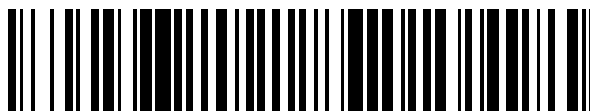


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 099**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/40** (2006.01)

**A61K 31/4155** (2006.01)

**A61P 25/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2007 PCT/EP2007/001876**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2007 WO07098967**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2007 E 07711786 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 1994008**

54 Título: **Compuestos de imidazol que tienen actividad farmacéutica hacia el receptor sigma**

30 Prioridad:

**03.03.2006 EP 06004300**

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

**17.02.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CUBERES-ALTISENT, ROSA y  
HOLENZ, JOERG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 602 099 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

Compuestos de imidazol que tienen actividad farmacéutica hacia el receptor sigma

**Campo de la invención**

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

**Antecedentes de la invención**

10 La búsqueda por agentes terapéuticos nuevos ha ayudado en gran medida en años recientes para una mejor comprensión de la estructura de proteínas y otras biomoléculas relacionadas con enfermedades objetivo. Una clase importante de estas proteínas es el receptor sigma ( $\sigma$ ), un receptor de superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que puede relacionarse con efectos disfóricos, alucinógenos y estimulantes cardíacos de opioides. A partir de estudios de la biología en función de los receptores sigma se han presentado pruebas de que los ligandos de receptor sigma pueden ser útiles en el tratamiento de psicosis y trastornos del movimiento tales como distonia y discinesia tardía y alteraciones motoras relacionadas con corea de Huntington o síndrome de Tourette y enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. *et al.*, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha informado que el ligando de receptor sigma rimcazol conocido, muestra clínicamente efectos en el tratamiento de psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. *J. Neuropsychiatry* 1989, 1, 7). Los sitios de unión 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 por lo menos dos subtipos, que pueden diferenciarse por isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacológicamente activos. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 ( $\sigma$ -1) y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma 2 ( $\sigma$ -2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos. Los ligandos sigma endógenos 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 modulación de la función de receptor glutamato, respuesta de neurotransmisores, neuroprotección, comportamiento y cognición (Quirion, R. *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86). La mayor parte de los estudios han implicado que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos del plasmalema de la cascada de transducción de señales. Los fármacos reportados como ligandos sigma selectivos se han evaluado como antipsicóticos (Hanner, M. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, sistema inmunitario y endocrino han sugerido una probabilidad de que puedan servir como enlace entre los tres sistemas.

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

35 La solicitud de patente internacional WO 91/09594 describe de manera genérica una clase amplia de ligandos de receptor sigma, algunos de los cuales son compuestos de 4-fenilpiperidina, -tetrahidropiridina o -piperazina que tienen un sustituyente, opcionalmente sustituido, arilo o heteroarilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi o alcóxialquilo 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 desvela de manera genérica una clase de derivados de 1,2,3,4-tetrahidroespiro[naftaleno-1,4'-piperidina] y 1,4-dihidroespiro[naftaleno-1,4'-piperidina] sustituidos en el átomo de N de piperidina con un grupo hidrocarburo que se afirma tiene actividad selectiva antagonista del receptor sigma. El término hidrocarburo, como se define en esta patente, abarca todos los posibles grupos de cadena lineal, cíclica, heterocíclica, etc. No obstante, sólo los compuestos que tienen bencilo, fenilo, cicloalquilmetilo, furilo o tienilmetilo o alquilo inferior o alqueno, como el sustituyente hidrocarburo en el átomo de nitrógeno de piperidina se describen de manera específica. Se establecen los compuestos para desplazar la di-tolilguanidina (DTG) tritlada de los sitios sigma con potencias mejores a 200 nM. Se menciona a 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroespiro[naftaleno-1,4'-piperidina] como un compuesto particularmente preferido.

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

50 La solicitud de patente europea EP 0 431 943 A se relaciona con una clase adicional extremadamente amplia de compuestos espiropiperidina sustituidos en el átomo de N de piperidina y que se reivindica que son útiles como antiarrítmicos y para función dañada de la bomba cardíaca. Dicha aplicación ejemplifica varios compuestos, la mayoría de los cuales contienen un sustituyente oxo y/o sulfonilamino en el sistema de anillo cíclico espiro. Del resto de los compuestos, la parte principal tiene otro sustituyente polar unido al núcleo espiro y/o tienen algunos sustituyentes polares en el sustituyente sobre el átomo de N de piperidina. No se da sugerencia o 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 de 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 que desvelan derivados de pirazol caracterizados, entre otras cosas, por sustituirse con grupos amino alcoxi en diferentes posiciones del grupo pirazol.

La patente US 4,337,263 desvela 1-aril-4-arilsulfonil-3-aminopropoxi-1H-pirazoles, en los que el grupo amino puede constituirse por un grupo N-ciclo como morfolina, piperidina o un grupo pirrolidina. Se usan como hipolipemiantes o agentes hipocolesterolemiantes.

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

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

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

20 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, que se usa para tratamiento terapéutico y/o para evitar una condición relacionada con hormonas sexuales en un paciente. La patente de Estados Unidos US 6,492,529 describe derivados de pirazol que se usan para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Estos compuestos presentan en la posición 5 un grupo urea, unido en algunos casos a un grupo 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 otras, un grupo alcoxi unido directamente a una amida cíclica.

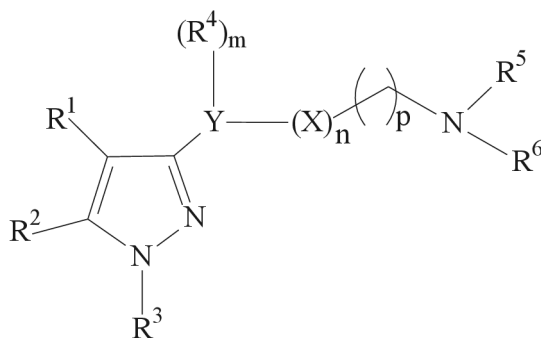
Sin embargo, ninguno de estos documentos sugiere el efecto de estos compuestos sobre el receptor sigma.

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

### Sumario de la invención

30 Hemos encontrado 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 está caracterizado por la sustitución en la posición 3 por un grupo nitrógeno o azufre unido directamente a un nitrógeno.

En un aspecto la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

- 35 R<sup>1</sup> representa H;  
 R<sup>2</sup> representa H o metilo;  
 R<sup>3</sup> representa un ciclohexilo sin sustituir; un fenilo mono o disustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH; o un grupo naftilo sin sustituir;  
 R<sup>4</sup> representa H;  
 40 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, idénticos o diferentes, representa H, metilo, etilo, ciclohexilo o bencilo;

- o forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo piperidina, morfolina, pirrolidina, azepano o piperazina que está sustituido o sin sustituir con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, Sh, OH, SO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, ciclohexilo; más preferentemente con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en C(O)-CH<sub>3</sub>, metilo o ciclohexilo;
- 5 X representa un grupo C=O-;
- Y representa un átomo de nitrógeno
- m se selecciona de 0 o 1;
- n se selecciona de 0 o 1;
- 10 p se selecciona de 1, 2, 3, 4; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros en cualquier proporción de mezclado o una sal correspondiente del mismo o un solvato correspondiente del mismo.

- 15 El término "condensado" de acuerdo con la presente invención significa que un anillo o sistema de anillo se une a otro anillo o sistema de anillo, por lo que los términos "en forma de anillo" o "anillado" también se usan por los expertos en la materia para designar esta clase de unión.

- La expresión "sistema de anillo" de acuerdo con la presente invención se refiere a los sistemas de anillo que comprenden sistemas de anillo saturado, insaturado o aromático carbocíclico los cuales opcionalmente contienen por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo y que opcionalmente están por lo menos monosustituídos.
- 20 Dichos sistemas de anillos pueden condensarse a otros sistemas de anillo carbocíclico, tal como grupos arilo, grupos naftilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo, etc.

- Los radicales cicloalquilo, como se hace referencia en la presente invención, se entiende que significan hidrocarburos cíclicos, saturados e insaturados (pero no aromáticos) que opcionalmente pueden estar no sustituidos, monosustituídos o polisustituídos. En estos radicales, por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-4</sub> representa cicloalquilo C<sub>3</sub> o C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> representa cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> o C<sub>5</sub>, etc. Con respecto a cicloalquilo, el término también incluye cicloalquilos saturados en los cuales opcionalmente por lo menos un átomo de carbono puede estar sustituido por un heteroátomo, preferentemente S, N, P u O. Sin embargo, monoinsaturado o poliinsaturado, preferentemente monoinsaturado, los cicloalquilos sin un heteroátomo en el anillo también en particular se encuentran bajo el término cicloalquilo en la medida en que el cicloalquilo no es un sistema aromático.
- 25

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

- 35 Los radicales cicloalquilo, como se define en la presente invención opcionalmente pueden estar monosustituídos o polisustituídos por F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH, OH, SO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>.

- Los radicales/grupos alifáticos, como se hacen referencia en la presente invención, opcionalmente están monosustituídos 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, alquenilo y alquinilo. Los radicales alifáticos preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen pero no se limitan a metilo, etilo, vinil(etenilo), etinilo, propilo, n-propilo, isopropilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, n-butilo, isobutilo, secbutilo, *terc*-butilbutenilo, butinilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimeteilito, 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 radicales alifáticos de acuerdo con la presente invención son F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH, OH, SO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> y/o alcoxi C<sub>1-6</sub>.
- 40
- 45

- El término (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> se entiende que significa -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> se entiende que significa -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; (CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub> se entiende que significa -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, etc.

- 50 Un radical arilo, como se hace referencia en la presente invención, se entiende que significa sistemas de anillo con por lo menos un anillo aromático pero sin heteroátomos incluso en únicamente uno de los anillos. Estos radicales arilo opcionalmente pueden estar monosustituídos o polisustituídos con, por ejemplo, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH, OH, SO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>. Los ejemplos preferidos de radicales arilo incluyen pero no se limitan a radicales fenilo, naftilo, florantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo o antraceniilo, el cual opcionalmente puede estar mono o polisustituído.
- 55

Un radical heteroarilo se entiende que significa sistemas de anillo heterocíclicos los cuales tienen por lo menos un anillo aromático y opcionalmente contienen uno o más heteroátomos del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y que opcionalmente pueden estar no sustituidos, monosustituídos o polisustituídos por, por ejemplo, F,

Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH, OH, SO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>. Los ejemplos preferidos de heteroarilos incluyen pero no se limitan 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.

- 5 El término "heterociclilo" se refiere a un radical de anillo saturado, insaturado y/o aromático de 3 a 15 miembros estable que consiste de por lo menos 3 átomos de carbono los cuales pueden estar sustituidos por al menos un heteroátomo, preferentemente nitrógeno, oxígeno y azufre. Los radicales heterocíclicos pueden ser sistemas de anillo monocíclico o policíclico 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, coumarina, morfolina; pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc. Dichos grupos heterocíclicos opcionalmente pueden estar saturados total o completamente o ser aromáticos y opcionalmente, a menos que se establezca de otra manera, estar por lo menos monosustituidos por uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH, OH, SO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>.

Los grupos alquil-cicloalquilo, alquil-arilo y alquil-heteroarilo sustituidos se entienden que están sustituidos en el grupo alquilo y/o el cicloalquilo, arilo o heteroarilo. Por ejemplo, un grupo alquil-arilo opcionalmente sustituido significa sustitución opcional de ya sea, el grupo alquilo, el grupo arilo o ambos, el grupo alquilo y el grupo arilo. Preferentemente, estos grupos opcionalmente están monosustituidos o polisustituidos con F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH, OH, SO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, oxo, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>.

Se entiende que el término "sal" significa cualquier forma de compuesto activo utilizado de acuerdo con la invención en el cual adquiere una forma iónica o está cargado y se acopla con un contraión (un catión o anión) o está en solución. Mediante esto también se debe entender complejos del compuesto activo con otras moléculas y iones, en particular complejos los cuales forman complejos vía interacciones iónicas.

- 25 La expresión "sal fisiológicamente aceptable" significa en el contexto de esta invención cualquier sal que es tolerada 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 utiliza en o se aplica a humanos y/o mamíferos.

Estas sales fisiológicamente aceptables se pueden formar con cationes o bases y en el contexto de esta invención se entiende que significan sales de por lo menos uno de los compuestos utilizados de acuerdo con la invención -habitualmente un ácido (desprotonado)- como un anión con por lo menos un catión preferentemente inorgánico el cual es tolerado fisiológicamente -especialmente si se utiliza en humanos y/o mamíferos. Las sales de los metales alcalinos y metales alcalinotérreos son preferidas particularmente, y también aquellas con NH<sub>4</sub> pero en particular sales (mono) o (di)-sódicas, (mono)- o (di)potásicas, de magnesio o de calcio.

Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos en el contexto de la invención, se entiende que significan sales de por lo menos uno de los compuestos usados de acuerdo con la invención -habitualmente protonados, por ejemplo en el nitrógeno- como el catión con por lo menos un anión los cuales son tolerados fisiológicamente -específicamente si se usan en seres humanos y/o mamíferos. Mediante esto se entiende en particular, en el contexto de esta 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 seres humanos y/o mamíferos. Los ejemplos de sales toleradas fisiológicamente de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

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

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

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos preferentemente están en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se quiere significar, por ejemplo, que tienen una pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales, tales como diluyentes y portadores y que no incluyen material considerado como tóxico a las dosificaciones normales. La pureza para la sustancia de un fármaco es preferentemente superior a 50 %, de manera más preferible superior a 70 %, de manera mucho más preferible superior a 90 %. En una realización preferida es superior a 95 % del compuesto de fórmula (I) o de sus sales, solvatos o profármaco.

A menos que se indique de otra manera, los compuestos de la invención también significan la inclusión de compuestos que se diferencian únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto para la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o un tritio, o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido con  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  o nitrógeno enriquecido con  $^{15}\text{N}$  están dentro del ámbito de esta invención.

La expresión "herramienta farmacológica" se refiere a la propiedad de los compuestos de la invención a través de los cuales son ligandos particularmente selectivos para receptores Sigma, que implica que el compuesto de fórmula (I), descrito en esta invención, puede usarse como un modelo para probar otros compuestos como ligandos Sigma, por ejemplo como ligandos radioactivos que son sustituidos y también pueden usarse para la elaboración de modelos de acciones fisiológicas relacionadas con receptores sigma.

Se prefieren compuestos de fórmula general (I) seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iltio)etil)morfolina,
- 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(2-(pirrolidin-1-ypetiltio)-1H-pirazol,
- 2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iltio)-N,N-dietiletanamina,
- 1-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iltio)etil)piperidina,

opcionalmente -si es apropiado- en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado; también en forma de su base libre o como cualquier sal aceptable, especialmente oxalato o dioxalato, o solvatos de los mismos.

Además, particularmente se prefiere el siguiente compuesto de fórmula general (I):

- 2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonil)-N,N-dietiletanamina,

opcionalmente -si es apropiado- en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado; también en forma de su base libre o como cualquier sal aceptable, especialmente oxalato o dioxalato, o solvatos de los mismos.

Los compuestos reivindicados son compuestos de acuerdo con la invención, en la que  $\text{R}^3$  representa un ciclohexilo sin sustituir; un fenilo mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH; o un grupo naftilo sin sustituir.

Además, los compuestos reivindicados son compuestos de acuerdo con la invención de acuerdo con fórmula I, en la que

- $\text{R}^1$  representa H;
- $\text{R}^2$  representa H, o metilo;
- $\text{R}^3$  representa un ciclohexilo sin sustituir; un fenilo mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH; o un grupo naftilo sin sustituir;
- $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$ , idénticos o diferentes, representan H, metilo, etilo, ciclohexilo o bencilo;

o

forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente, un grupo piperidina, morfolina, pirrolidina, azepano o piperazina que está opcionalmente por lo menos mono-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi, etoxi,  $\text{C}(\text{O})\text{-CH}_3$ , F, Cl, Br, I,  $\text{NH}_2$ , SH, OH,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , ciclohexilo; más preferentemente con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $\text{C}(\text{O})\text{-CH}_3$ , metilo, o ciclohexilo.

Más particularmente se prefieren compuestos de fórmula general (I) dados anteriormente, seleccionados entre el grupo que consiste en:

- N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(dietilamino)acetamida,
- 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinacetamida,
- 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-3-amina,
- N-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(piperidin-1-il)acetamida,
- 1-(3,4-Diclorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinacetamida,
- 1-(3-Clorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(1-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolin)acetamida
- 1-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(2-(2,6-dimetilmorfolin)etil)-1H-pirazol-3-amina
- 2-(ciclohexil(metil)amino)-N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)acetamida
- N-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)-1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-amina,

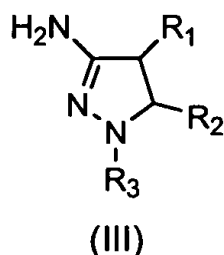
- 2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)acetamida,
- N-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etil)-1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-amina
- N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida,
- 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- 5 • N-(1-(3,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(dietilamino)acetamida
- N1-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N2,N2-dietiletano-1,2-diamina
- N-(1-(3,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida
- 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina
- 10 • N-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetamida
- 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina
- N-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinacetamida
- 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-N-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-3-amina
- N-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolin)acetamida
- 1-(3,4-Diclorofenil)-N-(2-(2,6-dimetilmorfolin)etil)-5-metil-1H-pirazol-3-amina
- 15 • 1-(4-(2-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona
- 2-(azepan-1-il)-N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)acetamida
- N-(2-(azepan-1-il)etil)-1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-amina,
- 2-(bencil(metil)amino)-N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)acetamida,
- N-(1-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-4-(dietilamino)butanamida
- 20 • N1-(1-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-N4,N4-dietilbutano-1,4-diamina
- N-(1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-4-(pirrolidin-1-il)butanamida
- 1-(3,4-Diclorofenil)-N-(4-(pirrolidin-1-il)butil)-1H-pirazol-3-amina
- N-(1-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-1-il)butanamida
- 1-(3,4-Diclorofenil)-N-(4-(piperidin-1-il)butil)-1H-pirazol-3-amina
- 25 • N-(1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-4-morfolinbutanamida
- 1-(3,4-Diclorofenil)-N-(4-morfolinbutil)-1H-pirazol-3-amina
- N-(1-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-4-(2,6-dimetilmorfolin)butanamida
- 1-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(4-(2,6-dimetilmorfolin)butil)-1H-pirazol-3-amina
- 1-(4-(4-(1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-ilamino)butil)piperazin-1-il)etanona
- 30 • N-(1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(dietilamino)acetamida
- N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(dietilamino)acetamida
- N1-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-N2,N2-dietil-etano-1,2-diamina
- N1-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N2,N2-dietiletano-1,2-diamina
- 35 • N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida
- N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida
- 1-(2,4-Dicloro-fenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina
- 1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina
- N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetamida
- N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetamida
- 40 • 1-(2,4-Dicloro-fenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina
- 1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina
- N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-2-morfolin-acetamida
- N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinacetamida
- 45 • 1-(2,4-Diclorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-3-amina
- 1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-N-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-3-amina
- N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolin)acetamida
- 1-(2,4-Dicloro-fenil)-N-(2-(2,6-dimetilmorfolin)etil)-5-metil-1H-pirazol-3-amina
- N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolin)acetamida
- 1-(2,4-Dicloro-fenil)-N-(2-(2,6-dimetilmorfolin)etil)-1H-pirazol-3-amina
- 50 • 1-(4-(2-(1-(2,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona
- 1-(4-(2-(1-(2,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona
- 2-morfolin-N-(1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-il)acetamida,
- N-(2-morfolinetil)-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(5-Metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinacetamida
- 55 • 5-Metil-N-(2-morfolinetil)-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-amina
- N-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-(dietilamino)acetamida,
- N1-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-N2,N2-dietiletano-1,2-diamina,
- N-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(dietilamino)acetamida
- N-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida,
- 60 • N-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida
- 1-ciclohexil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- 1-Ciclohexil-5-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina

- N1-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N2,N2-dietilano-1,2-diamina
- N-(1-Ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetamida,
- 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)acetamida
- 1-(4-(2-(1-Ciclohexil-1H-pirazol-3-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona
- 5 • 2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-N-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida
- 1-(4-(2-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona
- N-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetamida
- 1-ciclohexil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- 1-Ciclohexil-5-metil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina
- 10 • N-(1-Ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinacetamida
- 1-ciclohexil-N-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-3-amina
- N-(1-Ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolin)acetamida
- 1-Ciclohexil-N-(2-(2,6-dimetilmorfolin)etil)-1H-pirazol-3-amina
- N-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinacetamida
- 15 • 1-Ciclohexil-5-metil-N-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-3-amina
- N-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolin)acetamida o
- 1-Ciclohexil-N-(2-(2,6-dimetilmorfolin)etil)-5-metil-1H-pirazol-3-amina;

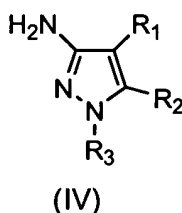
opcionalmente -si es apropiado- en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado; también en forma de su base libre o como cualquier sal aceptable, especialmente oxalato o dióxalato, o solvatos de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I) como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) definidos anteriormente pueden obtenerse mediante procedimientos de síntesis disponibles similares a los descritos en *Pharmaco*, 1986, pág.417 o *Bioorganic Med Chem*, 2002, pág. 817. Por ejemplo, pueden prepararse al oxidar un compuesto de fórmula (III):

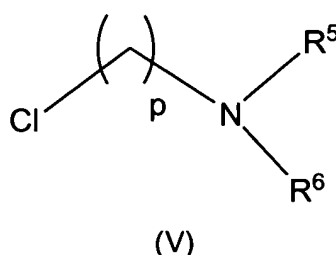


en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), con cualquier reactivo oxidante adecuado conocido por los expertos en la materia para proporcionar un compuesto de fórmula general (IV),



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente en la fórmula (I);

Después de esta etapa de oxidación, los compuestos de fórmula general (IV), como se ha descrito anteriormente, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general (V):

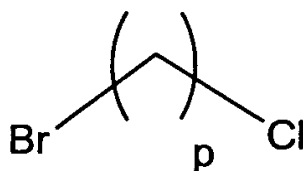




en la que  $R^5$ ,  $R^6$  y  $p$  son como se han definido anteriormente en la fórmula (I).

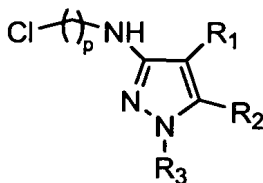
La reacción de los compuestos de las fórmulas (IV) y (V) preferentemente se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 60 a 120 °C en un disolvente aprótico, pero sin limitarse a, tal como dimetilformamida (DMF) en presencia de una base inorgánica, tal como  $K_2CO_3$ .

- 5 De manera alternativa, los compuestos de fórmula general (I) como se han descrito anteriormente pueden obtenerse al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) como se ha descrito anteriormente, en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado como se ha definido anteriormente en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (Va),



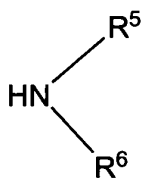
(Va)

- 10 en la que  $p$  se define como se ha descrito anteriormente en la fórmula (I) para dar un compuesto de fórmula general (VI)



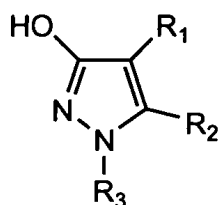
(VI)

en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $p$  tienen el significado como se ha definido anteriormente en la fórmula (I), seguido de hacer reaccionar compuestos de fórmula general (VI) como se ha descrito anteriormente con compuestos de fórmula general (X)



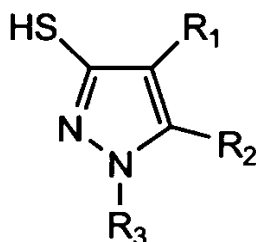
(X)

- 15 en la que  $R^5$  y  $R^6$  tienen el significado como se han definido anteriormente en la fórmula (I).
- La reacción de los compuestos de las fórmulas (IV) y (Va), así como la reacción de los compuestos de fórmulas (VI) y (X) se realiza con procedimientos convencionales como puede observarse en los ejemplos de síntesis de la presente solicitud de patente y son conocidos por los expertos ordinarios en la materia.
- 20 De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) definidos anteriormente, pueden obtenerse por procedimientos de síntesis disponibles similares a los en la patente de US 4,337,263 o FR 2 472 564. Por ejemplo, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado de acuerdo con la fórmula general (I) como se ha descrito anteriormente, con un reactivo adecuado tal como  $P_2S_5$  o reactivo de Lawesson para dar un compuesto de fórmula general (VIII),



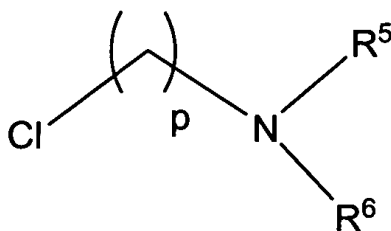
(VIII)

5 en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado de acuerdo con los compuestos de fórmula general (I) como se ha descrito anteriormente.

La reacción de los compuestos de fórmula general (VII) y (VIII) es bien conocido por los expertos en la materia y se realiza con procedimientos convencionales. Preferentemente, el procedimiento para obtener compuestos de fórmula general (VIII) se realiza a temperatura de reflujo del disolvente polar/apolar, tal como tolueno EtOH, piridina y similares. De manera alternativa, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de fusión sin disolvente.

10

Los compuestos de fórmula general (VIII), como se ha descrito anteriormente, después se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general (V),

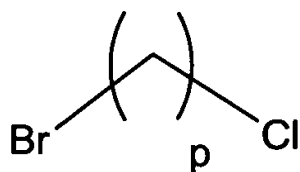


(V)

15 en la que  $R^5$ ,  $R^6$  y  $p$  tienen el significado de acuerdo con los compuestos de fórmula general (I), como se ha descrito anteriormente. De manera similar a la reacción descrita en lo anterior, la reacción de los compuestos de fórmulas (VII) y (VIII) preferentemente se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 60 a 120 °C en un disolvente aprótico, pero no se limita a, dimetilformamida (DMF) en presencia de una base inorgánica tal como  $K_2CO_3$ .

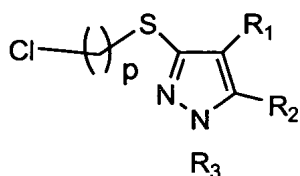
De manera alternativa, los compuestos de fórmula general (I) como se ha descrito anteriormente se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de fórmulas (VIII) como se ha descrito anteriormente, con un compuesto de fórmula (Va)

20



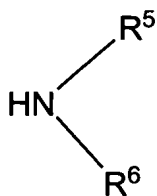
(Va)

en la que p tiene el significado de acuerdo con los compuestos de fórmula general (I) como se ha descrito anteriormente, para proporcionar un compuesto de fórmula general (IX),



(IX)

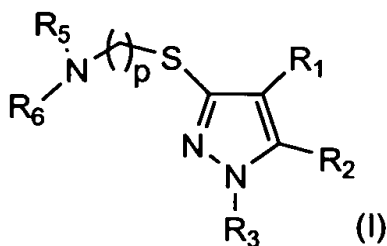
- 5 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y p tienen el significado de acuerdo con los compuestos de fórmula general (I); seguido de hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (IX) como se ha descrito anteriormente, con una amina de la fórmula general (X),



(X)

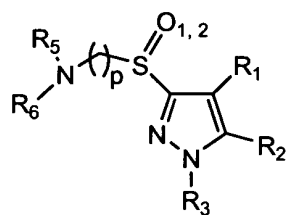
- 10 en la que  $R^5$  y  $R^6$  tienen el significado de acuerdo con los compuestos de fórmula general (I) como se ha descrito anteriormente.

Opcionalmente, los compuestos que contienen azufre, de acuerdo con la fórmula general (I) descrita anteriormente



(I)

- 15 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y p son como se ha definido anteriormente en la fórmula general (I), se oxidan para dar un compuesto de fórmula general (I), se oxidan para dar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.



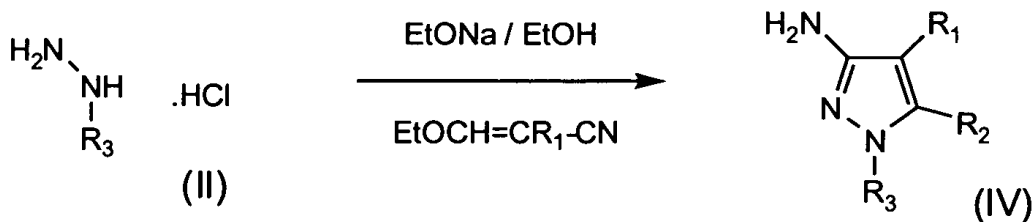
(I)

5 La reacción de los compuestos de fórmula general (VIII), (IX) y (X) es bien conocida para los expertos en la materia y se realiza con procedimientos convencionales, como también puede observarse en la parte experimental de la presente invención. La etapa de oxidación se lleva a cabo con cualquier reactivo oxidante adecuado, tal como, por ejemplo, ácido meta-cloroperbenzoico y similar.

Los compuestos de fórmula general (I) siendo m es 1 y n es 0 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1 o Esquema 2; los compuestos de fórmula general (I) siendo Y es S, SO o SO<sub>2</sub> pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3.

10 Los compuestos de fórmula general (IV), cuando R<sub>2</sub> es hidrógeno, también pueden prepararse directamente a partir de la hidrazina correspondiente de acuerdo con el Esquema IA.

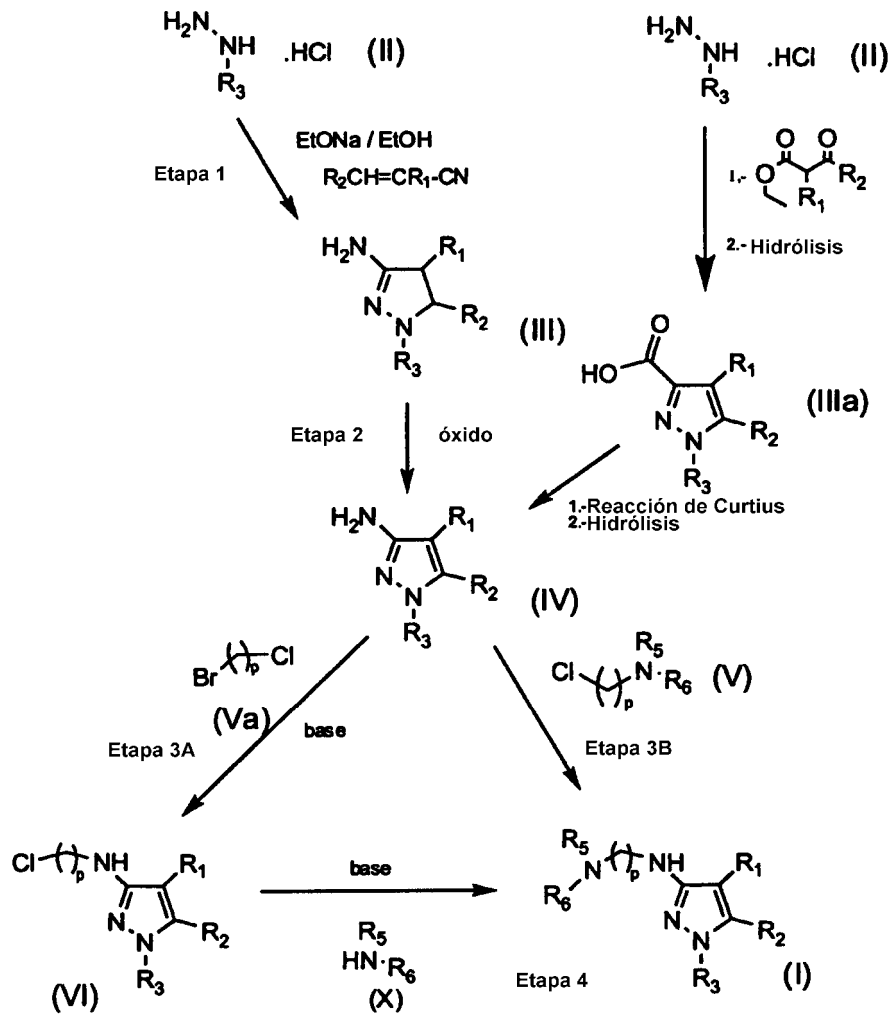
#### Esquema IA



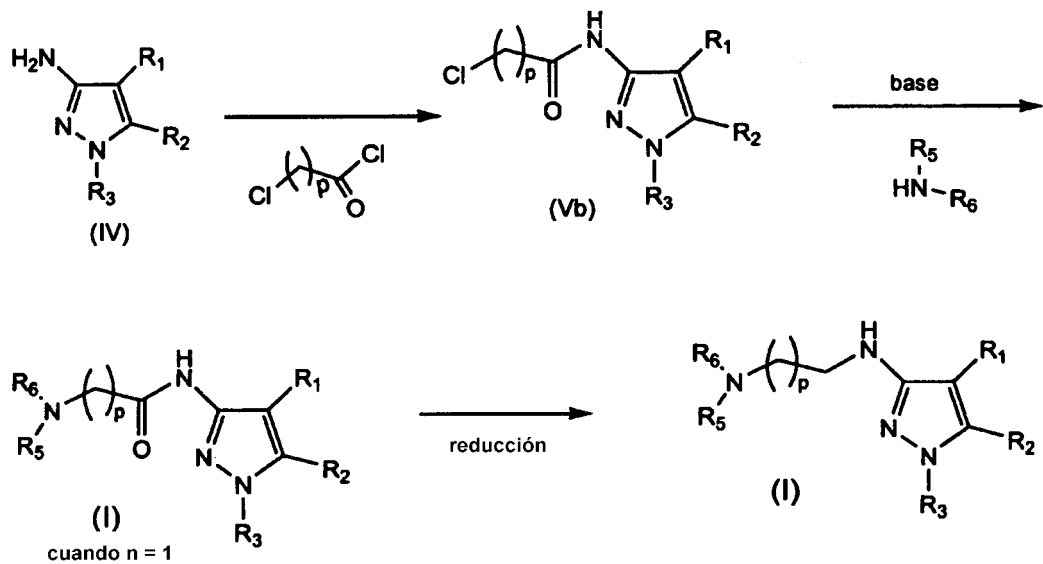
Una revisión general de los procedimientos de obtención de los compuestos de fórmula general (I) se dan a continuación:

15

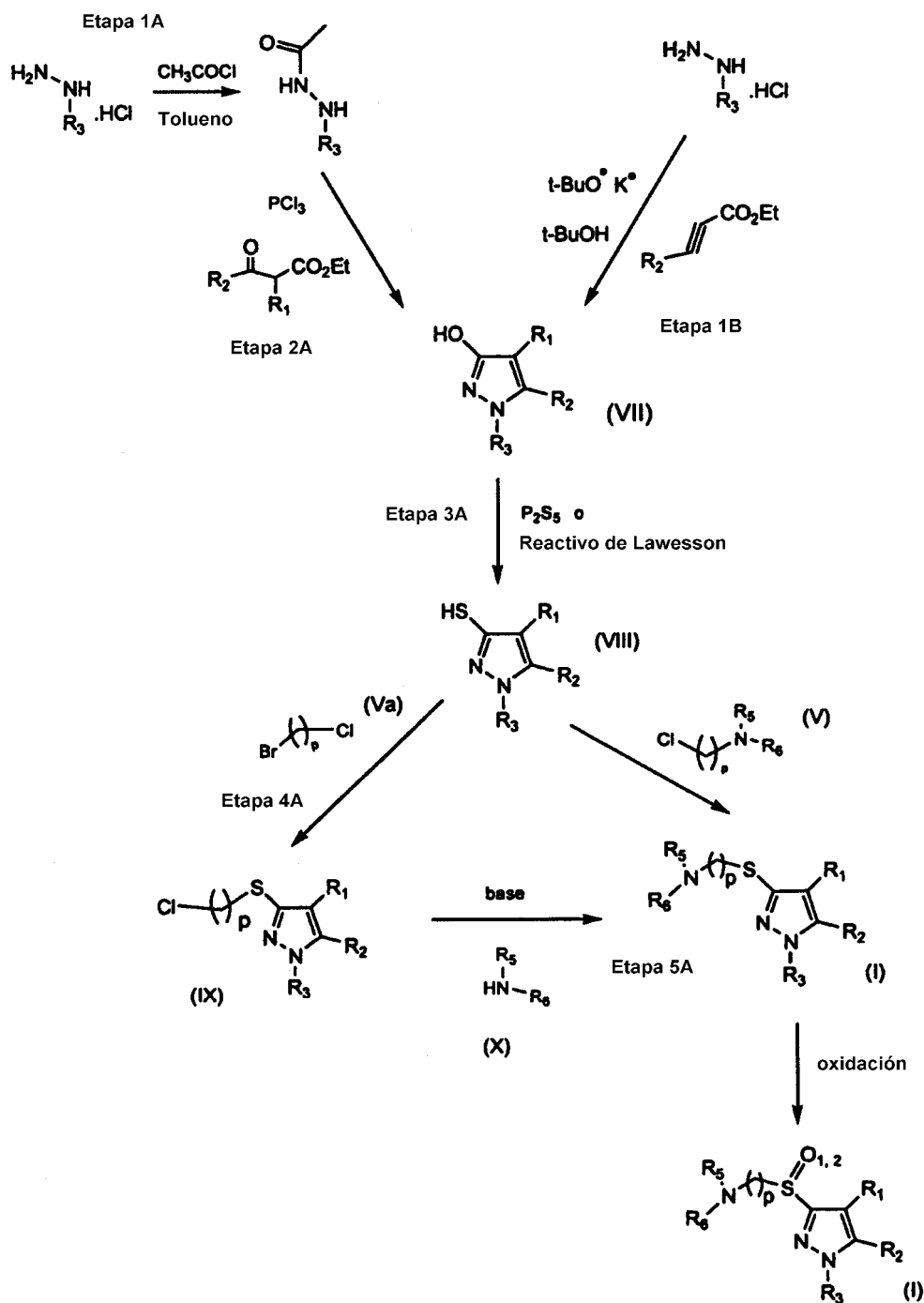
**Esquema I:**



**Esquema II**



**Esquema III**



5 Durante los procedimientos descritos anteriormente la protección de grupos sensibles o de reactivos puede ser necesaria y/o deseable. La introducción de grupos protectores convencionales así como su retirada se puede realizar por procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

10 Si los compuestos de fórmula general (I) en sí mismos se obtienen en forma de una mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o diastereoisómeros, dichas mezclas se pueden separar por procedimientos estándar conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, procedimientos cromatográficos o cristalización fraccionalizada 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 se pueden obtener por procedimientos estándar conocidos por los expertos en la materia.

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

10 Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula general (I) y que dan a continuación, estereoisómeros de los mismos, sales correspondientes y solvatos correspondientes tienen una afinidad alta por 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.

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

15 Una forma preferida, farmacéuticamente aceptable es la forma cristalina, que incluye tal forma en la composición farmacéutica. En el caso de sales y solvatos, las porciones iónicas y de disolventes adicionales también pueden ser no tóxicas. 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 relaciona con un medicamento que comprende por lo menos un compuesto de fórmula general (I) indicado anteriormente, en cualquier proporción de mezclado, 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 por lo menos un compuesto de fórmula general (I), en cualquier proporción de mezclado o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

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

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

35 En una realización de acuerdo con la invención, el medicamento es para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más trastornos que se seleccionan del grupo que consiste de concentraciones elevadas de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, trastornos de lipoproteínas, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada y/o disbetalipoproteinemia.

40 En otra realización de acuerdo con la invención, el medicamento es para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más trastornos que se seleccionan del grupo que consiste de dolor, preferentemente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras condiciones de dolor que involucran alodinia y/o hiperalgesia.

Dicho medicamento también puede comprender cualquier combinación de uno o más de los compuestos de la fórmula general (I) indicada en lo anterior, estereoisómeros de los mismos, sales fisiológicamente aceptables de los mismos o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

45 Otro aspecto de la presente invención es el uso de por lo menos un compuesto de fórmula general (I) indicado antes como sustancias activas adecuadas, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado, 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 tratamiento de psicosis.

55 El medicamento de acuerdo con la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación a humanos y/o animales, preferentemente humanos que incluye lactantes, niños y adultos y se puede elaborar por procedimientos estándar conocidos por los expertos en la materia. La composición del medicamento puede variar en base en la vía de administración.

5 El medicamento de la presente invención se puede administrar, por ejemplo, parenteralmente, en combinación con portadores líquidos inyectables convencionales tales como agua o alcoholes adecuados. Los excipientes farmacéuticos convencionales para inyección, tales como agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y amortiguadores se pueden incluir en dichas composiciones inyectables. Estos medicamentos se pueden inyectar, por ejemplo, por vía intramuscular, intraperitoneal o intravenosa.

10 Se pueden preparar composiciones orales sólidas (las cuales las preferidas son líquidas) por procedimientos convencionales de combinación, llenado o elaboración de comprimidos. Las operaciones de mezclado repetidas se pueden utilizar para distribuir el agente activo a través de aquellas composiciones que utilizan grandes cantidades de materiales de relleno. Dichas operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse, por ejemplo, por granulación húmeda o seca y se pueden recubrir opcionalmente de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

Las formulaciones mencionadas se prepararán utilizando procedimientos convencionales tales como los descritos o a los que se hace referencia en la farmacopea española y de Estados Unidos y textos de referencia similares.

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

20 Las formas orales líquidas para administración también pueden contener ciertos aditivos tales como edulcorantes, agentes saborizantes, conservadores y emulsificantes. Las composiciones líquidas no acuosas para administración oral también se pueden formular con aceites comestibles. Tales composiciones líquidas convenientemente pueden estar encapsuladas, por ejemplo, en cápsulas de gelatina en una cantidad de dosificación unitaria.

25 Las composiciones de la presente invención también se pueden administrar tópicamente o vía 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 preferentemente puede estar en el intervalo de 1 a 2000, preferentemente de 1 a 1500, de manera más preferible de 1 a 1000 miligramos de sustancia activa que se administra durante una o varias ingestiones al día.

30 Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un procedimiento para la profilaxis y/o tratamiento de diarrea, trastornos de lipoproteínas, migraña, obesidad, concentraciones elevadas de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, trastornos de lipoproteínas, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada y disbetalipoproteinemia, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, deficiencia de aprendizaje, de memoria y de atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinecia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer o condiciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunes, el procedimiento comprende administrar al sujeto por lo menos un compuesto de fórmula general (I) como se ha descrito anteriormente y opcionalmente por lo menos una sustancia activa adicional y/u opcionalmente por lo menos una sustancia auxiliar al sujeto.

35 Una realización preferida de la presente invención se relaciona con un procedimiento para la profilaxis y/o tratamiento de concentraciones elevadas de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia, trastornos de lipoproteínas, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada y/o disbetalipoproteinemia.

45 La presente invención se ilustra a continuación con la ayuda de ejemplos.

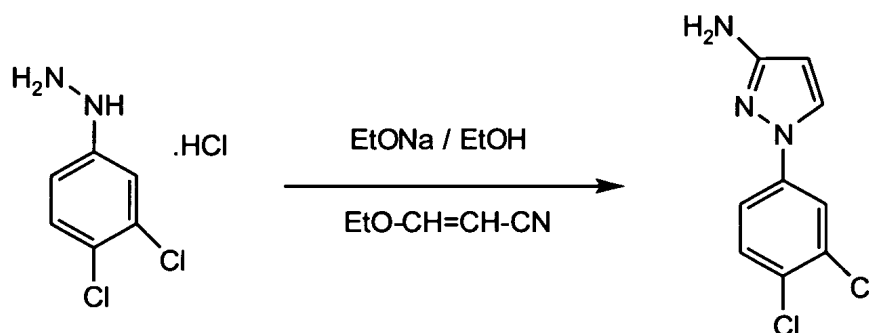
## Ejemplos

### Ejemplo 0:

#### Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-amina

De acuerdo con el esquema IA como se describe en J. Org. Chem., 2005, 70, 9222-9229)





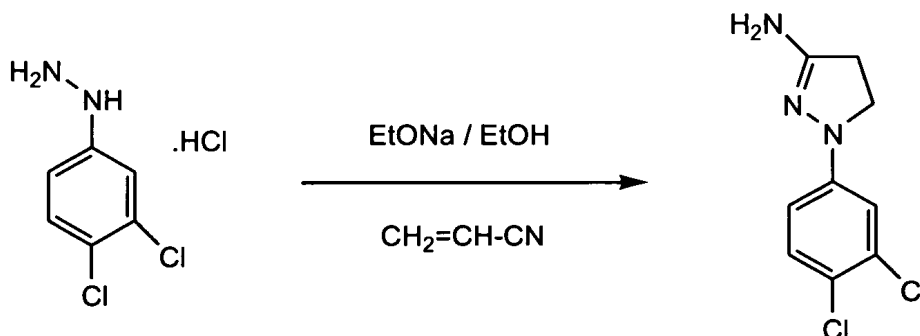
5 Se preparó una solución de etóxido de sodio en etanol disolviendo sodio (0,5 g, 21,9 mmol) en etanol (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco y se añadió clorhidrato de 3,4-diclorofenilhidrazina (1,85 g, 8 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 45 min con agitación, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió etoxiacrilonitrilo (1,4 g, 14 mmol), se calentó de nuevo a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y seguido de adición de 7 ml de agua y HCl 6 N para ajustar el pH a  $\approx 2$ . La solución acuosa-etanólica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se trató con NaOH acuoso al 10 % hasta pH 7-8 y se agitó durante la noche. Apareció un sólido de color rojo y se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-amina (1,57 g, 88 % de rendimiento)

10 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  PPM: 8,2 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,9 (s amplio, 1H), 7,6 (s amplio, 2H), 5,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,2 (s amplio, 2H).

### Ejemplo 1

#### Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-3-amina

Esquema 1-Etapa 1. Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-amina

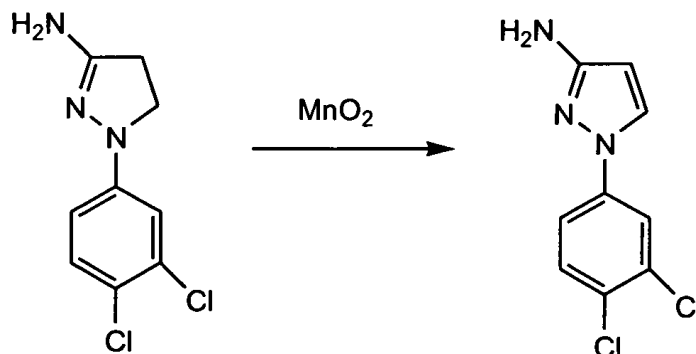


15 Se preparó una solución de etóxido de sodio en etanol disolviendo sodio (0,4 g, 17,6 mmol) en 23 ml de etanol en una atmósfera de nitrógeno seco, se añadió clorhidrato de 3,4-diclorofenilhidrazina (1,85 g, 8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 45 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió acrilonitrilo (0,53 ml, 8 mmol) y se calentó de nuevo a reflujo. Después de 4 h la suspensión de color rojo se enfrió y se filtró. El sólido que se obtuvo se lavó con etanol, agua y dietiléter proporcionando, después del secado, 1,1 g de un sólido de color beis que corresponde a 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-amina, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 7,25 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 2,6, y 8,9 Hz, 1H), 5,9 (s, 2H), 3,5 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 2,8 (t, J = 9,4 Hz, 2H).

25

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

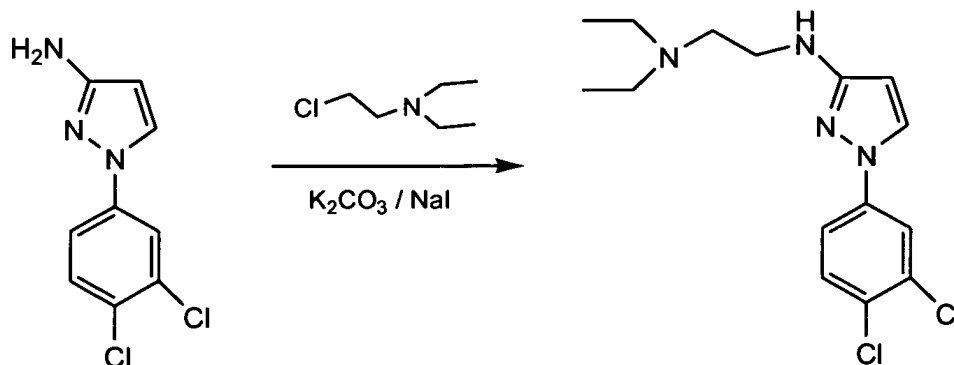


5

A una solución de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-amina (0,62 g, 2,7 mmol) en diclorometano (45 ml) se le añadió MnO<sub>2</sub> (1,04 g, 10,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla final se filtró a través de decalite y la solución filtrada se evaporó a sequedad al vacío. El sólido en bruto de color rojo se cristalizó en etiléter/éter de petróleo proporcionando 0,46 g de 1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-amina.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,2 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,9 (s amplio, 1H), 7,6 (s amplio, 2H), 5,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,2 (s amplio, 2H).

Esquema 1-Etapa 3B.Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-3-amina.



10

Una mezcla de 1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-amina (0,2 g, 0,88 mmol), clorhidrato de 2-cloro-N,N-dietiletanamina (0,17 g, 0,96 mmol), carbonato de potasio (0,27 g, 1,93 mmol), yoduro de sodio (0,13 g, 0,88 mmol) y dimetilformamida (5 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno seco a reflujo durante la noche, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo crudo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron a sequedad proporcionando 230 mg de una mezcla de 1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-amina y 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-dietilamino)etil)-1H-pirazol-3-amina. La mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:acetato de etilo/MeOH 100/0 a 80/20) y se obtuvieron 35 mg de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-3-amina pura en forma de un aceite incoloro.

15

20 Se preparó la sal con ácido oxálico de acuerdo con el siguiente procedimiento:

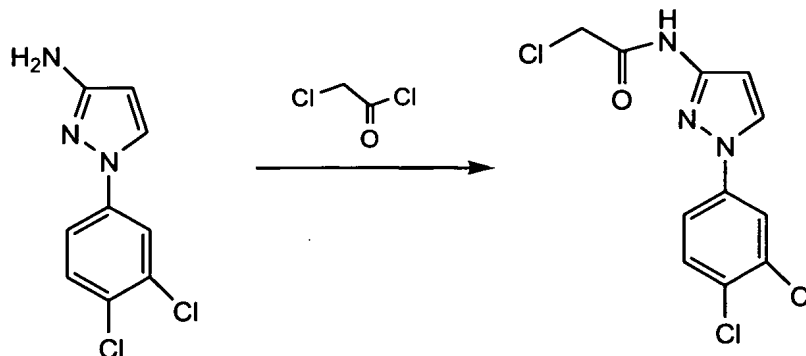
El compuesto de base libre obtenido previamente (0,11 mmol) se disolvió en acetona (0,5 ml), se añadió una solución de ácido oxálico (21 mg, 0,235 mmol) en acetona (0,5 ml) y la mezcla resultante se dejó reposar a 0-5 °C proporcionando 30 mg de un sólido de color blanco que corresponde a la sal oxalato. p.f. = 125-129°C.

25

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8,05 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 5,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,5 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,3 (H<sub>2</sub>O + 4H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

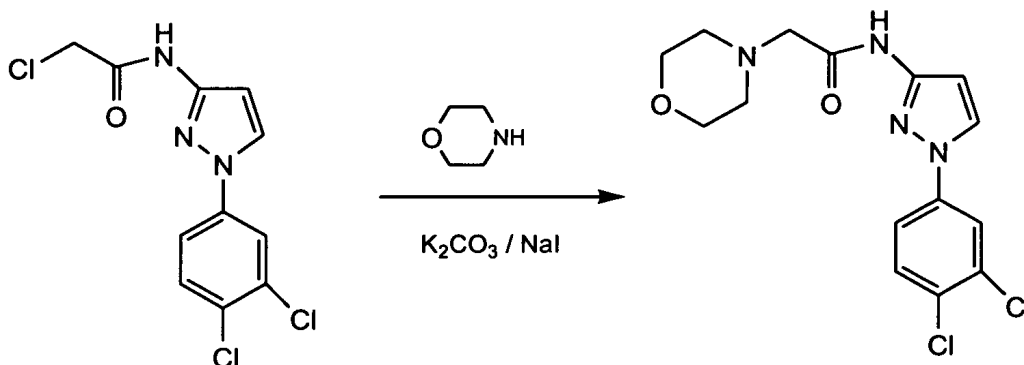
**Ejemplo 2****Síntesis de N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinoacetamida**

Esquema 2-Etapa 1. Síntesis de 2-cloro-N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)acetamida

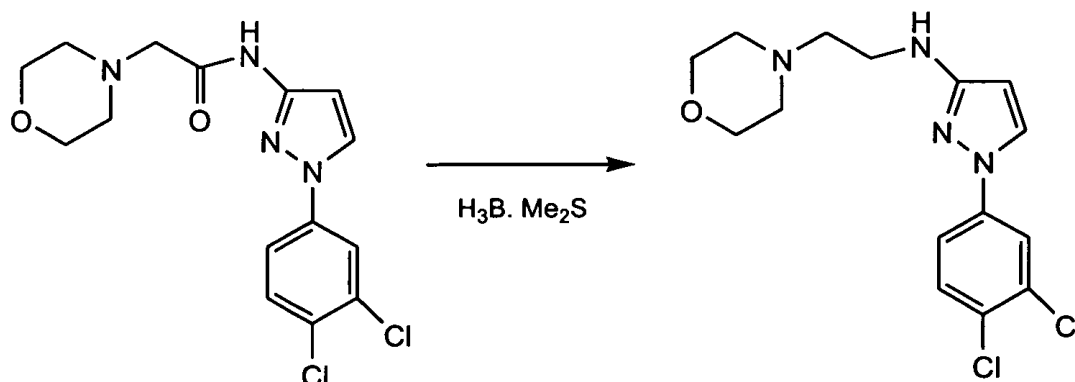


- 5 A una solución enfriada con hielo de 1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-amina (0,36 g, 1,59 mmol) y trietilamina (0,24 g, 2,38 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se le añadió cloruro de 2-cloroacetilo (0,2 g, 1,79 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se añadió agua y el disolvente orgánico se evaporó al vacío. La suspensión resultante se filtró y se secó proporcionando 0,45 g de 2-cloro-N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)acetamida en forma de un sólido de color beis.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,75 (s amplio, 1H), 7,75 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,4 (dd, J = 2,4 y 8,6 Hz, 1H), 6,9 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H).

Esquema 2-Etapa 2.-Síntesis de N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinoacetamida



- 15 Una mezcla de 2-cloro-N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)acetamida (0,22 g, 0,74 mmol), morfolina (71 mg, 0,81 mmol), carbonato de potasio (0,22 g, 1,62 mmol) y yoduro de sodio (0,11 g, 0,74 mmol) en dimetilformamida seca (5 ml) se agitó y se calentó a 100 °C durante la noche en una atmósfera de nitrógeno seco. El disolvente se evaporó al vacío y se añadió agua al residuo en bruto. El sólido precipitado de color oscuro se filtró y se secó proporcionando un producto en bruto purificado por cristalización en acetato de etilo y se obtuvieron 0,23 g de N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinoacetamida en forma de un sólido de color beis con p.f. = 125-127°C.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9,5 (s amplio, 1H), 7,8 (2d, J = 2,8 y 2,4 Hz, 2H), 7,5 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 2,4 y 8,5 Hz, 1H), 7,0 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,8 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 2,6 (m, 4H).

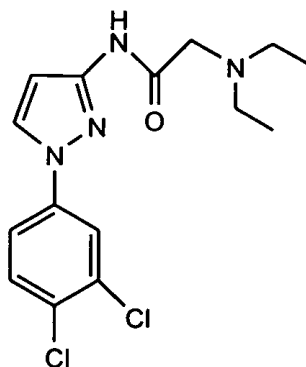
**Ejemplo 3****Esquema 2-Etapa 3.- Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-3-amina**

5 A una solución enfriada con hielo de N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinoacetamida (0,1 g, 0,28 mmol) en de tetrahidrofurano seco (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco se le añadieron gota a gota una solución 2 M de dimetilsulfuro de borano en THF (0,7 ml, 1,4 mmol). La solución se calentó lentamente a reflujo, se sometió a reflujo 4 h y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se enfrió con hielo mientras se añadieron con precaución agua (2 ml) de agua y de HCl 6 M (0,5 ml) y, después se sometió a reflujo durante 2 h. Los disolventes se coevaporaron con metanol hasta sequedad al vacío. El residuo en bruto se repartió entre una  
10 solución acuosa de NaOH al 10 % y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron a sequedad proporcionando 94 mg del compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:éter de petróleo/acetato de etilo 50:50 hasta acetato de etilo 100 %). Se obtuvieron 53 mg de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-3-amina en forma de un aceite.

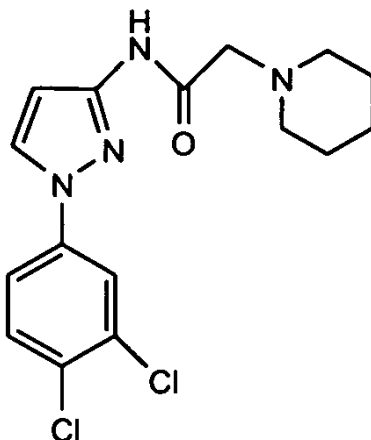
15 Se preparó la sal con ácido oxálico de la siguiente manera:

El compuesto de base libre obtenido previamente (0,167 mmol) se disolvió en acetona (1 ml), se añadió una solución de ácido oxálico (33 mg, 0,37 mmol) en acetona (0,5 ml) y la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente proporcionando 36 mg de un sólido de color blanco que corresponde a la sal oxalato. p.f. = 124-127 °C.

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,3 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 5,9 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,4 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,05 (m, 6H).

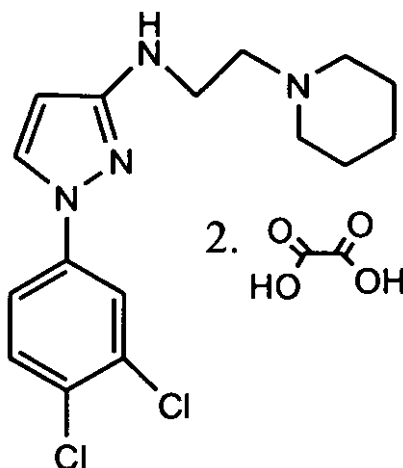
**Ejemplo 4****N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(dietilamino)acetamida**

25 Sólido de color blanco. P.f. = 69-74 °C. Rendimiento = 64 %  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,15 (s, 1H), 8,5 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,8 (dd, J = 2,3 y 9,0 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,8 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,6 (c, J = 7,2 Hz, 4H), 1,0 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

**Ejemplo 5****N-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(piperidin-1-il)acetamida**

Sólido de color amarillo. P.f. = 78-82 °C. Rendimiento = 40 %

- 5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,2 (s, 1H), 8,5 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,8 (dd, J = 2,3 y 8,8 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,8 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,1 (s, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,55 (m, 4H), 1,35 (m, 2H).

**Ejemplo 6****Oxalato de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-piperidin-1-il)etil-1H-pirazol-3-amina**

- 10 Sólido de color beis. P.f. = 168-172 °C. Rendimiento = 71 %  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,3 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,7 (m, 2H), 6,05 (s amplio, 1H), 5,9 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,15 (m, 6H), 1,7 (m, 4H), 1,5 (m, 2H).

Los siguientes ejemplos 7 a 96 listados en la tabla siguiente se prepararon o se preparan de acuerdo al Esquema de Síntesis general I en una forma análoga basada en la preparación descrita en los ejemplos 1 a 3:

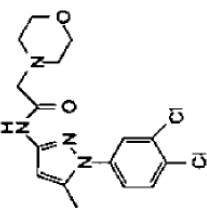
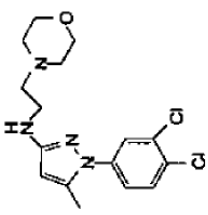
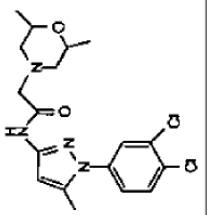
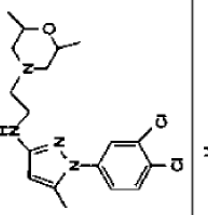
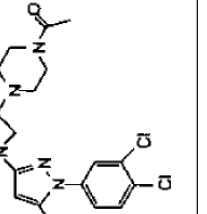
Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p.f. °C	EM
7		Oxalato de N-(1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinacetamida	DMSO <sub>d6</sub> : 10,6 (s a, 1H), 8,5 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,8, 8,0 Hz, 1H), 7,5 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,3 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 6,8 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,6 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,35 (s a, 2H), 2,65 (m, 4H).	219-220	320
8		Oxalato de 1-(3-clorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-3-amina	DMSO <sub>d6</sub> : 8,3 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,3, 8,0 Hz, 1H), 7,4 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,4 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,05 (m, 6H).	144-146	306
9		N-(1-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolin)acetamida			382
10		1-(3,4-Diclorofenil)-N-(2-(2,6-dimetilmorfolin)etil)-1H-pirazol-3- amina			368

(continuación)					
Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p.f. °C	EM
11		2-(ciclohexil(metil)amino)-N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)acetamida	DMSO-d <sub>6</sub> : 10,1 (s a, 1H), 8,5 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,8 (dd, J = 2,5 and 8,8 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,8 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,75 (m, 4H), 1,55 (m, 1H), 1,2-1,05 (m, 5H).	88-94	380
12		Oxalato de N-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)-1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-amina	DMSO-d <sub>6</sub> : 8,3 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 6,1 (s a, 1H), 5,9 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,2 (m, 3H), 2,7 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4-1,1 (m, 5H).	114-116	366
13		Dioxalato de 2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)acetamida	DMSO-d <sub>6</sub> : 10,6 (s a, 1H), 8,5 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 6,8 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,3 (s, 2H), 3,4-2,5 (m+sol, 8H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,4-1,0 (m, 6H).	220-221	366
14		N-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etil)-1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-amina	CDCl <sub>3</sub> : 7,7 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,4 (m, 2H), 5,8 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,4 (s a, 1H), 3,3 (m, 2H), 2,7-2,5 (m, 10H), 2,0 (m, 1H), 1,85-1,6 (m, 4H), 1,25-1,1 (m, 6H).	115-119	421

(continuación)					
Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p.f. °C	EM
15		Dioxalato de N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida	DMSO-d <sub>6</sub> : 10,55 (s, 1H), 8,5 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 6,8 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,3 (s, 2H), 3,2-2,5 (m+solv, 8H), 2,75 (s, 3H).	213-217	367
16		Oxalato de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina	DMSO-d <sub>6</sub> : 8,3 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,6 (m, 2H), 5,8 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,7 (m, 6H), 2,65 (s, 3H).	230-232	353
17		N-(1-(3,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(dietilamino)acetamida			354
18		N1-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N2,N2-dietilano-1,2-diamina			340



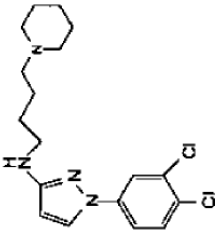
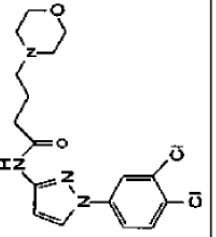
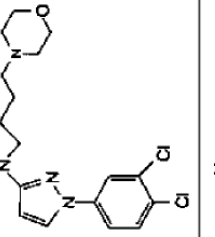
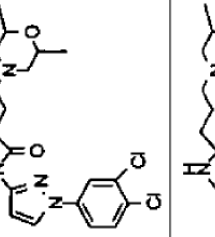
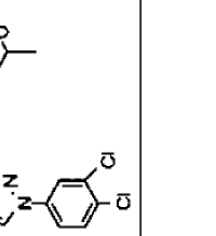
		(continuación)			
Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p.f. °C	EM
19		N-(1-(3,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida			352
20		1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina			338
21		N-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetamida			366
22		1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina			352

		(continuación)			
Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p.f. °C	EM
23		N-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinacetamida			368
24		1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-N-(2-morfolinil)-1H-pirazol-3-amina			354
25		N-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolin)acetamida			396
26		1-(3,4-Diclorofenil)-N-(2-(2,6-dimetilmorfolin)etil)-5-metil-1H-pirazol-3-amina			382
27		1-(4-(2-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona			395

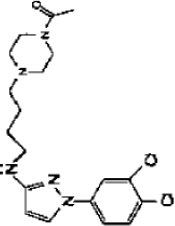
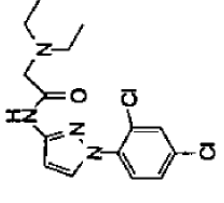
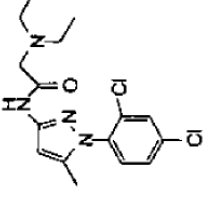
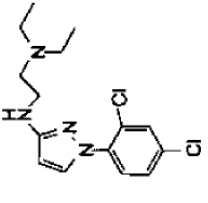
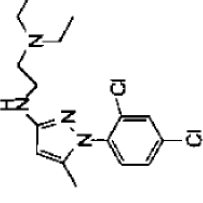
(continuación)					
Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p.f. °C	EM
28		2-(azepan-1-yl)-N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)acetamida	DMSO-d <sub>6</sub> : 10,2 (s a, 1H), 8,5 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 6,8 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,3 (s, 2H), 2,7 (m, 4H), 1,55 (m, 8H).	99-102	366
29		Oxalato de N-(2-(azepan-1-il)etil)-1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-amina	DMSO-d <sub>6</sub> : 8,3 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 6,1 (s a, 1H), 5,9 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,25 (m, 6H), 1,75 (m, 4H), 1,6 (m, 4H).	157-159	352
30		Oxalato de 2-(bencil(metil)amino)-N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)acetamida	DMSO-d <sub>6</sub> : 10,7 (s a, 1H), 8,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,35 (m, 5H), 6,8 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,4 (s, 3H).	206-209	388
31		N-(1-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-4-(diethylamino)butanamida			368

(continuación)					
Ej. n°	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p. f. °C	EM
32		N1-(1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-N4,N4-dietilbutano-1,4-diamina			354
33		N-(1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-4-(pirroli din-1-il)butanamida			366
34		1-(3,4-Diclorofenil)-N-(4-(pirrolidin-1-il)butil)-1H-pirazol-3-amina			352
35		N-(1-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-4-(piperi din-1-il)butanamida			380

(continuación)

Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p.f. °C	EM
36		1-(3,4-Diclorofenil)-N-(4-(piperidin-1-il)butil)-1H-pirazol-3-amina			366
37		N-(1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-4-morfolinobutanamida			382
38		1-(3,4-Diclorofenil)-N-(4-morfolinbutil)-1H-pirazol-3-amina			368
39		N-(1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-4-(2,6-dimetilmorfolin)butanamida			410
40		1-(3,4-Diclorofenil)-N-(4-(2,6-dimetilmorfolin)butil)-1H-pirazol-3-amina			396

(continuación)

Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p.f. °C	EM
41		1-(4-(4-(1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-ilamino)butil)piperazin-1-il)etanona			409
42		N-(1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(diethylamino)acetamida			340
43		N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(diethylamino)acetamida			354
44		N1-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-N2,N2-dietil-etano-1,2-diamina			326
45		N1-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N2,N2-dietil-etano-1,2-diamina			340

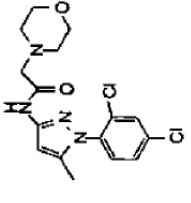
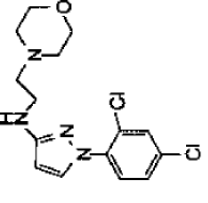
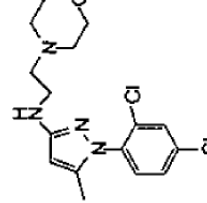
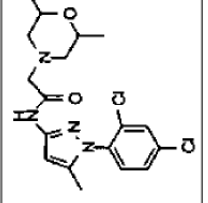
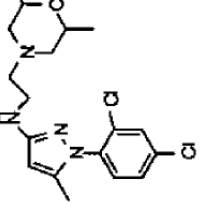
(continuación)

Ej. n°	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p.f. °C	EM
46		N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(pirroli-din-1-il)acetamida			338
47		N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida			352
48		1-(2,4-Diclorofenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina			324
49		1-(2,4-Diclorofenil)-5-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina			338

(continuación)					
Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p.f. °C	EM
50		N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetamida			352
51		N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetamida			366
52		1-(2,4-Diclorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina			338
53		1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina			352
54		N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinacetamida			354

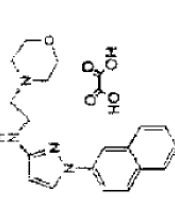
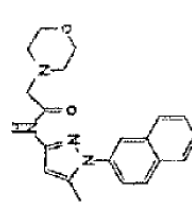
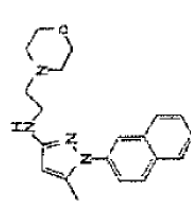
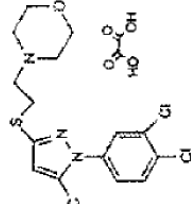
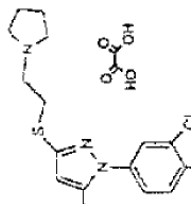


(continuación)

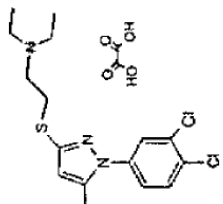
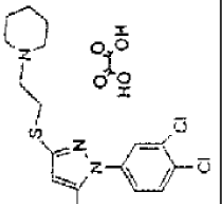
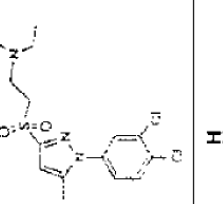
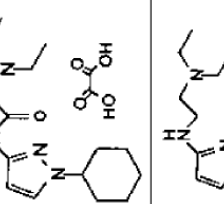
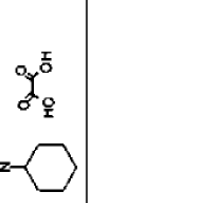
Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p.f. °C	EM
55		N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinacetamida			368
56		1-(2,4-Diclorofenil)-N-(2-morfolinil)-1H-pirazol-3-amina			340
57		1-(2,4-Diclorofenil)-5-metil-N-(2-morfolinil)-1H-pirazol-3-amina			354
58		N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolin)acetamida			396
59		1-(2,4-Diclorofenil)-N-(2-(2,6-dimetilmorfolin)etil)-5-metil-1H-pirazol-3-amina			382

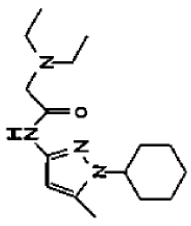
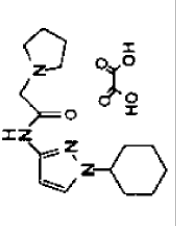
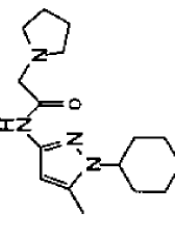
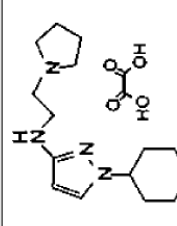
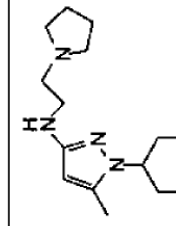
(continuación)

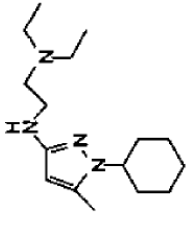
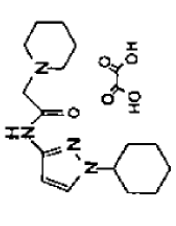
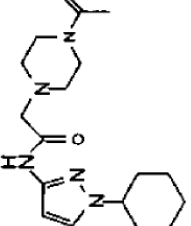
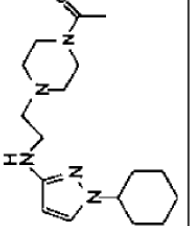
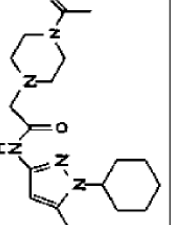
Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p.f. °C	EM
60		N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolin)acetamida			382
61		1-(2,4-Diclorofenil)-N-(2-(2,6-dimetilmorfolin)etil)-1H-pirazol-3-amina			368
62		1-(4-(2-(1-(2,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona			381
63		1-(4-(2-(1-(2,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona			395
64		Oxalato de 2-morfolin-N-(1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-il)acetamida	DMSO-d <sub>6</sub> : 10,6 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,0 (m, 4H), 7,5 (m, 2H), 6,8 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 2,7 (m, 4H).	213-217	336

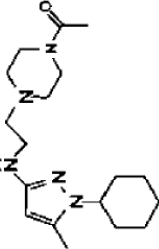
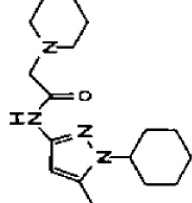
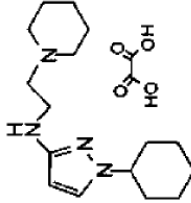
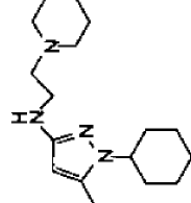
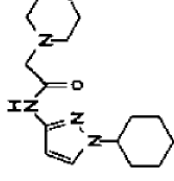
(continuación)					
Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p.f. °C	EM
65		Oxalato de N-(2-morfolinetil)-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-amina	DMSO-d <sub>6</sub> : 8,35 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,5-7,4 (m, 2H), 5,9 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,7 (m, 4H), 3,4 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,9 (m, 6H).	148-153	322
66		N-(5-Metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinacetamida			350
67		5-Metil-N-(2-morfolinetil)-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-amina			336
68 Reivindicación separada		Oxalato de 4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iltio)etil)morfolina	CDCl <sub>3</sub> : 7,55 (d+s, J = 8,3 Hz, 2H), 7,3 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,6 (m, 2H), 3,4-3,25 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).	166-170	371
69 Reivindicación separada		Oxalato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-(2-(pirrolidin-1-il)etilitio)-1H-pirazol	CD <sub>3</sub> OD: 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,6 and 2,5 Hz, 1H), 6,3(s, 1H), 3,5(m, 2H), 3,35 (m+solv, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,05 (m, 4H).	144-151	355

(continuación)

Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p.f. °C	EM
70 Reivindicación separada		Oxalato de 2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iltio)-N,N-dietilalanina	CD <sub>3</sub> OD: 7,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,6 and 2,5 Hz, 1H), 6,3 (s, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,25 (c, J = 7,3 Hz, 4H), 1,3 (t, J = 7,3 Hz, 6H).	184-188	357
71 Reivindicación separada		Oxalato de 1-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iltio)etil)piperidina	CD <sub>3</sub> OD: 7,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,5 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,3 (s, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,35-3,25 (solv + m, 6H), 2,35 (s, 3H), 1,9-1,5 (m, 6H).	162-164	369
72 Reivindicación separada		2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iltio)etil-N,N-dietilalanina	CDCls: 7,6 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,9 and 2,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,6 (m, 4H), 1,05 (m, 6H).	oil	389
73		Oxalato de N-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-(diethylamino)acetamida	DMSO-d <sub>6</sub> : 10,8 (sa, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,8 (s, 2H), 3,05 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,35 (m, 3H), 1,6 (t+m, J = 7,2 Hz, 7H).		278
74		Oxalato de N1-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-N2,N2-dietiletano-1,2-diamina			264

(continuación)					
Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p.f. °C	EM
75		N-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(dietilamino)acetamida			292
76		Oxalato de N-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida	DMSO-d <sub>6</sub> : 10,85 (s a, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,0 (m, 3H), 3,2 (m, 4H), 1,95-1,6 (m, 11H), 1,4 (m, 2H), 1,2 (m, 1H).	127-130	276
77		N-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida			290
78		Oxalato de 1-ciclohexil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina			262
79		1-Ciclohexil-5-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina			276

(continuación)					
Ej. n°	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p.f. °C	EM
80		N1-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N2,N2-dietilamino-1,2-diamina			278
81		Oxalato de N-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetamida	(DMSO-d <sub>6</sub> : 10,8 (s a, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,7 (s, 2H), 3,0 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,8-1,55 (m, 9H), 1,45-1,25 (m, 4H), 1,15 (m, 1H).	177-181	290
82		2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)acetamida			333
83		1-(4-(2-(1-Ciclohexil-1H-pirazol-3-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona			319
84		2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-N-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida			347

(continuación)					
Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p.f. °C	EM
85		1-(4-(2-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona			333
86		N-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetamida			304
87		Oxalato de 1-ciclohexil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina			276
88		1-Ciclohexil-5-metil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina			290
89		N-(1-Ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinacetamida			292

(continuación)

Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p.f. °C	EM
90		1-ciclohexil-N-(2-morfolinil)-1H-pirazol-3-amina			278
91		N-(1-Ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolin)acetamida			320
92		1-Ciclohexil-N-(2-(2,6-dimetilmorfolin)etil)-1H-pirazol-3-amina			306
93		N-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinacetamida			306
94		1-Ciclohexil-5-metil-N-(2-morfolinil)-1H-pirazol-3-amina			292



(continuación)

Ej. nº	Estructura	Nombre	RMN <sup>1</sup> H δ ppm	p.f. °C	EM
95		N-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolin)acetamida			334
96		1-Ciclohexil-N-(2-(2,6-dimetilmorfolin)etil)-5-metil-1H-pirazol-3-amina			320

**Actividad biológica**

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

**Sigma-1**

5 Se realizaron preparación de membrana de cerebro y análisis de unión para el receptor  $\sigma$ -1 como se ha descrito (DeHaven-Hudkins et al., 1992) con algunas modificaciones. Brevemente, se homogeneizan 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 de nuevo a 48000 g durante 15 min a 4°C. El sedimento se resuspende en 10 volúmenes de amortiguador Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incuba a 37°C durante 30 min y se centrifuga a 48000 g durante 20 min a 4°C. Después de esto el sedimento se resuspende en amortiguador Tris-HCl fresco (50 mM, pH 7,4) y se almacena en hielo hasta que se utiliza.

15 Cada tubo de ensayo contiene 10  $\mu$ l de [<sup>3</sup>H](+)-pentazocina (concentración final de 0,5 mM), 900  $\mu$ l 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 define la unión no específica por la adición de una concentración final de haloperidol 1  $\mu$ M. Todos los tubos se incuban a 37°C durante 150 min antes de la finalización de la reacción por filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [previamente humedecido en una solución de polietilenimina 0,5 % durante por lo menos 1 h]. Los filtros después se lavan cuatro veces con 4 ml amortiguador Tris-HCl frío (50 mM, pH 7,4). Después de la adición de la combinación de centelleo se permite que las muestras se equilibren durante la noche. Se determina la cantidad de radioactividad unida por espectrometría de centelleo líquido utilizando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Las concentraciones de proteína se determinan por el procedimiento de Lowry et al. (1951).

**Sigma-2**

25 Los estudios de unión del receptor  $\sigma$ 2 se realizan como se ha descrito (Radesca et al., 1991) con algunas modificaciones. Brevemente, se homogeneizan cerebros de ratones que carecen del receptor sigma tipo 1 ( $\sigma$ 1) en un volumen de 10 ml/g de peso neto de tejido de Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo, pH 7,4 que contiene sacarosa 320 mM (amortiguador tris-sacarosa) con un homogeneizador Potter-Elvehjem (10 carreras a 500 rpm). Los homogeneizados después se centrifugan a 1000 g durante 10 min a 4°C y se guardan los sobrenadantes. Los sedimentos se resuspenden al someterlos a remolino en 2 ml/g de amortiguador tris-sacarosa enfriado con hielo y se centrifugan de nuevo a 1000 g durante 10 min. Los sobrenadantes combinados de 1000 g se centrifugan a 31,000 g durante 15 min a 4°C. Los sedimentos se resuspenden al someterlos a remolino en 3 ml/g de Tris-HCl 10 mM, pH 7,4 y la suspensión se mantiene a 25°C durante 15 min. Después de centrifugación a 31,000 g durante 15 min los sedimentos se resuspenden mediante homogeneización ligera Potter Elvehjem hasta un volumen de 1,53 ml/g en Tris-HCl 10 mM, pH 7,4.

35 Los tubos de ensayo contienen 10  $\mu$ l de [<sup>3</sup>H]-DTG (concentración final de 3 nM), 400  $\mu$ l 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. Se define la unión no específica por la adición de una concentración final de haloperidol 1  $\mu$ M. Todos los tubos se incuban a 25°C durante 120 min antes de la finalización de la reacción por filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [previamente humedecidos en una solución de polietilenimina 0,5 % durante por lo menos 1 h]. Los filtros después se lavan tres veces con volúmenes de 5 ml amortiguador Tris-HCl frío (10 mM, pH 8,0). Después de la adición de las muestras de combinación de centelleo se permite que se equilibren durante la noche. Se determina la cantidad de radioactividad unida por espectrometría de centelleo líquido utilizando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Las concentraciones de proteína se determinan por el procedimiento de Lowry et al. (1951).

**Referencias**

- DeHaven-Hudkins, D. L., L. C. Fleissner, and F. Y. Ford-Rice, **1992**, "Characterization of the binding of [<sup>3</sup>H](+)-pentazocine to  $\sigma$  recognition sites in guinea pig brain", *Eur. J. Pharmacol.* 227, 371-378.
- Radesca, L., W.D. Bowen, and L. Di Paolo, B.R. de Costa, 1991, Synthesis and Receptor Binding of Enantiomeric N-Substituted cis-N-[2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]-2-(1-pirrolidiny)cyclohexylamines as High-Affinity  $\sigma$  Receptor Ligands, *J. Med. Chem.* 34, 3065-3074.
- 50 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.
- Lowry, O.H., N.J. Rosebrough, A.L., Farr, and R.J. Randall, 1951, Protein measurement with the Folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.*, 193, 265.

Algunos de los resultados obtenidos para el receptor Sigma-1 se muestran en la tabla (I).

**Tabla (I)**

Ejemplo	% de unión $\sigma$ $1 \cdot 10^{-7}$ M	% de unión $\sigma$ $1 \cdot 10^{-9}$ M	$K_i$ nM
1	66,6	1,8	46,4
2	37,8	25,9	
3	78,9	54,3	
4	77,3	51,7	6,4
5	68,2	46,1	
6	88,3	53,6	7,1
11	91,8	68,8	
14	100,3	72,1	
68 reivindicado por separado	93,5	91,2	$23 \pm 0,6$
70 reivindicado por separado	93,1	34,6	

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

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

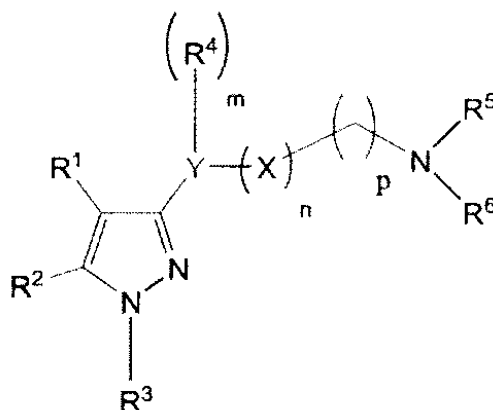
10 Brevemente, después de la habituación de los ratones son tratados por primera vez con el compuesto de prueba (o no en los controles). Después se inyecta capsaicina (DMSO 1 %) en la planta de la pata lo que resulta en el desarrollo de dolor en la planta de la pata tratada. La planta de la pata tratada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

Los resultados obtenidos para los ejemplos 4, 6 y 68 se muestran en la tabla (II) como porcentaje de analgesia en comparación con controles obtenidos a una concentración de capsaicina de 16 mg/kg i.p.

Ejemplo	Analgesia (16 mg/kg), i.p.%
4	47
6	42
68 reivindicado por separado	21

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de acuerdo con la fórmula I



en la que

5  $R^1$  representa H;

$R^2$  representa H o metilo;

$R^3$  representa un ciclohexilo sin sustituir; un fenilo mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH; o un grupo naftilo sin sustituir;

$R^4$  representa H;

10  $R^5$  y  $R^6$ , idénticos o diferentes, representan H, metilo, etilo, ciclohexilo o bencilo; o

forman junto con el átomo de nitrógeno que forma un puente un grupo piperidina, morfolina, pirrolidina, azepano o piperazina que está sustituido o sin sustituir con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, I,  $NH_2$ , SH, OH,  $SO_2$ ,  $CF_3$ , ciclohexilo; más preferentemente con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $C(O)-CH_3$ , metilo o ciclohexilo;

15 X representa un grupo  $C=O$ ;

Y representa un átomo de nitrógeno;

m es 1;

n se selecciona entre 0 o 1;

p se selecciona entre 1, 2, 3, 4;

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

2. Un compuesto de acuerdo con fórmula (I) seleccionado entre el grupo que consiste en

- 25
- 4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iltio)etil)morfolina,
  - 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(2-(pirrolidin-1-il)etiltio)-1H-pirazol,
  - 2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iltio)-N,N-dietiletahnamina,
  - 1-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iltio)etil)piperidina,

30 opcionalmente -si es apropiado- en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado; también en forma de su base libre o como cualquier sal aceptable, especialmente oxalato o dioxalato, o solvato del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con fórmula (I) en la que el compuesto es

- 35
- 2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilsulfonyl)-N,N-dietiletahnamina,

opcionalmente -si es apropiado- en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado; también en forma de su base libre o como cualquier sal aceptable, especialmente oxalato o dioxalato, o solvato del mismo.

4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los compuestos se seleccionan entre el grupo que

40

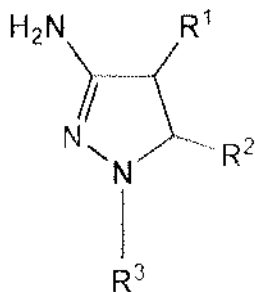
- N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(dietilamino)acetamida,
- 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirazol-3-amina,

- N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinacetamida,
- 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-3-amina,
- N-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(piperidin-1-il)acetamida,
- 1-(3,4-Diclorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- 5 • N-(1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinacetamida,
- 1-(3-Clorofenil)-N-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(1-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolin)acetamida,
- 1-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(2-(2,6-dimetilmorfolino)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- 2-(ciclohexil(metil)amino)-N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)acetamida,
- 10 • N-(2-(ciclohexil(metil)amino)etil)-1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-amina,
- 2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)acetamida,
- N-(2-(4-ciclohexilpiperzin-1-il)etil)-1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida,
- 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- 15 • N-(1-(3,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(dietilamino)acetamida,
- N1-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N2,N2-dietiletano-1,2-diamina,
- N-(1-(3,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida,
- 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetamida,
- 20 • 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinoacetamida,
- 1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-N-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolino)acetamida,
- 1-(3,4-Diclorofenil)-N-(2-(2,6-dimetilmorfolino)etil)-5-metil-1H-pirazol-3-amina,
- 25 • 1-(4-(2-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona,
- 2-(azepan-1-il)-N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)acetamida,
- N-(2-(azepan-1-il)etil)-1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-amina,
- 2-(bencil(metil)amino)-N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)acetamida,
- N-(1-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-4-(dietilamino)butanamida,
- 30 • N1-(1-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-N4,N4-dietilbutano-1,4-diamina,
- N-(1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-4-(pirrolidin-1-il)butanamida,
- 1-(3,4-Diclorofenil)-N-(4-(pirrolidin-1-il)butil)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(1-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-1-il)butanamida,
- 1-(3,4-Diclorofenil)-N-(4-(piperidin-1-il)butil)-1H-pirazol-3-amina,
- 35 • N-(1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)-4-morfolinobutanamida,
- 1-(3,4-Diclorofenil)-N-(4-morfolinobutil)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(1-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-4-(2,6-dimetilmorfolino)butanamida,
- 1-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(4-(2,6-dimetilmorfolino)butil)-1H-pirazol-3-amina,
- 1-(4-(4-(1-(3,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-ilamino)butil)piperazin-1-il)etanona,
- 40 • N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(dietilamino)acetamida,
- N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(dietilamino)acetamida,
- N1-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-N2,N2-dietil-etano-1,2-diamina,
- N1-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N2,N2-dietiletano-1,2-diamina,
- N1-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida,
- 45 • N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida,
- 1-(2,4-Dicloro-fenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- 1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetamida,
- N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetamida,
- 50 • 1-(2,4-Dicloro-fenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- 1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-2-morfolin-acetamida,
- N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinoacetamida,
- 1-(2,4-Diclorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-3-amina,
- 55 • 1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-N-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolino)acetamida,
- 1-(2,4-Dicloro-fenil)-N-(2-(2,6-dimetilmorfolino)etil)-5-metil-1H-pirazol-3-amina,
- N-(1-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolin)acetamida,
- 1-(2,4-Dicloro-fenil)-N-(2-(2,6-dimetilmorfolino)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- 60 • 1-(4-(2-(1-(2,4-Diclorofenil)-1H-pirazol-3-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona,
- 1-(4-(2-(1-(2,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona,
- 2-morfolin-N-(1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-il)acetamida,
- N-(2-morfolinoetil)-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(5-Metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinoacetamida,
- 65 • 5-Metil-N-(2-morfolinoetil)-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-(dietilamino)acetamida,

- N1-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-N2,N2-dietiletano-1,2-diamina,
- N-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(dietilamino)acetamida,
- N-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida,
- N-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida,
- 1-ciclohexil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- 1-Ciclohexil-5-metil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- N1-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-N2,N2-dietiletano-1,2-diamina,
- N-(1-Ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetamida,
- 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)acetamida,
- 1-(4-(2-(1-Ciclohexil-1H-pirazol-3-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona,
- 2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-N-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida,
- 1-(4-(2-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona,
- N-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetamida,
- 1-ciclohexil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- 1-Ciclohexil-5-metil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(1-Ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinoacetamida,
- 1-ciclohexil-N-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(1-Ciclohexil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolino)acetamida,
- 1-Ciclohexil-N-(2-(2,6-dimetilmorfolin)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolinacetamida,
- 1-Ciclohexil-5-metil-N-(2-morfolin)etil)-1H-pirazol-3-amina,
- N-(1-Ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolin)acetamida,o
- 1-Ciclohexil-N-(2-(2,6-dimetilmorfolin)etil)-5-metil-1H-pirazol-3-amina;

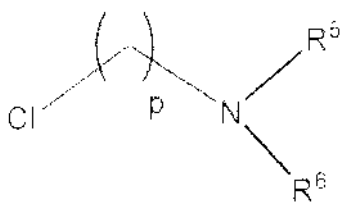
opcionalmente -si es apropiado- en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado; también en forma de su base libre o como cualquier sal aceptable, especialmente oxalato o dioxalato, o solvato del mismo.

5. Un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (IV)



(IV)

con R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> que tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula general (V),



(V)

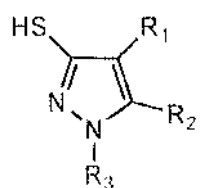
en la que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y p tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1.

6. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (VII),



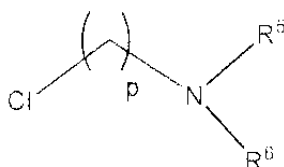
(VII)

5 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1, con P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> o Reactivo de Lawesson para dar un compuesto de fórmula general (VIII),



(VIII)

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1; seguido de hacer reaccionar el compuesto con fórmula general (VIII) como se describe anteriormente, con un compuesto de fórmula general (V),



(V)

10 en la que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y p tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1.

7. Un medicamento que comprende por lo menos un compuesto de fórmula general (I), de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente del mismo o un solvato correspondiente del mismo.

15 8. Uso de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptor sigma, **caracterizado porque** la enfermedad comprende diarrea, trastornos de lipoproteínas, migraña, obesidad, niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia mixta, hiperlipidemia hipercolesterolemia, trastornos de lipoproteínas, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia esporádica, hipertrigliceridemia heredada y disbetalipoproteinemia, artritis, hipertensión, arritmia, 20 úlcera, deficiencias en el aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer o condiciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades; o **caracterizado porque** la enfermedad comprende dolor, preferentemente dolor neuropático, dolor inflamatorio u 25 otras afecciones dolorosas que implican alodinia e hiperalgesia.

9. El medicamento de la reivindicación 7, en el que el compuesto está en forma de uno de los estereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado; una sal correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismo.

30 10. El medicamento de la reivindicación 9, en el que los estereoisómeros son enantiómeros o diastereómeros o una mezcla de enantiómeros y/o diastereómeros.