron al someterlos a un vórtex en 3 ml/g de Tris-HCl 10 mM, pH 7,4 y la suspensión se mantuvo a 25 °C durante 15 min. Después de la centrifugación a 31000 g durante 15 min, los sedimentos se resuspendieron mediante homogeneización ligera Potter Elvehjem hasta un volumen de 1,53 ml/g en Tris-HCl 10 mM, pH 7,4.
- Los tubos de ensayo contenían 10 μl de [^3H]-DTG (concentración final de 3 nM), 400 μl de la suspensión de tejido (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 por la adición de una concentración final de haloperidol 1 μM . Todos los tubos se incubaron a 25 °C durante 120 min antes de la finalización de la reacción por filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [previamente empapados en una solución de polietilenimina al 0,5 % durante al menos 1 h]. Los filtros se lavaron tres veces con volúmenes de 5 ml de tampón Tris-HCl frío (10 mM, pH 8,0). Después de la adición de la combinación de centelleo las muestras se dejaron equilibrar durante toda la noche. Se determinó la cantidad de radioactividad unida por espectrometría de centelleo líquido USANDO un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Las concentraciones de proteína se determinaron por el procedimiento de Lowry et al. (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.
- 5 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-pirrolidiny)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 of sigma receptor type I (Sigma 1) knockout mice, European Journal of Neuroscience, Vol. 18, 2188-2196.
- 10 Lowry, O.H., N.J. Rosebough, A.L., Farr, y R.J. Randall, 1951, Protein measurement with the Folin phenol reagent, J. Biol. Chem., 193, 265.

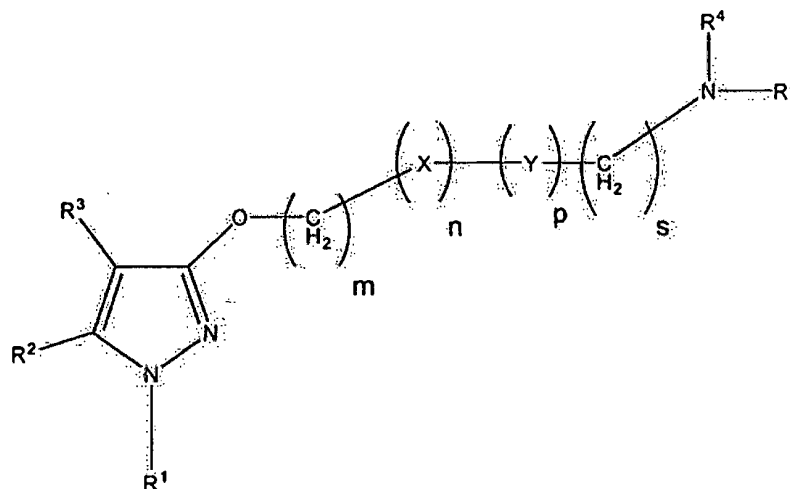
Algunos de los resultados obtenidos se muestran en la tabla (I).

Tabla (I)

Ejemplo	% de Unión a σ_1 10^{-7} M	% de Unión a σ_1 10^{-8} M
1	70,3	22,2
2	72,2	4,2
3	55,9	32,6
6	82,8	23,7
7	61,6	25,8

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I),



(I)

en la que

- 5 **R¹** representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; SH; NH₂; CN;
un grupo alifático C₁₋₆ no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido con
- F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;
- 10 un radical alcoxi no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido con
- F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;
- un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico en el que el grupo cicloalquilo y el sistema de anillos mono- o policíclico independientemente están opcionalmente al menos mono-sustituidos con
- 15 F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;
- un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, en el cual el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido con
- 20 F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;
- un grupo arilo el cual puede estar condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico, en el que el grupo arilo y el sistema de anillos mono- o policíclico independientemente están opcionalmente al menos mono-sustituidos con
- 25 F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;
- un grupo heteroarilo el cual puede estar condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico, en el que el grupo heteroarilo y el sistema de anillos mono- o policíclico independientemente están opcionalmente al menos mono-sustituidos con
- 30 F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;
- un grupo alquilarilo ramificado o no ramificado en el cual el grupo arilo está condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico y/o en el que el grupo alquilarilo está opcionalmente al menos mono-sustituido con

- F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;
- 5 un grupo alquil-heteroarilo ramificado o no ramificado en el cual el grupo heteroarilo está condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico y/o en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente al menos mono-sustituido con
- F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;
- 10 un grupo (C=O)-R⁷; un grupo (C=O)-O-R⁸; un grupo (S=O)₂-R⁹; o grupo (C=O)-NR¹⁰R¹¹; R² y R³, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; SH; NH₂; CN;
- un grupo alifático no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido con
- F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;
- 15 un radical alcoxi no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido con
- F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;
- 20 un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico, en el que el grupo cicloalquilo y el sistema de anillos mono- o policíclico independientemente están opcionalmente al menos mono-sustituidos con
- F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;
- 25 un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo en el cual el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido con
- F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;
- 30 un grupo arilo el cual puede estar condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico, en el que el grupo arilo y el sistema de anillos mono- o policíclico independientemente están opcionalmente al menos mono-sustituido con
- F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;
- 35 un grupo heteroarilo el cual puede estar condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico, en el que el grupo heteroarilo y el sistema de anillos mono- o policíclico independientemente están opcionalmente al menos mono-sustituidos con
- F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;
- 40 un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado en el cual el grupo arilo está condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico y/o en el que el grupo arilo está opcionalmente al menos mono-sustituido con
- F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;
- 45 un grupo alquil-heteroarilo ramificado o no ramificado en el cual el grupo heteroarilo está condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico y/o en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente al menos mono-sustituido con
- F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;
- 50 un grupo (C=O)-R⁷; un grupo (C=O)-O-R⁸; un grupo (S=O)₂-R⁹; o grupo (C=O)-NR¹⁰R¹¹; R⁴ y R⁵, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno;
- un grupo alifático no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido con
- F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo

C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;

un radical alcoxi no ramificado o ramificado, opcionalmente al menos mono-sustituido con

F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;

5 un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico, en el que el grupo cicloalquilo y el sistema de anillos mono- o policíclico independientemente están opcionalmente al menos mono-sustituidos con

10 F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;

un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo en el cual el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente al menos mono-sustituido con

F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;

15 un grupo arilo el cual puede estar condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico, en el que el grupo arilo y el sistema de anillos mono- o policíclico independientemente están opcionalmente al menos mono-sustituidos con

F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;

20 un grupo heteroarilo el cual puede estar condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico, en el que el grupo heteroarilo y el sistema de anillos mono- o policíclico independientemente están opcionalmente al menos mono-sustituidos con

F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;

25 un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado en el cual el grupo arilo está condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico y/o en el que el grupo arilo está opcionalmente al menos mono-sustituido con

F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;

30 un grupo alquil-heteroarilo ramificado o no ramificado en el cual el grupo heteroarilo está condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico y/o en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente al menos mono-sustituido con

F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;

35 un grupo (C=O)-R⁷; un grupo (C=O)-O-R⁸; un grupo (S=O)₂-R⁹; o grupo (C=O)-NR¹⁰R¹¹; o forman junto con el átomo de nitrógeno de unión un grupo heterocíclico el cual opcionalmente está condensado con un sistema de anillos mono- o policíclico, en el que el grupo heteroarilo y el sistema de anillos mono- o policíclico independientemente están opcionalmente al menos mono-sustituidos con

F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;

40 **X** representa un átomo de oxígeno; un grupo CH-R¹² siendo R¹² un grupo -CH₃, SH, OH, NH₂, CF₃; Cl, F, Br, I o CN;

Y representa un grupo (S=O)₂;

m se selecciona de 1, 2, 3 o 4;

n se selecciona de 0 o 1;

45 **p** se selecciona de 0 o 1;

s se selecciona de 1, 2, 3 o 4;

y **n más p** es 1;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹, idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno;

50 un grupo alifático C₁₋₆ no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido con

F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo

C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;

un radical alcoxi C₁₋₆ ramificado o no ramificado opcionalmente al menos mono-sustituido, opcionalmente al menos mono-sustituido por

5 F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;

un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, opcionalmente al menos mono-sustituido con

F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;

10 un grupo alquil-cicloalquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo opcionalmente al menos mono-sustituido con

F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;

un grupo arilo, opcionalmente al menos mono-sustituido con

15 F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;

un grupo heteroarilo, opcionalmente al menos mono-sustituido con

F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;

20 un grupo alquil-arilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, opcionalmente al menos mono-sustituido con

F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;

un grupo alquil-heteroarilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, opcionalmente al menos mono-sustituido con

25 F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;

con la condición de que -(CH₂)_m-(X)_n-(Y)_p-(CH₂)_s- no puede representar un grupo -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)- lineal o un grupo -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)- lineal;

con la condición de que si n es 1 y p es 0 y X representa un grupo CH-R¹² siendo R¹² OH, R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno de unión un grupo heterociclilo opcionalmente al menos mono-sustituido el cual está condensado opcionalmente con un sistema de anillos mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido;

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

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados porque** R¹ representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; SH; NH₂; CN; un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un radical alcoxi no ramificado o ramificado el cual está opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, o CF₃; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo el cual está opcionalmente mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo en el cual el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo arilo el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo heteroarilo el cual opcionalmente está al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado el cual opcionalmente está al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-heteroarilo ramificado o no ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes

independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃;

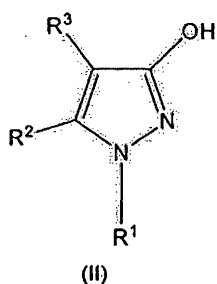
3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizados porque** R² representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; SH; NH₂; CN; un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado el cual opcionalmente está al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un radical alcoxi no ramificado o ramificado el cual está opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o sin ramificar, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo en el cual el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo arilo el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo heteroarilo el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-heteroarilo ramificado o no ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados porque** R³ representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; SH; NH₂; CN; un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un radical alcoxi no ramificado o ramificado el cual está opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o sin ramificar, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo en el cual el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo arilo el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CF₃; OH; SH; NH₂; CN; un grupo heteroarilo el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-heteroarilo ramificado o no ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃;

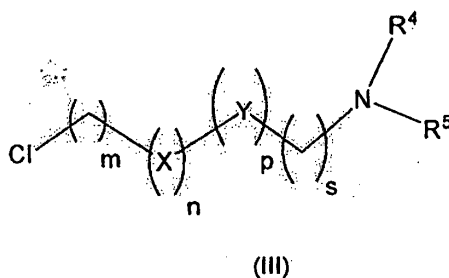
5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados porque** R⁴ y R⁵, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido, no ramificado o ramificado con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un radical alcoxi no ramificado o ramificado el cual está opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo cicloalquilo saturado o insaturado, que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo en el cual el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo arilo el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-heteroarilo ramificado o no ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; o forman junto con el átomo de nitrógeno de unión un grupo cicloalquilo opcionalmente al menos mono-sustituido que contiene al menos un heteroátomo como un miembro del anillo.

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados porque** R¹ representa un átomo de hidrógeno; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; SH; NH₂; CN; un grupo etilo, propilo, n-propilo, i-propilo, terc-butilo, n-butilo, i-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo o naftilo, opcionalmente al menos mono-sustituido, con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃;

- R²** representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado seleccionado del grupo que consiste en bencilo o fenetilo el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-heteroarilo ramificado o no ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃;
- R³** representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ no ramificado o ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado seleccionado del grupo que consiste en bencilo o fenetilo el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃; un grupo alquil-heteroarilo ramificado o no ramificado el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃;
- R⁴ y R⁵** forman junto con el átomo de nitrógeno de unión un grupo piperidina, morfolina, pirrolidina o piperazina opcionalmente al menos mono-sustituido, el cual está opcionalmente al menos mono-sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂ o CF₃;
- X** representa un átomo de oxígeno o un grupo CH-R¹² siendo R¹² OH;
- Y** representa un grupo (S=O₂);
- m** se selecciona de 1 o 2;
- n** se selecciona de 0 o 1;
- p** se selecciona de 0 o 1;
- s** se selecciona de 1 o 2;
- y **n más p** es 1;
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla o una sal correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos.
7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados porque** m se selecciona de 1, 2, 3 o 4; preferentemente de 1 o 2, o
- caracterizados porque** n se selecciona de 0 o 1, preferentemente de 1, o
- caracterizados porque** p se selecciona de 0 o 1; preferentemente de 0, o
- caracterizados porque** -(CH₂)_m-(X)_n-(Y)_p-(CH₂)_s puede no representar un grupo -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)- lineal o un grupo -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-(CH₂) lineal, o **caracterizados porque** s se selecciona de 1, 2, 3 o 4; preferentemente de 1 o 2.
8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
- caracterizados porque R⁴ y R⁵**, junto con el átomo de nitrógeno de unión un anillo de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en pirrolidina, morfolina, piperidina o piperazina, preferentemente morfolina, pirrolidina o piperidina, opcionalmente al menos mono-sustituido con
- F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆;
- o
- caracterizados porque n** se selecciona de 1 y **X** representa un átomo de oxígeno; un grupo CH-R¹² siendo R¹² un grupo -CH₃, SH, OH, NH₂, CF₃; Cl, F, Br, I o CN;
- o
- caracterizados porque n** se selecciona de 1 y **X** representa un átomo de oxígeno o un grupo -CH-OH.
9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 seleccionados del grupo que consiste en:
- 1-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)-3-morfolinpropan-2-ol,
- 1-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)-3-(piperidin-1-il)propan-2-ol, 1-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ol;
- 1-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-ol,
- 1-(2-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)-etoxi)etil)piperidina,
- 4-(2-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi)etoxi)etil)morfolina
- o cualquier sal o solvato aceptable de los mismos.
10. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (II)

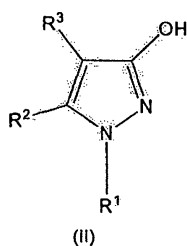


en la cual R¹, R² y R³ tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (III)

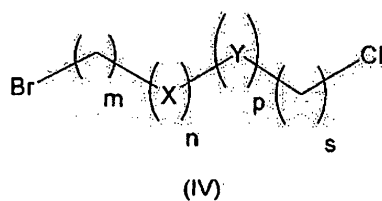


en la cual R⁴, R⁵, X, Y, m, n, p y s se definen de acuerdo con la reivindicación 1.

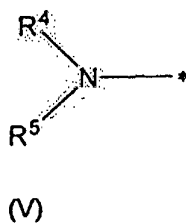
- 5 11. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (II)



en la cual R¹, R² y R³ tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (IV)



- 10 en la cual X, Y, m, n, p y s tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1; opcionalmente seguido de hacer reaccionar con una amina con la fórmula general (V),



en la que R⁴ y R⁵ tienen el mismo significado de acuerdo con la reivindicación 1.

- 15 12. Un medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I), de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 9, estando dicho compuesto opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

13. Uso de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento.

14. Uso de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por el receptor sigma.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado porque** la enfermedad comprende diarrea, trastornos de lipoproteínas, migraña, obesidad, niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, trastornos de lipoproteínas, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada y disbetalipoproteinemia, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, deficiencias en el aprendizaje, la memoria y la atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, ictus isquémico, epilepsia, ictus, estrés, cáncer o condiciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunes, **o caracterizado porque** la enfermedad comprende dolor, preferentemente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones dolorosas que implican alodinia y/o hiperalgesia.