

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 084**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2011 PCT/EP2011/058633**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2011 WO2011147910**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2011 E 11723422 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2576543**

54 Título: **Compuestos de pirazol como inhibidores del receptor sigma**

30 Prioridad:

27.05.2010 EP 10382148

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

09.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GARCÍA LÓPEZ, MÓNICA;
TORRENS JOVER, ANTONI;
DÍAZ FERNÁNDEZ, JOSÉ LUIS y
CAAMAÑO MOURE, ANA MARÍA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 616 084 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 pirazol como inhibidores del receptor sigma

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad farmacológica frente al receptor sigma (σ), y más particularmente a algunos derivados de pirazol, a procedimientos de preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a su uso en terapia y profilaxis, en particular para el tratamiento o la profilaxis de un estado o enfermedad mediado por el receptor sigma.

Antecedentes

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

15 El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden distinguirse por los isómeros estereoselectivos de estos productos fármacoactivos. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 (σ -1), y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma (σ -2). Haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos. No se conocen ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos farmacológicos mediados por sitios sigma incluyen modulación de la función del receptor de glutamato, respuesta de neurotransmisores, neuroprotección, conducta y cognición (Quirion, R. *et al. Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86). La mayoría de estudios han dado a entender que los sitios de unión de sigma (receptores) son elementos de la membrana plasmática de la cascada de transducción de señales. Se han evaluado como antipsicóticos fármacos de los que se ha informado que son ligandos sigma selectivos (Hanner, M. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, los sistemas endocrino e inmunitario ha sugerido una posibilidad de que puedan servir como conexión entre los tres sistemas.

20 En vista de las posibles aplicaciones terapéuticas de los agonistas o antagonistas del receptor sigma, se ha realizado un gran esfuerzo para encontrar ligandos selectivos. Por tanto, la técnica anterior da a conocer diferentes ligandos de receptores sigma.

35 La solicitud de patente internacional WO 91/09594 describe de manera genérica una amplia clase de ligandos de receptores sigma, algunos de los cuales son compuestos de 4-fenilpiperidina, -tetrahidro-piridina o -piperazina que tienen un sustituyente alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo o alcoxialquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido en el átomo de N de anillo. Los términos arilo y heteroarilo se definen por referencia a una serie de tales sustituyentes.

40 La solicitud de patente europea EP 0 414 289 A1 da a conocer de manera genérica una clase de derivados de 1,2,3,4-tetrahidro-espiro[naftalen-1,4'-piperidina] y 1,4-dihidro-espiro[naftalen-1,4'-piperidina] sustituidos en el átomo de N de piperidina con un grupo hidrocarbonado que se afirmaba que tenía actividad antagonista de receptores sigma selectiva. El término hidrocarburo, tal como se define en dicha patente, cubre todos los posibles grupos de cadena lineal, cíclicos, heterocíclicos, etc. Sin embargo, sólo se dan a conocer específicamente compuestos que tienen bencilo, fenetilo, cicloalquilmetilo, furil- o tienilmetilo o alquilo o alquenilo inferior como el sustituyente hidrocarbonado en el átomo de nitrógeno de piperidina. Se indica que los compuestos desplazan a la ditolil guanidina (DTG) tritriada de los sitios sigma con potencias mejores que 200 nM. Se menciona 1'-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-espiro[naftalen-1,4'-piperidina] como un compuesto particularmente preferido.

50 La solicitud de patente europea EP 0 445 974 A2 describe de manera genérica los derivados de espiro[indan-1,4'-piperidina] y espiro[benzociclohepten-5,4'-piperidina] correspondientes. De nuevo, se expone solamente que los compuestos desplazan a la ditolil guanidina (DTG) tritriada de los sitios sigma con potencias mejores que 200 nM.

55 La solicitud de patente europea EP 0 431 943 A se refiere a una clase extremadamente amplia adicional de compuestos de espiropiperidina sustituidos en el átomo de N de piperidina y de los que se reivindica que son útiles como antiarrítmicos y para la función alterada de la bomba cardiaca. Dicha solicitud muestra a modo de ejemplo varios compuestos, cuya mayoría contiene un sustituyente oxo y/o uno sulfonilamino en el sistema de anillos cíclico espiro. De los compuestos restantes, la parte principal tiene otro sustituyente polar unido al núcleo espiro y/o tienen un sustituyente algo polar en el átomo de N de piperidina. No se proporciona ninguna sugerencia o indicación del

efecto de los compuestos sobre el receptor sigma.

Las solicitudes de patente EP 518 805 A y WO 02/102387 describen ligandos de receptores sigma que tienen estructuras de 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 dan a conocer derivados de pirazol caracterizados, entre otras cosas, por estar sustituidos con grupos amino-alcoxilo en diferentes posiciones del grupo pirazol.

La patente US 4.337.263 da a conocer 1-aril-4-arilsulfonil-3-amino-propoxi-1H-pirazoles en los que el grupo amino puede estar constituido por un grupo de ciclo de N como grupo morfolina, piperidina o pirrolidina. Se usan como agentes hipolipemiantes o 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 derivados de pirrolidina, piperidina, hidroxipiperidina, morfolina o piperazina.

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

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

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

La patente 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 morfolin-etoxilo.

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

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

Los documentos WO 2006/021462 y WO 2007/098964 describen derivados de pirazol como inhibidores selectivos del receptor sigma. Estos compuestos presentan en la posición 3 un grupo alcoxilo.

30 También el documento EP 1 829 866 A1 da a conocer pirazoles para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor sigma.

Existe todavía una necesidad de encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica frente al receptor sigma, que sean tanto eficaces como selectivos, y que tengan buenas propiedades de "capacidad farmacológica", es decir buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

Breve descripción de la invención y la divulgación adicional

35 Los inventores de la presente invención han encontrado sorprendentemente una familia de derivados de pirazol estructuralmente distintos que son inhibidores selectivos particularmente del receptor sigma. Los compuestos presentan un grupo pirazol que se caracteriza por la sustitución en la posición 3 con una cadena de alquilo que contiene una amina en su extremo y opcionalmente un resto oxa intermedio.

La presente invención se refiere a compuestos tal como se definen en la reivindicación 1.

40 Un aspecto de la divulgación adicional se refiere a un compuesto de fórmula general (I):

uso como medicamento, particularmente para el tratamiento y/o la profilaxis de un estado o enfermedad mediado por el receptor sigma.

5 Otro aspecto de esta divulgación se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de un estado o enfermedad mediado por el receptor sigma.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un estado o enfermedad mediado por el receptor sigma, comprendiendo el método administrar al sujeto que necesita un tratamiento o una profilaxis de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente.

10 En una realización, dicho estado o enfermedad mediada por el receptor sigma se selecciona del grupo que consiste en diarrea; trastornos de lipoproteínas; migraña; obesidad; niveles elevados de triglicéridos; quilomicronemia; disbetalipoproteinemia; hiperlipoproteinemia; hiperlipidemia; hiperlipidemia mixta; hipercolesterolemia; trastornos de lipoproteínas; hipertrigliceridemia; hipertrigliceridemia esporádica; disbetalipoproteinemia; hipertrigliceridemia hereditarias; artritis; hipertensión; arritmia; úlcera; déficits de aprendizaje, memoria y atención; trastornos cognitivos; enfermedades neurodegenerativas; enfermedades desmielinizantes; adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía; accidente cerebrovascular isquémico; epilepsia; accidente cerebrovascular; estrés; cáncer; estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación; y enfermedades autoinmunitarias.

20 En otra realización, dicho estado o enfermedad mediado por el receptor sigma se selecciona del grupo que consiste en dolor, preferiblemente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

En otra realización, se usa el compuesto de fórmula (I) como herramienta farmacológica.

Estos aspectos y realizaciones preferidas de los mismos se definen también adicionalmente en las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención y la divulgación adicional

25 En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el significado detallado a continuación.

30 “Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en de 1 a 12 átomos de carbono, que no contiene ninguna insaturación, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como arilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Radicales alquilo preferidos tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Si está sustituido con arilo, corresponde a un radical “arilaquilo”, tal como bencilo o fenetilo. Si está sustituido con heterociclilo, corresponde a un radical “heterocicliarquilo”. Si está sustituido con cicloalquilo, corresponde a un radical “cicloalquilarquilo”.

35 “Alquenilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en de 2 a 12 átomos de carbono, que contiene al menos una insaturación, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como arilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Radicales alquenilo preferidos tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono.

40 “Cicloalquilo” se refiere a un radical monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros estable que está saturado o parcialmente saturado, y que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, tal como ciclohexilo o adamantilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término “cicloalquilo” significa que incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como alquilo, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, etc.

45 “Arilo” se refiere a radicales de anillos aromáticos individuales y múltiples, incluyendo radicales de anillos múltiples que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo típicos contienen desde 1 hasta 3 anillos separados o condensados y desde 6 hasta aproximadamente 18 átomos de anillo de carbono, tales como radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halógeno, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxicarbonilo, etc.

50 “Heterociclilo” se refiere a un radical de anillo de 3 a 15 miembros estable que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros con uno o más heteroátomos. Puede ser aromático (es decir “heteroarilo”) o no aromático. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden

estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azepinas, bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, cumarina, morfolina; pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc.

“Alcoxilo” se refiere a un radical de fórmula $-OR_a$ en la que R_a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente que tiene uno o más (p.ej. 1, 2, 3 ó 4) enlaces de oxígeno y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o preferiblemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.

“Amino” se refiere a un radical de fórmula $-NH_2$, $-NHR_a$ o $-NR_aR_b$, opcionalmente cuaternizado, por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, propilamino, etc.

“Halógeno”, “halo” o “hal” se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

Las referencias en el presente documento a grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles (p. ej. 1, 2, 3 ó 4) con uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; acilo, tal como alcanóilo, por ejemplo grupo alcanóilo C_{1-6} y similares; carboxamido; grupos alquilo incluyendo los grupos que tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono y más preferiblemente de 1-3 átomos de carbono; grupos alqueno y alquino incluyendo grupos que tienen uno o más enlaces insaturados (p.ej. 1, 2, 3 ó 4) y desde 2 hasta aproximadamente 12 átomos carbonos o desde 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxilo que tienen uno o más enlaces de oxígeno (p.ej. 1, 2, 3 ó 4) y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxilo tal como fenoxilo; grupos alquiltio incluyendo los restos que tienen uno o más enlaces tioéter (p.ej. 1, 2, 3 ó 4) y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo incluyendo los restos que tienen uno o más enlaces sulfinilo (p.ej. 1, 2, 3 ó 4) y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo incluyendo los restos que tienen uno o más enlaces sulfonilo (p.ej. 1, 2, 3 ó 4) y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo tales como grupos que tienen uno o más átomos de N (p.ej. 1, 2, 3 ó 4) y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

El término “sal” debe entenderse como cualquier forma de un compuesto activo usado según esta invención en la que dicho compuesto está en forma iónica o está cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o está en disolución. Esta definición también incluye sales de amonio cuaternario y complejos de la molécula activa con otras moléculas e iones, particularmente, complejos formados por medio de interacciones iónicas. La definición incluye en particular sales fisiológicamente aceptables; este término debe entenderse como equivalente a “sales farmacológicamente aceptables”.

La expresión “sales farmacológicamente aceptables” en el contexto de esta invención significa cualquier sal que se tolera fisiológicamente (significando normalmente que no es tóxica, particularmente, como resultado del contraión) cuando se usa de manera apropiada para un tratamiento, aplicado o usado, particularmente, en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales fisiológicamente aceptables pueden estar formadas con aniones o ácidos y, en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención, normalmente protonado, por ejemplo en nitrógeno, tal como un catión y al menos un anión fisiológicamente tolerado, particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye específicamente en el contexto de esta invención una sal formada por un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerados, particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de este tipo de sales son los formados con: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

El término “solvato” según esta invención debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en la que dicho compuesto está unido mediante un enlace no covalente a otra molécula (normalmente un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, como por ejemplo, metanolato. Un solvato preferido es el hidrato.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina o bien como compuestos libres o bien como solvatos y está previsto que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente dentro de la técnica. Solvatos adecuados son solvatos farmacológicamente aceptables. En una realización particular, el solvato es un hidrato.

Cualquier compuesto que es un profármaco de un compuesto de fórmula (I) se da a conocer también en el presente

documento. El término “profármaco” se usa en su sentido más amplio y abarca los derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de los compuestos de fórmula I que incluyen restos biológicamente hidrolizables tales como amidas biológicamente hidrolizables, ésteres biológicamente hidrolizables, carbamatos biológicamente hidrolizables, carbonatos biológicamente hidrolizables, ureidos biológicamente hidrolizables y análogos de fosfato biológicamente hidrolizables. Preferiblemente, profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres alquílicos inferiores del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Pueden prepararse profármacos normalmente usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger “Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6^a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley), “Design and Applications of Prodrugs” (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers) y Krogsgaard-Larsen *et al.* “Textbook of Drug design and Discovery” Taylor & Francis (abril de 2002).

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

Además, cualquier compuesto mencionado en el presente documento puede existir como tautómeros. Específicamente, el término tautómero se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales de un compuesto que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isómerica a otra. Parejas tautoméricas comunes son amina-imina, amida-ácido imídico, ceto-enol, lactama-lactima, etc.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también pretenden incluir formas marcadas isotópicamente es decir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de al menos un carbono por carbono enriquecido con ¹³C o ¹⁴C, o la sustitución de al menos un nitrógeno por nitrógeno enriquecido con ¹⁵N están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I), o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Con forma farmacéuticamente aceptable quiere decirse, entre otras cosas, que tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y que no incluye materiales considerados tóxicos a niveles normales de dosificación. Los niveles de pureza para la sustancia farmacológica preferiblemente son superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, lo más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, es superior al 95% del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

La expresión “sales, solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables” se refiere a cualquier sal, éster, solvato farmacéuticamente aceptable, o cualquier otro compuesto que, tras la administración al receptor puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto tal como se describe en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que sales no farmacéuticamente aceptables se dan a conocer también en el presente documento dado que pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales profármacos y derivados puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “tratar”, “tratando” y “tratamiento” incluyen la erradicación, eliminación, reversión, alivio, modificación o control de un estado o enfermedad mediado por el receptor sigma.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “prevención”, “previniendo”, “preventivo”, “prevenir” y profilaxis se refieren a la capacidad de un compuesto de fórmula (I) para evitar, minimizar o dificultar la aparición o el desarrollo de un estado o enfermedad mediado por el receptor sigma antes de su aparición.

La expresión “herramienta farmacológica” se refiere a la propiedad de los compuestos de la invención a través de la que son ligandos particularmente selectivos para los receptores sigma, lo que implica que puede usarse el compuesto de fórmula (I), descrito en esta invención, como modelo para someter a prueba otros compuestos como ligandos sigma, por ejemplo, reemplazándose un ligando radiactivo, y también pueden usarse para modelar acciones fisiológicas relacionadas con los receptores sigma.

En una realización, R¹ en la fórmula (I) anterior se selecciona de un grupo heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido de 5 a 10 miembros que contiene preferiblemente N, O o S como miembro de anillo; un grupo arilo sustituido o no sustituido de 5 a 10 miembros; y un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido de 5 a 10 miembros.

En una realización preferida, R¹ en la fórmula (I) anterior se selecciona de ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclohexilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, naftilo sustituido o no sustituido, tiofeno sustituido o no sustituido, benzotiofeno sustituido o no sustituido, benzofurano sustituido o no sustituido, piridina sustituida o no sustituida y quinolina sustituida o no sustituida.

En una realización aún más preferida, R¹ en la fórmula (I) anterior se selecciona del grupo que consiste en: 2-tienilo, 3-tienilo, 2,5-dicloro-3-tienilo, 2,3-dicloro-5-tienilo, 2,3-dicloro-4-tienilo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo, 4-benzotienilo, 5-benzotienilo, 7-benzotienilo, 2-benzofurilo, 5-benzofurilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 5 En otra realización preferida, R¹ en la fórmula (I) anterior es un α o β naftilo, seleccionado preferiblemente de los siguientes grupos α o β -naftilo: 7-hidroxi-2-naftilo, 6-hidroxi-2-naftilo, 5-hidroxi-2-naftilo, 6-fluoro-2-naftilo, 6-metoxi-2-naftilo, 6-bromo-2-naftilo, 6-hidroximetil-2-naftilo, 6-fluorometil-2-naftilo, 7-hidroxi-1-naftilo, 6-hidroxi-1-naftilo, 5-hidroxi-1-naftilo, 5-fluoro-1-naftilo, 5-bromo-1-naftilo y 1-naftilo.

- 10 En otra realización, R² y R³ en la fórmula (I) se seleccionan independientemente de H y grupo alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, preferiblemente metilo. Realizaciones más particulares son aquéllas en las que R² es metilo y R³ es H, o R² y R³ son simultáneamente H o simultáneamente metilo.

En una realización preferida, R⁴ y R⁵ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido. Más preferiblemente, R⁴ y R⁵ forman juntos un grupo morfolin-4-ilo, un grupo piperidinilo, grupo pirrolidinilo o un grupo piperazin-4-ilo.

- 15 Los valores preferidos para m y n son independientemente 1 y 2.

Además, X representa preferiblemente un átomo de oxígeno o un grupo -CH₂-.

En realizaciones preferidas adicionales, se combinan las preferencias descritas anteriormente para los diferentes sustituyentes. La presente divulgación también se refiere a tales combinaciones de sustituciones preferidas en la fórmula (I) anterior.

- 20 Los compuestos individuales particulares de la divulgación que entran dentro de la fórmula (I) incluyen los compuestos enumerados a continuación:

4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,

4-(2-((5-metil-1-(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,

4-(3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)propil)morfolina,

- 25 4-(3-(5-metil-1-(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)propil)morfolina,

4-(2-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)etoxi)etil)morfolina,

4-(2-((1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,

4-(3-(1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)propil)morfolina,

1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-((2-(pirrolidin-1-il)etoxi)metil)-1*H*-pirazol,

- 30 1-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperidina,

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

(2*S*,6*R*)-4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)-2,6-dimetilmorfolina,

4-(2-((5-metil-1-(quinolin-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,

4-(4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)butil)morfolina,

- 35 4-(3-(5-metil-1-(quinolin-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)propil)morfolina,

4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,

4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,

4-(3-(1-(quinolin-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)propil)morfolina,

4-(4-(1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)butil)morfolina,

- 40 4-(4-(5-metil-1-(quinolin-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)butil)morfolina,

4-(3-((1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)propil)morfolina,

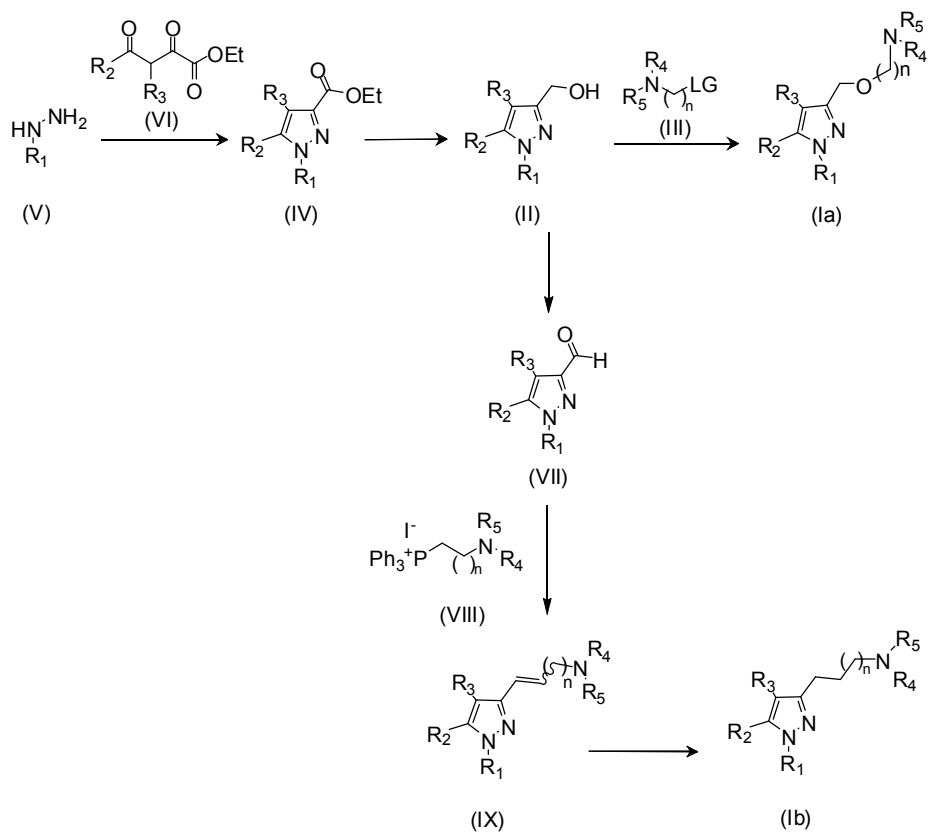
4-(2-((1-ciclopentil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,

- Clorhidrato de 1-(4-(2-((1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona,
 Clorhidrato de (3*S*,5*R*)-1-(2-((1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)-3,5-dimetilpiperazina,
 Clorhidrato de 4-(2-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)etoxi)etil)morfolina,
 Clorhidrato de 4-(2-((1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,
 5 Clorhidrato de 4-(2-((1-ciclohexil-4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,
 1-(4-(2-((1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona,
 1-(4-(3-((1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)propil)piperazin-1-il)etanona,
 1-(4-(4-((1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)butil)piperazin-1-il)etanona,
 1-(4-(4-((1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)butil)piperazin-1-il)etanona,
 10 1-(4-(3-((1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)propil)piperazin-1-il)etanona,
 1-(4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona,
 1-(4-(3-((1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)propil)piperazin-1-yl)etanona,
 1-(4-(4-((1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)butil)piperazin-1-il)etanona,
 1-(4-(3-((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)propil)piperazin-1-il)etanona,
 15 1-(4-(3-((1-(3,4-difluorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)propil)piperazin-1-il)etanona,
 1-(4-(3-((1-(3,4-difluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)propil)piperazin-1-il)etanona,
 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona,
 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona,
 4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,
 20 4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,
 4-(3-((1-(3,4-difluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)propil)morfolina,
 1-(4-(2-((1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)propan-1-ona,
 1-(4-(2-((1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona,
 1-(4-(2-((1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)propan-1-ona,
 25 1-(4-(2-((1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona,
 1-(4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)propan-1-ona,
 1-(4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona,
 1-(4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)propan-1-ona,
 1-(4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona,
 30 o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula general (I) tal como se describió anteriormente.

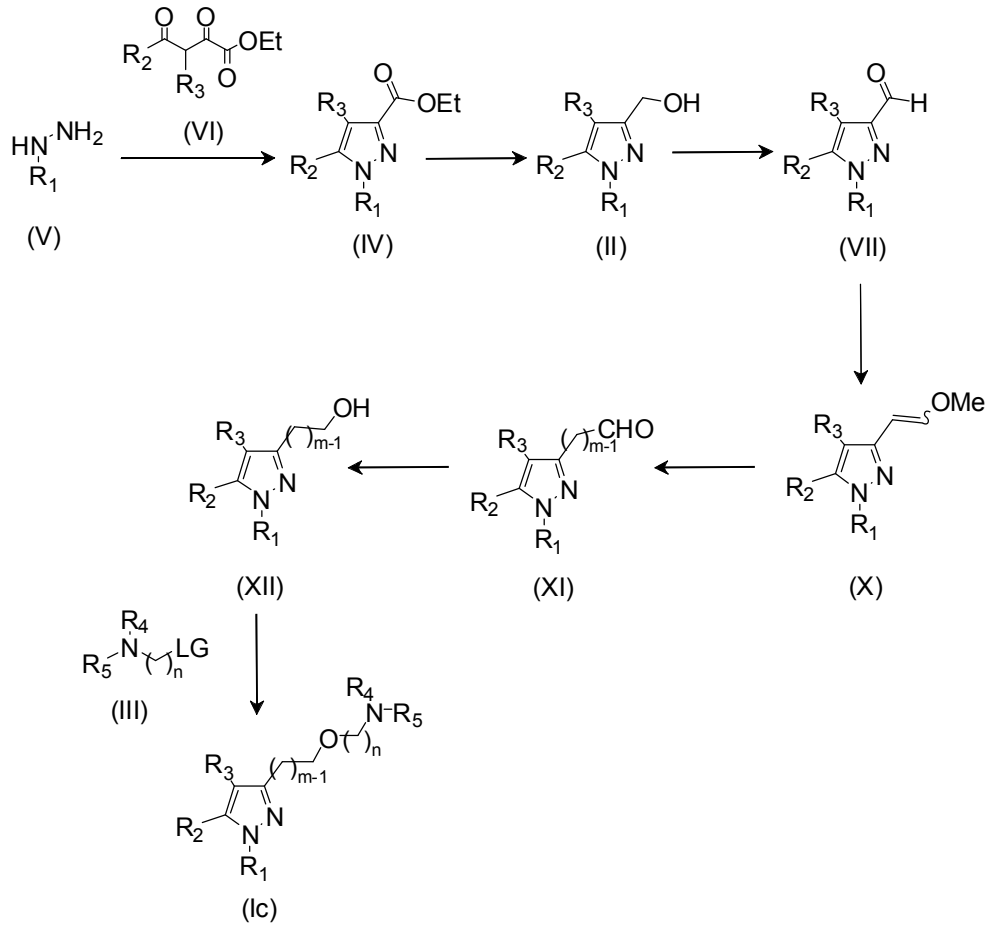
Pueden prepararse los compuestos correspondientes a realizaciones preferidas según la fórmula general (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) tal como sigue:

Esquema de reacción (I)

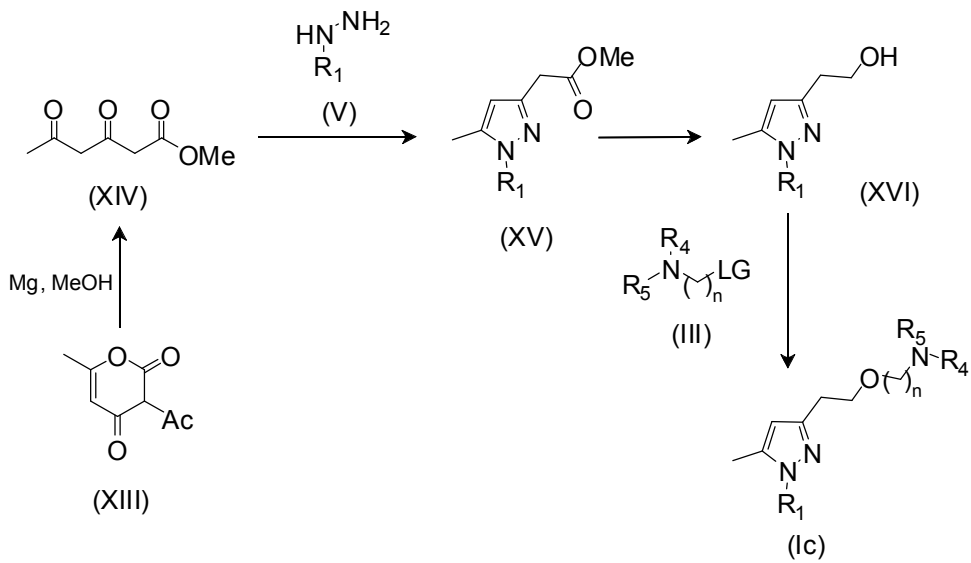


Esquema de reacción (II)

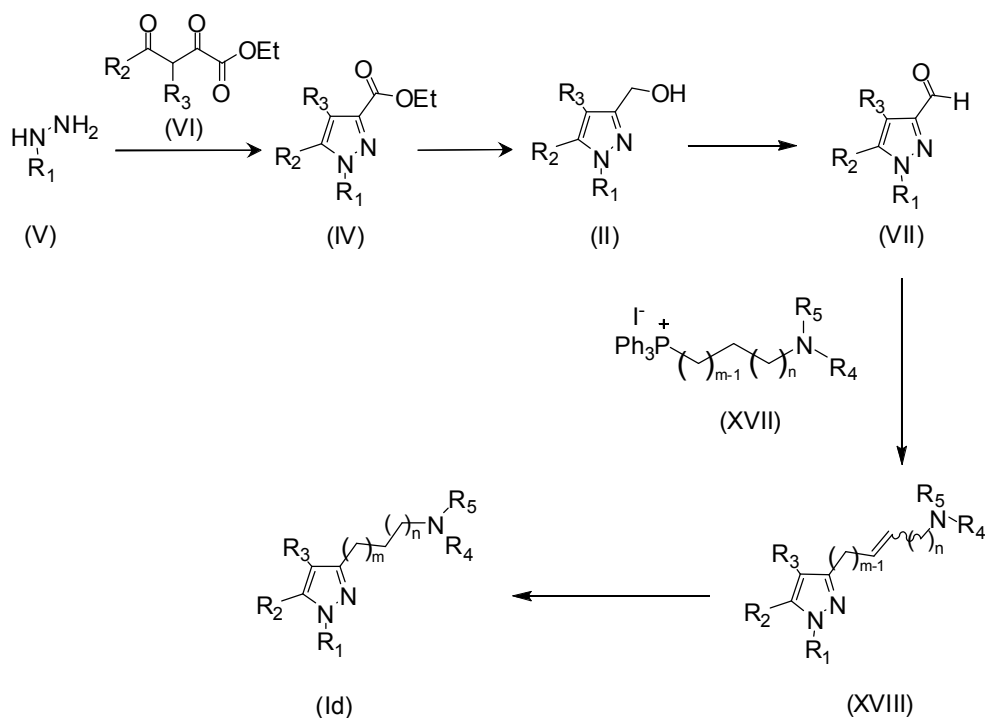
Método A



Método B



Esquema de reacción (III)



5 Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ia):

Reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base y un disolvente adecuado; en la que LG representa un grupo saliente que puede seleccionarse de un haluro, por ejemplo bromuro o cloruro, o un grupo arilsulfonilo, por ejemplo, mesilato, triflato o tosilato y similares. Se lleva a cabo esta reacción en un disolvente adecuado que será un disolvente inerte en la reacción, tal como hidrocarburos como tolueno; hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, cloroformo; disolventes apróticos dipolares tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica (HMPT); éteres tales como tetrahidrofurano (THF), mezclas de los mismos con agua, y similares. La base es lo suficientemente fuerte como para quitar un hidrógeno del grupo hidroxilo, por ejemplo un álcali de hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio o hidruro de sodio, o un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido o etóxido de sodio o de potasio, terc-butóxido de potasio, o carbonato de potasio, trietilamina, piridina, yoduro de sodio, carbonato de cesio, etc.

Los compuestos de fórmula (III) están disponibles comercialmente o se obtienen mediante métodos conocidos por el experto en la técnica tal como por ejemplo los descritos en el documento EP0529973.

Pueden obtenerse productos intermedios de fórmula (II) tal como se describe en el documento WO2007079086, mediante reducción de un compuesto de fórmula (IV).

Pueden obtenerse pirazol-carboxilatos de fórmula (IV) tal como se describe en el documento WO2007079086, mediante reacción de un derivado de hidrazina (V) con una 1,3-dicetona de fórmula (VI) en un disolvente adecuado tal como ácido acético.

Las hidrazinas (V) pueden estar disponibles comercialmente u obtenerse a partir de un derivado nitro, amino o halo-sustituido adecuado mediante métodos conocidos generalmente por el experto en la técnica. (*J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 6621; *Angew. Chem., Int. Ed.* 1998, 37, 2090).

Pueden obtenerse 1,3-dicetonas (VI) mediante una condensación de Claisen entre una alquilcetona de fórmula CH_3COR_2 y oxalato de dietilo.

Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ib):

Pueden obtenerse compuestos de fórmula (Ib) mediante reducción de un compuesto de fórmula (IX) mediante métodos conocidos por el experto en la técnica. (Paul N. Rylander en "*Hydrogenation Methods*", Ed. Academic

Press, 1990).

5 Puede obtenerse un compuesto de fórmula (IX) mediante reacción de un compuesto de fórmula (VII) con una sal de fosfonio de fórmula (VIII) en presencia de una base y un disolvente adecuado. El disolvente adecuado será un disolvente inerte en la reacción, tal como hidrocarburos como tolueno; hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, cloroformo; disolventes apróticos dipolares tales como N,N-dimetilformamida (DMF) y similares; éteres tales como tetrahidrofurano (THF) y similares; y la base, por ejemplo un álcali de hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, o un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido o etóxido de sodio o de potasio, terc-butóxido de potasio, o carbonato de potasio, butil-litio, trietilamina, piridina, etc. (*Chem. Rev.* 1989, 89, 863-927; *Top. Stereochem.* 1994, 21, 1).

10 Se obtienen sales de fosfonio (VIII) mediante métodos conocidos por el experto en la técnica a partir de haluros disponibles comercialmente mediante reacción con trifenilfosfina en presencia de un disolvente adecuado. (I. Gosney, A. G. Rowley en "*Organophosphorous Reagents in Organic Synthesis*", Ed. J. I. G. Cadogan, Academic Press, Nueva York, 1979, cap. 2; *J Org. Chem.* 1984, 49, 4293-4295 y bibliografía citada en el mismo).

15 Pueden obtenerse compuestos de fórmula (VII) mediante oxidación de los productos intermedios (II) descritos anteriormente en presencia de un agente oxidante adecuado tal como óxido de manganeso (IV) en un disolvente adecuado tal como hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, cloroformo. (Gabriel Tojo, Marcos Fernández en "*Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: A Guide to Current Common Practice*", Ed. Springer, 2006, cap. 8).

Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ic):

20 Según método A:

Reacción de un compuesto de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base y un disolvente adecuado; en la que LG representa un grupo saliente que puede seleccionarse de un haluro, por ejemplo bromuro o cloruro, o un grupo arilsulfonilo, por ejemplo, mesilato, triflato o tosilato y similares. Se lleva a cabo esta reacción en un disolvente adecuado que será un disolvente inerte en la reacción, tal como hidrocarburos como tolueno; hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, cloroformo; disolventes apróticos dipolares tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica (HMPPT); éteres tales como tetrahidrofurano (THF), mezclas de los mismos con agua, y similares. La base es lo suficientemente fuerte como para quitar un hidrógeno del grupo hidroxilo, por ejemplo un álcali de hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio o hidruro de sodio, o un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido o etóxido de sodio o de potasio, terc-butóxido de potasio, o carbonato de potasio, trietilamina, piridina, yoduro de sodio, carbonato de cesio, etc.

25

30

Los compuestos de fórmula (III) están disponibles comercialmente o se obtienen mediante métodos conocidos por el experto en la técnica tal como por ejemplo los descritos en el documento EP0529973.

35 Pueden obtenerse productos intermedios de fórmula (XII) tal como se describe en el documento WO2007079086, mediante reducción de un compuesto de fórmula (XI).

Pueden obtenerse los compuestos de fórmula (XI) por hidrólisis ácida mediante métodos conocidos por el experto en la técnica.

40 Puede obtenerse un compuesto de fórmula (X) mediante reacción de un compuesto de fórmula (VII) con una sal de fosfonio en presencia de una base y un disolvente adecuado. El disolvente adecuado será un disolvente inerte en la reacción, tal como hidrocarburos como tolueno; hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, cloroformo; disolventes apróticos dipolares tales como N,N-dimetilformamida (DMF) y similares; éteres tales como tetrahidrofurano (THF) y similares; y la base, por ejemplo un álcali de hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, o un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido o etóxido de sodio o de potasio, terc-butóxido de potasio, o carbonato de potasio, butil-litio, trietilamina, piridina, etc. (*Chem. Rev.* 1989, 89, 863-927; *Top. Stereochem.* 1994, 21, 1).

45

Se obtienen sales de fosfonio mediante métodos conocidos por el experto en la técnica a partir de haluros disponibles comercialmente mediante reacción con trifenilfosfina en presencia de un disolvente adecuado. (I. Gosney, A. G. Rowley en "*Organophosphorous Reagents in Organic Synthesis*", Ed. J. I. G. Cadogan, Academic Press, Nueva York, 1979, cap. 2; *J Org. Chem.* 1984, 49, 4293-4295 y bibliografía citada en el mismo).

50 Pueden obtenerse compuestos de fórmula (VII) mediante oxidación de los productos intermedios (II) descritos anteriormente en presencia de un agente oxidante adecuado tal como óxido de manganeso en un disolvente adecuado tal como hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, cloroformo. (Gabriel Tojo, Marcos Fernández en "*Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: A Guide to Current Common Practice*", Ed. Springer, 2006, cap. 8).

55 Pueden obtenerse productos intermedios de fórmula (II) tal como se describe en el documento WO2007079086,

mediante reducción de un compuesto de fórmula (IV).

Pueden obtenerse pirazol-carboxilatos de fórmula (IV) tal como se describe en el documento WO2007079086, mediante reacción de un derivado de hidrazina (V) con una 1,3-dicetona de fórmula (VI) en un disolvente adecuado tal como ácido acético.

- 5 Las hidrazinas (V) pueden estar disponibles comercialmente u obtenerse a partir de un derivado nitro, amino o halo-sustituido adecuado mediante métodos conocidos generalmente por el experto en la técnica. (*J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 6621; *Angew. Chem., Int. Ed.* 1998, 37, 2090).

Pueden obtenerse 1,3-dicetonas (VI) mediante una condensación de Claisen entre una alquilcetona de fórmula CH_3COR_2 y oxalato de dietilo.

10 *Según método B:*

Reacción de un compuesto de fórmula (XVI) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base y un disolvente adecuado; en la que LG representa un grupo saliente que puede seleccionarse de un haluro, por ejemplo bromuro o cloruro, o un grupo arilsulfonilo, por ejemplo, mesilato, triflato o tosilato y similares. Se lleva a cabo esta reacción en un disolvente adecuado que será un disolvente inerte en la reacción, tal como hidrocarburos como tolueno; hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, cloroformo; disolventes apróticos dipolares tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica (HMPT); éteres tales como tetrahidrofurano (THF), mezclas de los mismos con agua, y similares. La base es lo suficientemente fuerte como para quitar un hidrógeno del grupo hidroxilo, por ejemplo un álcali de hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio o hidruro de sodio, o un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido o etóxido de sodio o de potasio, terc-butóxido de potasio, o carbonato de potasio, trietilamina, piridina, yoduro de sodio, carbonato de cesio, etc.

Los compuestos de fórmula (III) están disponibles comercialmente o se obtienen mediante métodos conocidos por el experto en la técnica tal como por ejemplo los descritos en el documento EP0529973.

25 Pueden obtenerse productos intermedios de fórmula (XVI) tal como se describe en el documento WO2007079086, mediante reducción de un compuesto de fórmula (XV).

Pueden obtenerse pirazol-carboxilatos de fórmula (XV) tal como se describe en el documento WO2007079086, mediante reacción de un derivado de hidrazina (V) con 3,5-dioxohexanoato de metilo de fórmula (XIV) en un disolvente adecuado tal como MeOH.

30 Las hidrazinas (V) pueden estar disponibles comercialmente u obtenerse a partir de un derivado nitro, amino o halo-sustituido adecuado mediante métodos conocidos generalmente por el experto en la técnica. (*J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 6621; *Angew. Chem., Int. Ed.* 1998, 37, 2090).

Puede obtenerse 3,5-dioxohexanoato de metilo (XIV) mediante reacción entre un ácido dehidroacético (XIII) disponible comercialmente y magnesio en MeOH (*Tetrahedron Letters* 2010, 51, 2741).

Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Id):

35 El procedimiento es el mismo que el descrito anteriormente para los compuestos de fórmula (Ib), usando el compuesto apropiado (XVII).

Durante los procedimientos descritos anteriormente, puede ser necesaria y/o deseable la protección de grupos sensibles o de reactivos. Puede realizarse la introducción de grupos protectores convencionales así como su eliminación mediante métodos bien conocidos para los expertos en la técnica.

40 Si se obtienen los propios compuestos de fórmula general (I) en forma de una mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o diastereómeros, pueden separarse dichas mezclas mediante procedimientos convencionales conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo métodos cromatográficos o cristalización fraccionada con reactivos quirales. Si existen centros quirales, pueden prepararse los compuestos en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales o bien mediante síntesis enantioespecífica o bien mediante resolución.

45 También pueden obtenerse solvatos, preferiblemente hidratos, de los compuestos de fórmula general (I), de los estereoisómeros correspondientes, o de las sales correspondientes de los mismos mediante procedimientos convencionales conocidos para los expertos en la técnica.

50 Si se requiere, puede llevarse a cabo la purificación y el aislamiento de los compuestos de la invención de fórmula general (I), de un estereoisómero, o sal, o solvato o cualquier producto intermedio correspondiente de los mismos mediante métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo métodos cromatográficos o recristalización.

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

- 5 La presente divulgación proporciona además medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta divulgación, o una sal, derivado, profármaco o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su administración a un paciente, especialmente un ser humano.

10 El término "excipiente" se refiere a componentes de un compuesto farmacológico distintos del principio activo (definición obtenida de la Agencia Europea del Medicamento, AEM). Incluyen preferiblemente un "portador, adyuvantes y/o vehículo". Los portadores son formas en las que se incorporan sustancias para mejorar la administración y la eficacia de los fármacos. Se usan portadores farmacológicos en sistemas de administración de fármacos tales como la tecnología de liberación controlada para prolongar las acciones farmacológicas *in vivo*, disminuir el metabolismo del fármaco y reducir la toxicidad del fármaco. Se usan también portadores en diseños para
15 aumentar la eficacia de la administración del fármaco a los sitios diana de acciones farmacológicas (*U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health*). El adyuvante es una sustancia añadida a un producto farmacológico que afecta a la acción del principio activo de una manera predecible. El vehículo es un excipiente o una sustancia, preferiblemente sin acción terapéutica, usado como medio para proporcionar volumen para la administración de medicamentos (Stedman's Medical Spellchecker, © 2006 Lippincot Williams & Wilkins). Tales
20 portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyen los de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares, excipientes, disgregantes, agentes humectantes o diluyentes. Se describen portadores farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. La selección de estos excipientes y las cantidades que van a usarse dependerán de la forma de aplicación de la
25 composición farmacéutica.

El medicamento o la composición farmacéutica según la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación a seres humanos y/o animales, preferiblemente seres humanos incluyendo lactantes, niños y adultos y puede producirse mediante procedimientos convencionales conocidos para los expertos en la técnica. Por tanto, puede adaptarse la formulación según la invención para aplicación tópica o sistémica,
30 particularmente para vía dérmica, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intra-articular, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, intravesical, intraósea, intracavernosa, pulmonar, bucal, sublingual, ocular, intravítrea, intranasal, percutánea, rectal, vaginal, oral, epidural, intratecal, intraventricular, intracerebral, intracerebroventricular, intracisternal, intraespinal, periespinal, intracraneal, administración por medio de agujas o catéteres con o sin dispositivos de bomba, u otras vías de aplicación.

35 En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas están en forma oral, o bien sólida o bien líquida. Formas de dosis adecuadas para administración oral pueden ser comprimidos, píldoras, comprimidos oblongos, cápsulas de gelatina, gomas de mascar, cápsulas, gránulos, gotas, jarabes o disoluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz,
40 fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

Las composiciones orales sólidas pueden prepararse mediante métodos convencionales de mezclado, llenado o preparación de comprimidos. Pueden usarse operaciones de mezclado repetidas para distribuir el agente activo por
45 todas partes de esas composiciones empleando grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse por ejemplo mediante granulación húmeda o seca y recubrirse opcionalmente según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

50 También pueden adaptarse las composiciones farmacéuticas para administración parenteral, tal como disoluciones, suspensiones o preparaciones de polvo que puede reconstituirse estériles, aerosoles o pulverizadores en la forma de dosificación unitaria apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados, tales como agentes de carga, agentes de tamponamiento o tensioactivos.

Puede formularse la composición de la invención como depósitos en forma disuelta o en parches, para aplicación percutánea.

55 Las aplicaciones en la piel incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

La forma adecuada de aplicación rectal es por medio de supositorios.

Se prepararán las formulaciones mencionadas usando métodos convencionales tales como los descritos o mencionados en las farmacopeas española y estadounidense y textos de referencia similares.

En una realización de la invención, se prefiere que se use el compuesto de fórmula (I) en cantidades terapéuticamente eficaces. El médico determinará la dosificación de los presentes agentes terapéuticos que será la más adecuada y variará con la forma de administración y el compuesto particular elegido, y además, variará con el paciente en tratamiento, la edad del paciente, el tipo de enfermedad o estado que se esté tratando. Cuando se administre la composición por vía oral, se requerirán cantidades más grandes del agente activo para producir el mismo efecto que una cantidad más pequeña administrada por vía parenteral. Los compuestos son útiles de la misma manera que agentes terapéuticos comparables y el nivel de dosificación es del mismo orden de magnitud que se emplea generalmente con estos otros agentes terapéuticos. Normalmente se administrarán compuestos activos una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces diarias, con dosis diarias totales típicas en el intervalo de desde 0,1 hasta 1000 mg/kg/día.

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

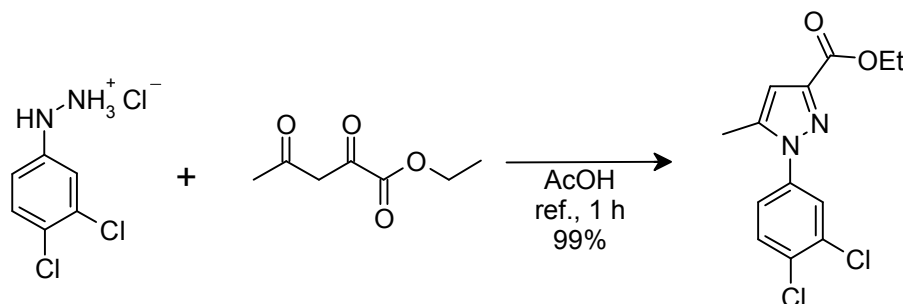
Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de ciertas realizaciones de la invención y no pueden considerarse restrictivos de ninguna manera.

Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis de 4-(2-[[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]metoxi]etil)morfolina

1.1 Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

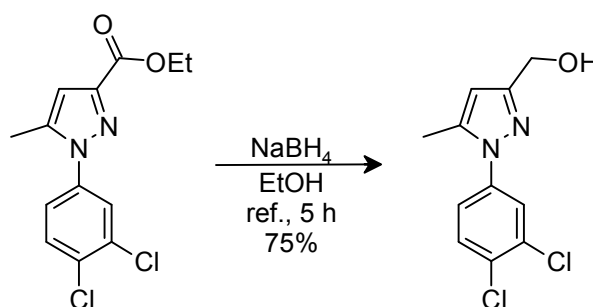


Se añadió acetopiruvato de etilo (74 mg, 0,468 mmoles) sobre una suspensión del material de partida (100 mg, 0,468 mmoles) en AcOH (5 ml) y se sometió a reflujo la mezcla durante 1 h. Entonces, se dejó enfriar hasta t.a. y se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml). Se lavó la fase orgánica con H₂O (1x10 ml) y con NaOH ac. al 10% (2x10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo (171 mg) mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 21%/hexano), produciendo 139 mg del producto deseado (R_f = 0,6 (AcOEt al 30%/hexano), sólido amarillo pálido, rendimiento del 99%).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H, ArH); 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H, ArH); 7,32 (dd, J = 2,4 y 8,3 Hz, 1H, ArH); 6,72 (s, 1H, ArH); 4,39 (c, J = 6,8 Hz, 2H, CH₂); 2,34 (s, 3H, CH₃); 1,39 (t, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃).

EM-IE+ m/z: 300,0 (M+1).

1.2 Síntesis de [1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]metanol



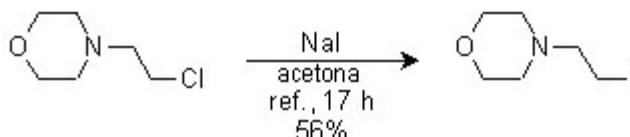
Se añadió NaBH₄ (104 mg, 2,76 mmoles) sobre una suspensión del éster de partida (551 mg, 1,84 mmoles) en EtOH (12 ml). Se sometió a reflujo la mezcla (se disuelve cuando está a reflujo) durante 1 h, y entonces se añadió más NaBH₄ (104 mg, 2,76 mmoles). Se sometió a reflujo durante 4 h adicionales, y se dejó enfriar hasta t.a. Se vertió en

H₂O (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2x10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NH₄Cl ac. sat. (1x15 ml) y con H₂O (1x15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 42-60%/hexano) produciendo 354 mg del producto deseado (*R_f* = 0,5 (MeOH al 10%/CH₂Cl₂), sólido amarillo, rendimiento del 75%).

5

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, ArH); 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, ArH); 7,52 (m, 1H, ArH); 6,43 (s, 1H, ArH); 4,91 (s, 2H, CH₂); 2,57 (s, 3H, CH₃).

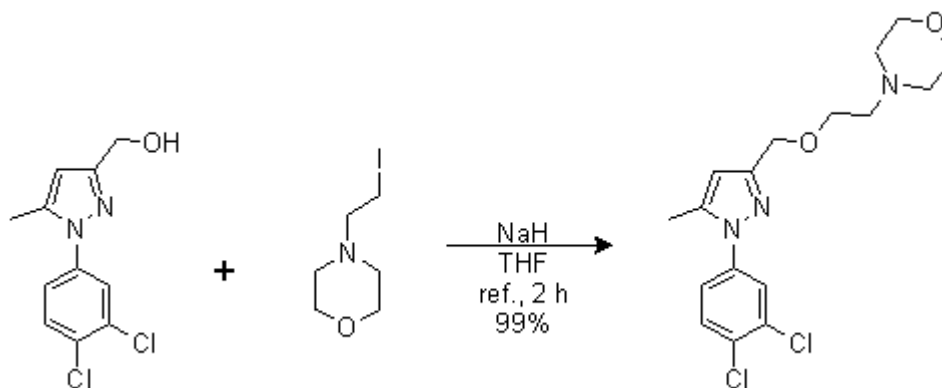
1.3 Síntesis de 4-(2-yodoetil)morfolina



10 Se añadió NaI (25,54 g, 170,40 mmoles) sobre una suspensión del cloruro de partida (8,5 g, 56,80 mmoles) en acetona (150 ml). Se sometió a reflujo la mezcla durante 17 h, entonces se dejó enfriar hasta t.a. y se filtró, lavando con CH₂Cl₂ (3x100 ml). Se lavó el filtrado con H₂O (3x250 ml), se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad produciendo 7,71 g del yoduro deseado (*R_f* = 0,4 (AcOEt al 40%/hexano), sólido amarillo oleoso, rendimiento del 56%).

15 ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 3,64 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H, CH₂); 3,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH₂); 2,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH₂); 2,42 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H, CH₂).

1.4 Síntesis de 4-(2-([1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]metoxi)etil)morfolina



20 Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 25 mg, 0,622 mmoles) sobre una disolución del alcohol de partida (80 mg, 0,311 mmoles) en THF (3 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 10 min. h, y se añadió el yoduro de partida (225 mg, 0,933 mmoles) en THF (2 ml). Se sometió a reflujo la mezcla durante 2 h, entonces se dejó enfriar hasta t.a. y se vertió en NaHCO₃ ac. sat. (8,0 ml). Se añadió CH₂Cl₂ (10 ml) y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2x8 ml), y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 3-5,2%/CH₂Cl₂) produciendo 114 mg del producto deseado (*R_f* = 0,5 (MeOH al 10%/CH₂Cl₂), sólido color crema, rendimiento del 99%).

25

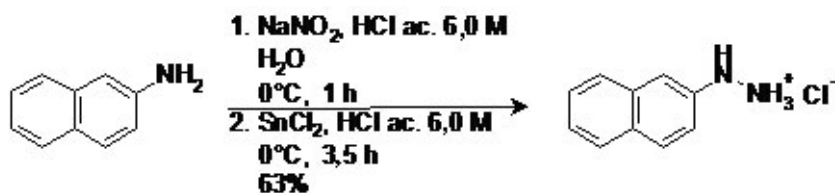
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7,59 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, ArH); 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, ArH); 7,32-7,27 (dd, *J* = 2,5 y 8,6 Hz, 1H, ArH); 6,24 (s, 1H, ArH); 4,54 (s, 2H, CH₂); 3,73 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H, CH₂); 3,65 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂); 2,62 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂); 2,51 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H, CH₂); 2,35 (s, 3H, CH₃).

30 EM-IE+ *m/z*: 370,3, 372,3 (M+1).

Ejemplo 2

Síntesis de 4-(2-([1-(2-naftil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]metoxi)etil)morfolina

2.1 Síntesis de clorhidrato de 2-naftilhidrazina

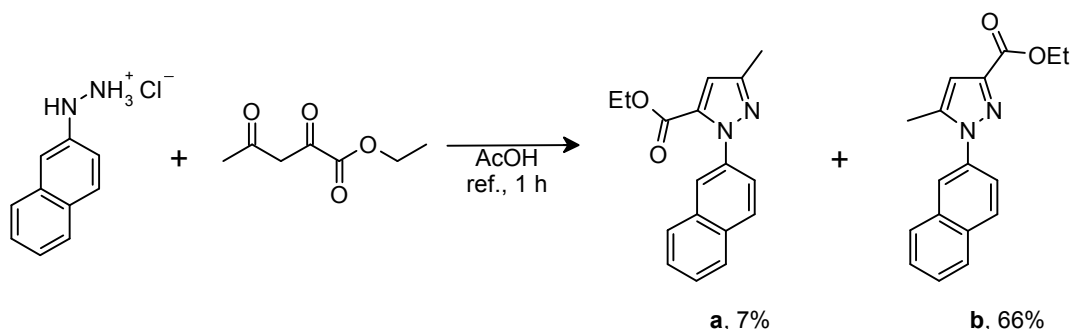


- 5 Se añadió lentamente NaNO₂ (578 mg, 8,38 mmoles) en H₂O (1,2 ml) (2 min. de adición) sobre una suspensión de 2-naftilamina (800 mg, 5,59 mmoles) en HCl ac. 6,0 M (6 ml) enfrida en un baño de H₂O-hielo. Se agitó la disolución resultante en baño de H₂O-hielo durante 1 h, y se añadió lentamente SnCl₂ (3,71 g, 19,56 moles) (5 min. de adición). Se agitó la suspensión resultante en baño de H₂O-hielo durante 3,5 h, y entonces se filtró. Se lavó sucesivamente el sólido con H₂O a 0°C (4x8 ml), con H₂O a t.a. (1x8 ml), con Et₂O a 0°C (2x4 ml), con Et₂O/hexano (1:1, 2x4 ml) y con hexano (2x5 ml). Se secó el sólido produciendo 690 mg del producto deseado (*R_f* = 0,7 (AcOEt al 40%/hexano), sólido color crema, rendimiento del 63%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 250 MHz, δ): 7,81 (m, 2H, ArH); 7,71 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, ArH); 7,49-7,19 (m, 4H, ArH).

- 10 EM-IE+ *m/z*: 159,1 (M-HCl+1).

2.2 Síntesis de 5-metil-1-(2-naftil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo

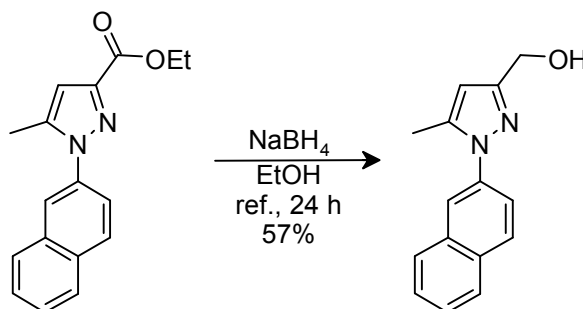


- 15 Se añadió acetopiruvato de etilo (544 mg, 3,44 mmoles) sobre una suspensión de la hidrazina de partida (670 mg, 3,44 mmoles) en AcOH (5 ml). Se sometió a reflujo la suspensión resultante durante 1 h, entonces se dejó enfriar hasta t.a., y se diluyó con CH₂Cl₂ (15 ml). Se lavó sucesivamente la fase orgánica con H₂O (2x20 ml), con NaOH ac. al 10% (1x20 ml) y de nuevo con H₂O (1x20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 15-41%/hexano), produciendo 68 mg de isómero a (*R_f* = 0,8 (AcOEt al 20%/hexano), sólido naranja, rendimiento del 7%) y 640 mg de isómero b (*R_f* = 0,6 (AcOEt al 20%/hexano), sólido naranja, rendimiento del 66%).

- 20 ¹H-RMN, isómero b (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7,95-7,84 (m, 4H, ArH); 7,60-7,51 (m, 3H, ArH); 6,78 (s, 1H, ArH); 4,43 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂); 2,38 (s, 3H, CH₃); 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃).

¹H-RMN, isómero a (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7,91-7,85 (m, 4H, ArH); 7,53-7,48 (m, 3H, ArH); 6,86 (s, 1H, ArH); 4,22 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂); 2,39 (s, 3H, CH₃); 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃).

2.3 Síntesis de [5-metil-1-(2-naftil)-1*H*-pirazol-3-il]metanol

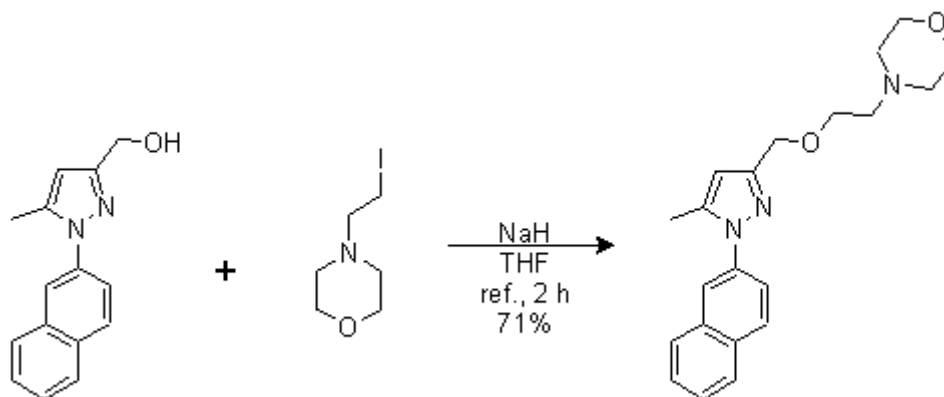


- 25 Se añadió NaBH₄ (129 mg, 3,42 mmoles) sobre una suspensión del éster de partida (640 mg, 2,28 mmoles) en EtOH (15 ml). Se sometió a reflujo la mezcla (se disuelve cuando está a reflujo) durante 1,5 h, y entonces se añadió más NaBH₄ (640 mg, 2,28 mmoles). Se sometió a reflujo durante otras 4 h, y se añadió más NaBH₄ (640 mg, 2,28 mmoles).

mmoles). Tras otras 2,5 h, se añadió más NaBH₄ (640 mg, 2,28 mmoles) y se sometió a reflujo durante otras 16 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta t.a. y se vertió en H₂O (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2x15 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con NH₄Cl ac. sat. (2x30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 60-70%/hexano), produciendo 309 mg del producto deseado (R_f = 0,2 (AcOEt al 40%/hexano), sólido amarillo, rendimiento del 57%).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7,96-7,96 (m, 4H, ArH); 7,61 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, ArH); 7,56 (m, 2H, ArH); 6,25 (s, 1H, ArH); 4,74 (sa, 2H, CH₂); 2,39 (s, 3H, CH₃).

2.4 Síntesis de 4-(2-[[1-(2-naftil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il]metoxi]etil)morfolina



Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 56 mg, 1,40 mmoles) sobre una disolución del alcohol de partida (167 mg, 0,70 mmoles) en THF (6 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 5 min., y se añadió el yoduro de partida (354 mg, 1,47 mmoles) en THF (2 ml). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 2 h, entonces se dejó enfriar hasta t.a., y se vertió en NaHCO₃ ac. sat. (15 ml). Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2x10 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaHCO₃ ac. sat. (1x20 ml) y con H₂O (1x10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 4%/CH₂Cl₂), produciendo 176 mg del producto deseado (R_f = 0,1 (MeOH al 5%/CH₂Cl₂), aceite naranja, rendimiento del 71%).

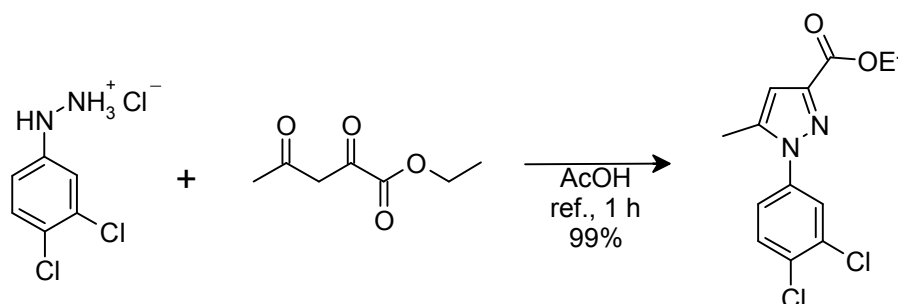
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7,89 (m, 4H, ArH); 7,61-7,50 (m, 3H, ArH); 6,28 (s, 1H, ArH); 4,60 (s, 2H, CH₂); 3,74 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H, CH₂); 3,69 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂); 2,65 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂); 2,53 (m, 4H, CH₂); 2,39 (s, 3H, CH₃).

EM-IE+ *m/z*: 352,4 (M+1).

Ejemplo 3

Síntesis de 4-{3-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il]propil}morfolina

3.1 Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo

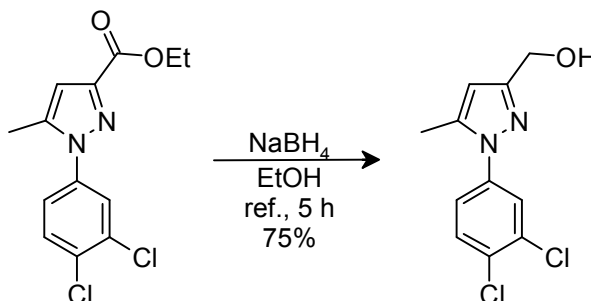


Se añadió acetopiruvato de etilo (74 mg, 0,468 mmoles) sobre una suspensión del material de partida (100 mg, 0,468 mmoles) en AcOH (5 ml). Se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 1 h, entonces se dejó enfriar hasta t.a. y se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml). Se lavó la fase orgánica con H₂O (1x10 ml) y con NaOH ac. al 10% (2x10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo (171 mg) mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 21%/hexano), produciendo 139 mg del producto deseado (R_f = 0,6 (AcOEt al 30%/hexano), sólido amarillo pálido, rendimiento del 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 7,62 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, ArH); 7,54 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, ArH); 7,32 (dd, $J = 2,4$ y 8,3 Hz, 1H, ArH); 6,72 (s, 1H, ArH); 4,39 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH_2); 2,34 (s, 3H, CH_3); 1,39 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3).

EM-IE+ m/z : 300,0 ($M+1$).

3.2 Síntesis de [1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]metanol



5

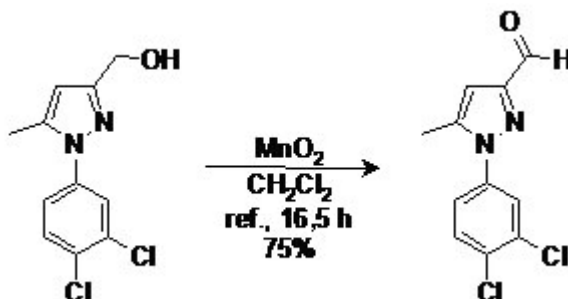
Se añadió NaBH_4 (104 mg, 2,76 mmoles) sobre una suspensión del éster de partida (551 mg, 1,84 mmoles) en EtOH (12 ml). Se sometió a reflujo la mezcla (se disuelve cuando está a reflujo) durante 1 h, y entonces se añadió más NaBH_4 (104 mg, 2,76 mmoles). Se sometió a reflujo durante otras 4 h, y entonces se dejó enfriar hasta t.a. y se vertió en H_2O (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2x10 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con NH_4Cl ac. sat. (1x15 ml) y con H_2O (1x15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 42-60%/hexano), produciendo 354 mg del producto deseado ($R_f = 0,5$ (MeOH al 10%/ CH_2Cl_2), sólido amarillo, rendimiento del 75%).

10

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 7,82 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, ArH); 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, ArH); 7,52 (m, 1H, ArH); 6,43 (s, 1H, ArH); 4,91 (s, 2H, CH_2); 2,57 (s, 3H, CH_3).

15

3.3 Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído



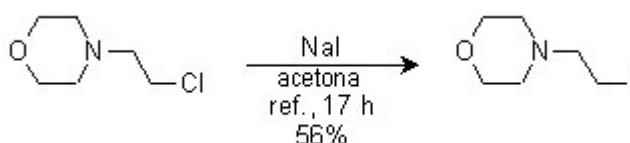
Se añadió MnO_2 (pureza del 85%, 2,16 g, 21,10 mmoles) sobre una disolución del alcohol de partida (542 mg, 2,11 mmoles) en CH_2Cl_2 (30 ml). Se sometió a reflujo la mezcla durante 16,5 h, y entonces se dejó enfriar hasta t.a. y se filtró a través de Celite, lavando con CH_2Cl_2 (3x50 ml) y con MeOH al 5%/ CH_2Cl_2 (1x40 ml). Se concentró el filtrado hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 20%/hexano), produciendo 403 mg del producto deseado ($R_f = 0,5$ (AcOEt al 20%/hexano), sólido amarillo pálido, rendimiento del 75%).

20

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 9,98 (s, 1H, CHO); 7,65 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, ArH); 7,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, ArH); 7,36 (dd, $J = 2,5$ y 8,5 Hz, 1H, ArH); 6,73 (s, 1H, ArH); 2,39 (s, 3H, CH_3).

25

3.4 Síntesis de 4-(2-yodoetil)morfolina



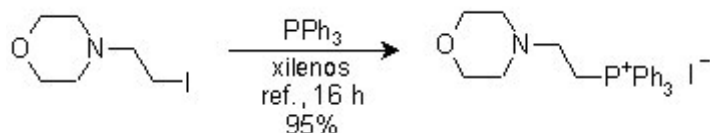
Se añadió NaI (25,54 g, 170,40 mmoles) sobre una suspensión del cloruro de partida (8,5 g, 56,80 mmoles) en acetona (150 ml). Se sometió a reflujo la mezcla durante 17 h, entonces se dejó enfriar hasta t.a. y se filtró, lavando con CH_2Cl_2 (3x100 ml). Se lavó el filtrado con H_2O (3x250 ml), se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro, se

30

filtró y se concentró hasta sequedad produciendo 7,71 g del yoduro deseado ($R_f = 0,4$ (AcOEt al 40%/hexano), sólido amarillo oleoso, rendimiento del 56%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 3,64 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H, CH_2); 3,14 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2) 2,65 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2) 2,42 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H, CH_2).

5 3.5 Síntesis de yoduro de (4-etilmorfolin)(trifenil)fosfonio

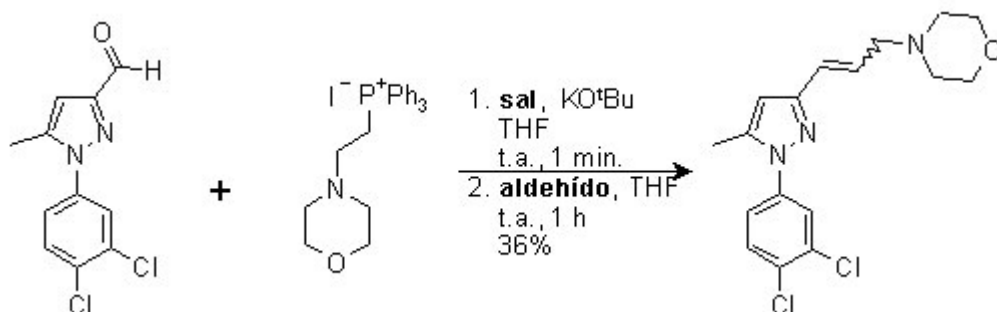


Se añadió PPh_3 (3,26 g, 12,44 mmoles) sobre una disolución del yoduro de partida (2,0 g, 8,29 mmoles) en xilenos (15 ml). Se sometió a reflujo la mezcla durante 16 h y entonces se dejó enfriar hasta t.a. Se añadió tolueno (8 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. Se filtró el sólido a vacío, se lavó con Et_2O (3×10 ml) y se secó, produciendo 3,96 g del producto deseado ($R_f = 0,1$ (MeOH al 10%/ CH_2Cl_2), sólido blanco, rendimiento del 95%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 7,93-7,83 (m, 15H, ArH); 3,84 (m, 2H, CH_2); 3,29 (m, 4H, CH_2) 2,59 (m, 2H, CH_2) 2,30 (m, 4H, CH_2).

EM-IE+ m/z : 376,0 (M-I).

10 3.6 Síntesis de 4-{3-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]prop-2-enil}morfolina

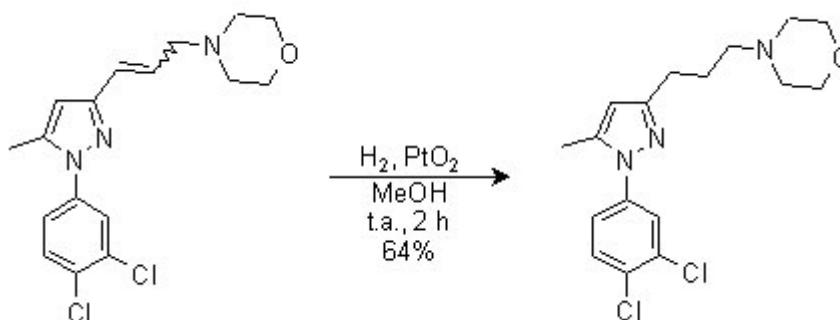


Se añadió una porción de KO^tBu (79 mg, 0,703 mmoles) sobre una suspensión de la sal de fosfina (177 mg, 0,353 mmoles) en THF (3 ml). Se agitó a t.a. durante aproximadamente 1 min. (suspensión amarillo brillante), y se añadió el aldehído de partida (108 mg, 0,423 mmoles) en THF (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 1 h, y entonces se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml) y se añadió H_2O (10 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (1×10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante tres cromatografías en columna ultrarrápidas en gel de sílice consecutivas (MeOH al 4%/ CH_2Cl_2 , acetona al 50%/hexano y $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98:2:1) produciendo 45 mg del producto deseado ($R_f = 0,5$ (acetona al 50%/hexano), aceite amarillo pálido, rendimiento del 36%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz, δ), isómero principal: 7,62 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, ArH); 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, ArH); 7,33 (dd, $J = 2,5$ y 8,5 Hz, 1H, ArH); 6,45 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H, CH); 6,22 (s, 1H, ArH); 5,84 (m, 1H, CH); 3,74 (m, 4H, CH_2); 3,46 (dd, $J = 1,9$ y 6,3 Hz, 2H, CH_2); 2,53 (m, 4H, CH_2); 2,37 (s, 3H, CH_3).

EM-IE+ m/z : 352,0, 354,0 (M).

15 3.7 Síntesis de 4-{3-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]propil}morfolina



5 Se añadió PtO_2 (4 mg, 0,017 mmoles) sobre una disolución del material de partida (123 mg, 0,349 mmoles) en MeOH (4 ml). Se agitó la suspensión a t.a. bajo atmósfera de H_2 (globo) durante 2 h, y entonces se filtró a través de Celite, lavando con MeOH (3x5 ml). Se concentró el filtrado hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (acetona al 40%/hexano) produciendo 79 mg del producto deseado ($R_f = 0,4$ (acetona al 50%/hexano), aceite amarillo pálido, rendimiento del 64%).

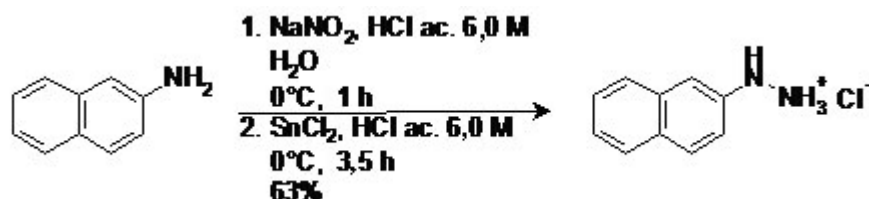
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz, δ): 7,59 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, ArH); 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, ArH); 7,29 (dd, $J = 2,5$ y 8,8 Hz, 1H, ArH); 6,02 (s, 1H, ArH); 3,72 (m, 4H, CH_2); 2,64 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, CH_2); 2,44 (m, 6H, CH_2); 2,32 (s, 3H, CH_3); 1,87 (m, 2H, CH_2).

10 EM-IE+ m/z : 351,8, 353,8 (M).

Ejemplo 4

Síntesis de 4-{3-[5-metil-1-(2-naftil)-1H-pirazol-3-il]propil}morfolina

4.1 Síntesis de clorhidrato de 2-naftilhidrazina

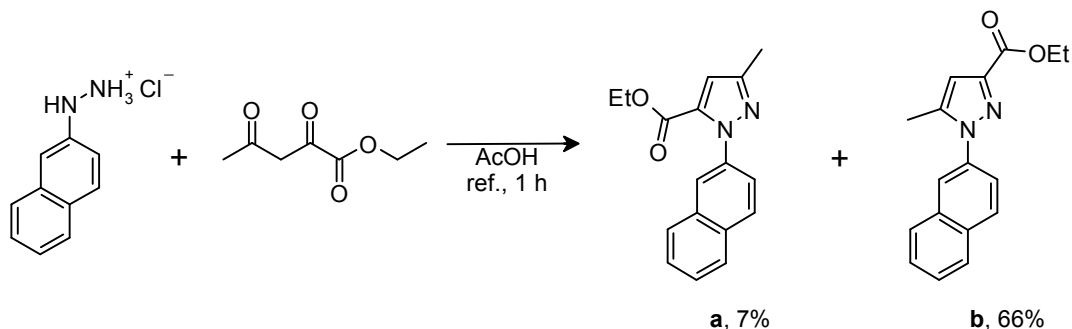


15 Se añadió lentamente NaNO_2 (578 mg, 8,38 mmoles) en H_2O (1,2 ml) (2 min. de adición) sobre una suspensión de 2-naftilamina (800 mg, 5,59 mmoles) en HCl ac. 6,0 M (6 ml) enfriada en un baño de H_2O -hielo. Se agitó la disolución resultante en baño de H_2O -hielo durante 1 h, y se añadió lentamente SnCl_2 (3,71 g, 19,56 moles) (5 min. de adición). Se agitó la suspensión resultante en baño de H_2O -hielo durante 3,5 h, y entonces se filtró. Se lavó el sólido con H_2O a 0°C (4x8 ml), con H_2O a t.a. (1x8 ml), con Et_2O a 0°C (2x4 ml), con Et_2O /hexano (1:1, 2x4 ml) y con hexano (2x5 ml). Se secó el sólido produciendo 690 mg del producto deseado ($R_f = 0,7$ (AcOEt al 40%/hexano), sólido color crema, rendimiento del 63%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , 250 MHz, δ): 7,81 (m, 2H, ArH); 7,71 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, ArH); 7,49-7,19 (m, 4H, ArH).

EM-IE+ m/z : 159,1 (M-HCl+1).

4.2 Síntesis de 5-metil-1-(2-naftil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



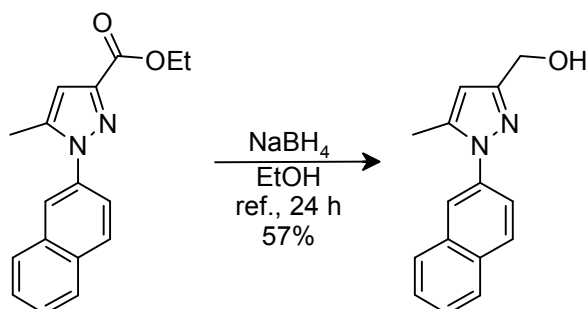
25

Se añadió acetopiruvato de etilo (544 mg, 3,44 mmoles) sobre una suspensión de la hidrazina de partida (670 mg, 3,44 mmoles) en AcOH (5 ml). Se sometió a reflujo la suspensión resultante durante 1 h y entonces se dejó enfriar hasta t.a., y se diluyó con CH₂Cl₂ (15 ml). Se lavó la fase orgánica con H₂O (2x20 ml), con NaOH ac. al 10% (1x20 ml) y de nuevo con H₂O (1x20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 15-41%/hexano), produciendo 68 mg de isómero a (*R*_f = 0,8 (AcOEt al 20%/hexano), sólido naranja, rendimiento del 7%) y 640 mg de isómero b (*R*_f = 0,6 (AcOEt al 20%/hexano), sólido naranja, rendimiento del 66%).

¹H-RMN, isómero b (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7,95-7,84 (m, 4H, ArH); 7,60-7,51 (m, 3H, ArH); 6,78 (s, 1H, ArH); 4,43 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂); 2,38 (s, 3H, CH₃); 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃).

¹H-RMN, isómero a (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7,91-7,85 (m, 4H, ArH); 7,53-7,48 (m, 3H, ArH); 6,86 (s, 1H, ArH); 4,22 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂); 2,39 (s, 3H, CH₃); 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃).

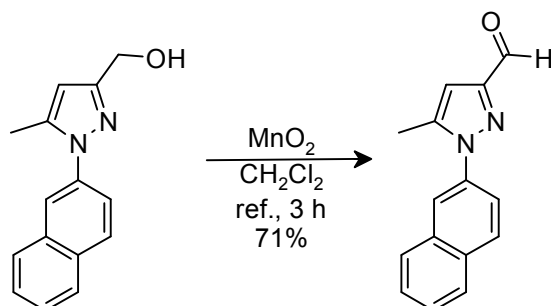
4.3 Síntesis de [5-metil-1-(2-naftil)-1*H*-pirazol-3-il]metanol



Se añadió NaBH₄ (129 mg, 3,42 mmoles) sobre una suspensión del éster de partida (640 mg, 2,28 mmoles) en EtOH (15 ml). Se sometió a reflujo la mezcla (se disuelve cuando está a reflujo) durante 1,5 h, y entonces se añadió más NaBH₄ (640 mg, 2,28 mmoles). Se sometió a reflujo durante 4 h más, y se añadió más NaBH₄ (640 mg, 2,28 mmoles). Tras 2,5 h, se añadió más NaBH₄ (640 mg, 2,28 mmoles) y se sometió a reflujo durante 16 h más. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta t.a. y se vertió en H₂O (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2x15 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con NH₄Cl ac. sat. (2x30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 60-70%/hexano), produciendo 309 mg del producto deseado (*R*_f = 0,2 (AcOEt al 40%/hexano), sólido amarillo, rendimiento del 57%).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7,96-7,96 (m, 4H, ArH); 7,61 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, ArH); 7,56 (m, 2H, ArH); 6,25 (s, 1H, ArH); 4,74 (sa, 2H, CH₂); 2,39 (s, 3H, CH₃).

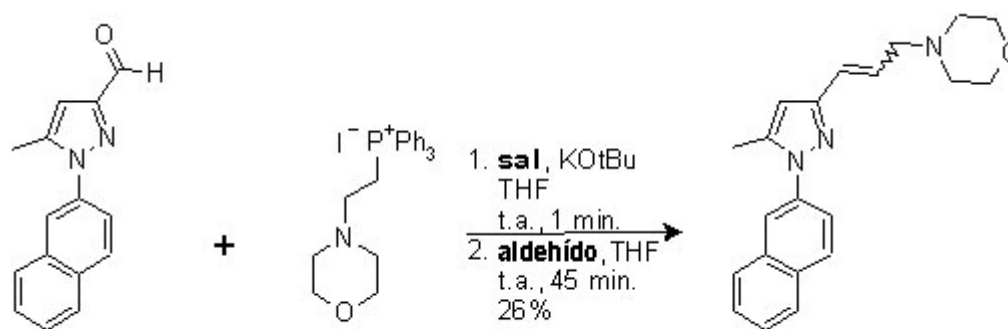
25 4.4 Síntesis de 5-metil-1-(2-naftil)-1*H*-pirazol-3-carbaldehído



Se añadió MnO₂ (pureza del 85%, 1,33 g, 12,97 mmoles) sobre una disolución del alcohol de partida (309 mg, 1,29 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se sometió a reflujo la mezcla durante 3 h, y entonces se dejó enfriar hasta t.a. y se filtró a través de Celite, lavando con CH₂Cl₂ (2x15 ml) y con MeOH al 10%/CH₂Cl₂ (3x15 ml). Se concentró el filtrado hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt al 20%/hexano), produciendo 218 mg del producto deseado (*R*_f = 0,8 (AcOEt al 40%/hexano), sólido amarillo pálido, rendimiento del 71%).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 10,04 (s, 1H, CHO); 7,94 (m, 4H, ArH); 7,60 (m, 3H, ArH); 6,77 (s, 1H, ArH); 2,43 (s, 3H, CH₃).

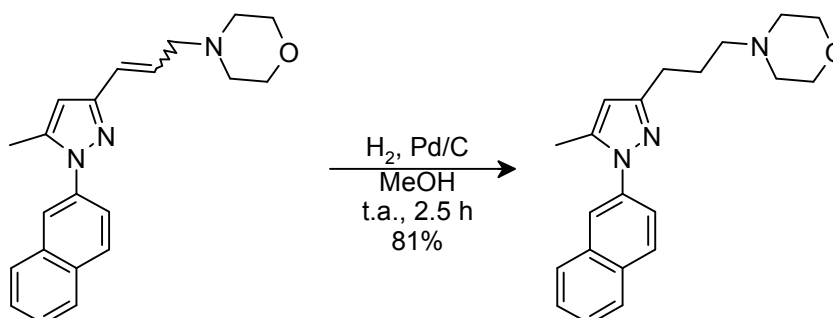
35 4.5 Síntesis de 4-{3-[5-Metil-1-(2-naftil)-1*H*-pirazol-3-il]prop-2-enil}morfolina



Se añadió una porción de KOtBu (69 mg, 0,6214 mmoles) sobre una suspensión de la sal de fosfina (154 mg, 0,307 mmoles) en THF (3 ml). Se agitó durante aproximadamente 1 min. (suspensión amarillo brillante), y se añadió el aldehído de partida (87 mg, 0,368 mmoles) en THF (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 45 min., y entonces se añadió NH₄Cl ac. sat. (10 ml) y se extrajo con AcOEt (1x10 ml). Se lavó la fase orgánica con NH₄Cl ac. sat. (2x10 ml) y con H₂O (1x10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 3%/CH₂Cl₂) produciendo 27 mg del producto deseado (R_f = 0,2 (MeOH al 5%/CH₂Cl₂), aceite amarillo, rendimiento del 26%).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ) isómero principal: 7,88 (m, 4H, ArH); 7,62 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1H, ArH); 7,55 (m, 2H, ArH); 6,54 (d, J = 11,8 Hz, 1H, CH); 6,27 (s, 1H, ArH); 5,84 (m, 1H, CH); 3,80 (m, 4H, CH₂); 3,51 (m, 2H, CH₂); 2,57 (m, 4H, CH₂); 2,42 (s, 3H, CH₃).

4.6 Síntesis de 4-{3-[5-Metil-1-(2-naftil)-1H-pirazol-3-il]propil}morfolina



Se añadió el material de partida (57 mg, 0,171 mmoles) en MeOH (4 ml) sobre una suspensión de Pd/C (al 10% en peso, 18 mg, 0,017 mmoles) en MeOH (4 ml). Se agitó la suspensión resultante a t.a. bajo atmósfera de H₂ (globo) durante 2,5 h, y entonces se filtró a través de Celite, lavando con MeOH (3x5 ml). Se concentró el filtrado hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 3%/CH₂Cl₂) produciendo 46 mg del producto deseado (R_f = 0,15 (MeOH al 5%/CH₂Cl₂), aceite amarillo, rendimiento del 81%).

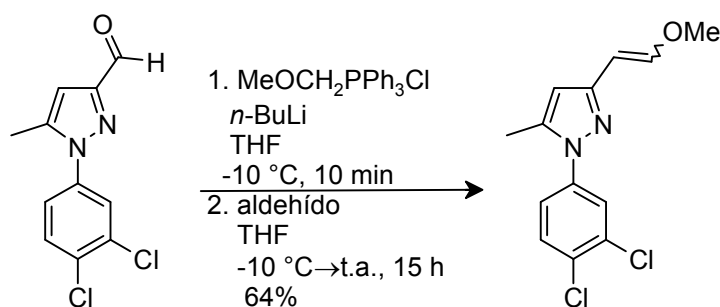
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7,84-7,94 (m, 4H, ArH); 7,59 (dd, J = 2,2 y 8,8 Hz, 1H, ArH); 7,52 (m, 2H, ArH); 6,06 (s, 1H, ArH); 3,74 (m, 4H, CH₂); 2,71 (t, J = 7,7 Hz, 2H, CH₂); 2,49 (m, 6H, CH₂); 2,38 (s, 3H, CH₃); 1,91 (m, 2H, CH₂).

EM-IE+ *m/z*: 335,9 (M+1).

Ejemplo 5

Síntesis de 4-(2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]etoxi} etil)morfolina

5.1. Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-metoxivinil]-5-metil-1H-pirazol

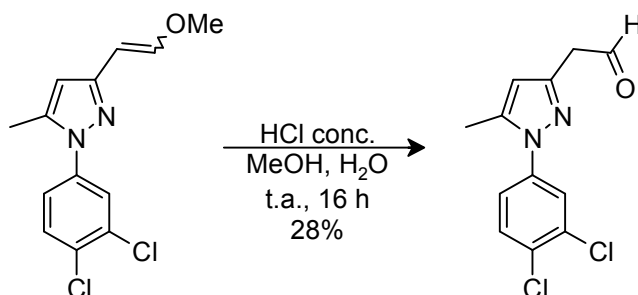


Se añadió lentamente *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 2,4 mL, 6,0 mmol; 20 min de adición) sobre una suspensión de cloruro de (metoximetil)-trifenilfosonio (2,06 g, 6,0 mmol) en THF (10 mL) enfriado a -35 °C en un baño de CO₂-acetona. Se agitó la mezcla, se dejó enfriar a -10 °C durante 10 min, y se añadió lentamente el aldehído de partida (770 mg, 3,02 mmol) en THF (5,0 mL). Se dejó enfriar hasta t.a. la mezcla, se agitó durante 15 h y se vertió en NH₄Cl ac. sat. (30 mL). Se extrajo la fase acuosa con AcOEt (1x30 mL). Se lavaron las fases orgánicas con NH₄Cl ac. sat. (1x30 mL) y con H₂O (1x20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anh., se filtraron y concentraron a sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida en Biotage SP1 (0-30% AcOEt/hexano), produciendo 550 mg del producto deseado (R_f = 0.5 (AcOEt al 20%/hexano), aceite amarillo, rendimiento del 64%).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7,61 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, ArH); 7,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, ArH); 7,31 (dd, *J* = 8,5 y 2,5 Hz, 1H, ArH); 7,17 (d, *J* = 13,2 Hz, 0,5H, CH); 6,59 (s, 0,5H, ArH); 6,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 0,5H, CH); 6,13 (s, 0,5H, ArH); 5,78 (d, *J* = 13,2 Hz, 0,5H, CH); 5,45 (d, *J* = 6,9 Hz, 0,5H, CH); 3,80 (s, 1,5H, CH₃); 3,68 (s, 1,5H, CH₃); 2,35 (s, 1,5H, CH₃); 2,33 (s, 1,5H, CH₃).

EM-IE+ *m/z*: 282,6, 285,3 (M+1).

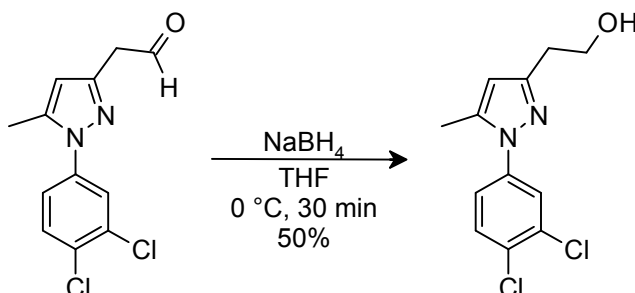
5.2 Síntesis de [1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]acetaldehído



Se añadieron H₂O (1,0 mL) y HCl conc. (2,3 mL) sobre una disolución del éster de partida (400 mg, 1,41 mmol) en MeOH (4,0 mL). Se agitó la mezcla a t.a. durante 16 h. Se añadió NaOH ac. 50% a pH 7-8, y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (4x15 mL). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y concentró a sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía mediante Biotage SP1 (0-30% AcOEt/hexano) produciendo 106 mg del producto deseado (R_f = 0,3 (AcOEt al 20%/hexano), aceite amarillo, rendimiento del 28%).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 9,76 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H, CHO); 7,56 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, ArH); 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, ArH); 7,27 (dd, *J* = 8,5 y 2,5 Hz, 1H, ArH); 6,11 (s, 1H, ArH); 3,68 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H, CH₂); 2,31 (s, 3H, CH₃).

5.3 Síntesis de 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]etanol

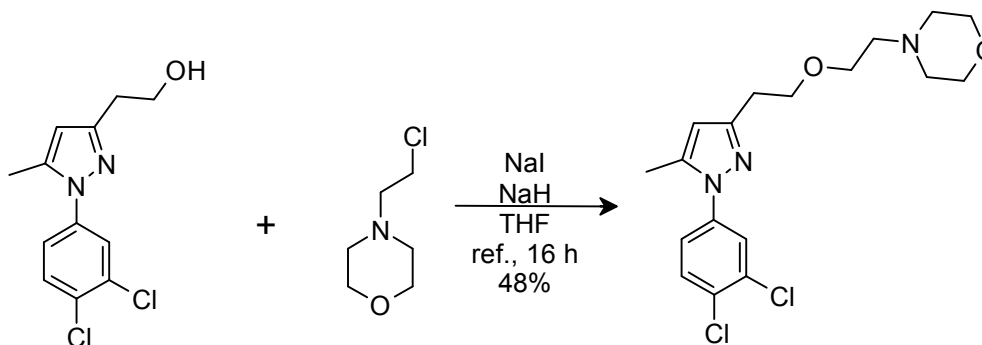


Se añadió NaBH₄ (92 mg, 2,43 mmol) sobre una disolución del aldehído de partida (219 mg, 0,814 mmol) en THF

(5,0 mL) enfriado en un baño de H₂O-hielo. Se agitó la disolución resultante en el baño de H₂O-hielo durante 30 min, y se vertió sobre NH₄Cl ac. sat. (15 mL). Se extrajo la fase acuosa con AcOEt (2x15 mL) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y secó a sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía mediante Biotage SP1 (0-60% AcOEt/hexano), produciendo 110 mg del producto deseado (R_f= 0,3 (AcOEt al 40%/hexano), sólido blanco, rendimiento del 50%).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7,58 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, ArH); 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, ArH); 7,30 (dd, *J* = 8,5 y 2,5 Hz, 1H, ArH); 6,07 (s, 1H, ArH); 3,91 (m, 2H, CH₂); 2,87 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH₂); 2,34 (s, 3H, CH₃).

5.4 Síntesis de 4-(2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il]etoxi} etil)morfolina



10 Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 30 mg, 0,76 mmol) sobre una disolución del alcohol de partida (104 mg, 0,383 mmol) en THF (5 mL). Se agitó la mezcla a t.a. durante 10 min, y se añadieron 4-(2-cloroetil)morfolina (69 mg, 0,461 mmol) y NaI (74 mg, 0,493 mmol). Se mantuvo a reflujo la mezcla de reacción durante 16 h, entonces se dejó enfriar hasta t.a. y se vertió en H₂O (10 mL). Se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3x15 mL) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y concentró a sequedad.

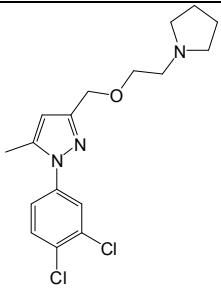
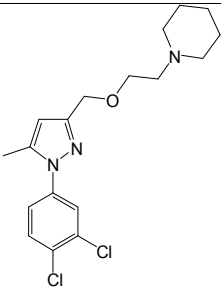
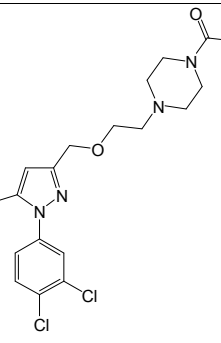
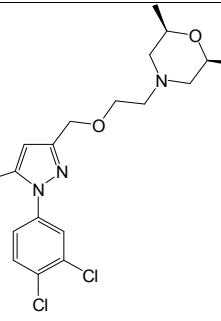
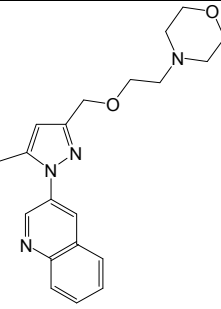
15 Se purificó el producto bruto mediante cromatografía mediante Biotage SP1 (4-15% MeOH/CH₂Cl₂), produciendo 70 mg del producto deseado (R_f= 0,2 (MeOH al 5%/CH₂Cl₂), aceite naranja, rendimiento del 48%).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7,59 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, ArH); 7,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, ArH); 7,29 (dd, *J* = 8,5 y 2,5 Hz, 1H, ArH); 6,09 (s, 1H, ArH); 3,76-3,68 (m, 6H, CH₂); 3,62 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂); 2,91 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂); 2,59 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂); 2,49 (m, 4H, CH₂); 2,33 (s, 3H, CH₃).

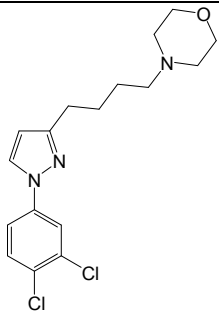
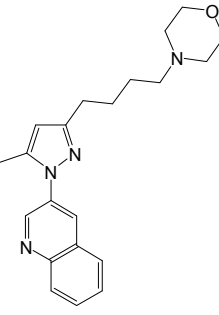
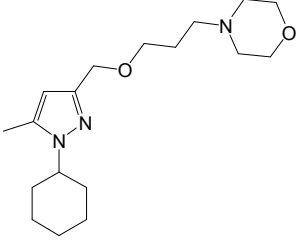
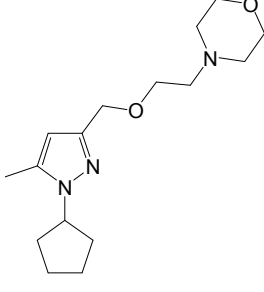
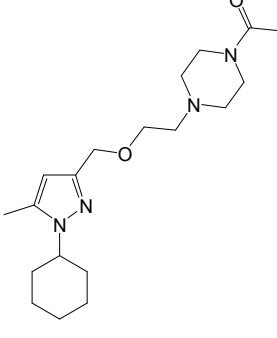
20 EM-IE+ *m/z*: 384,2; 386,0 (M+1).

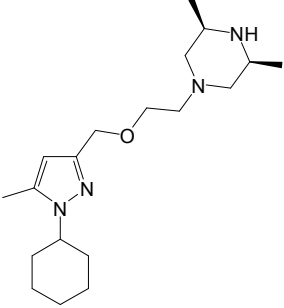
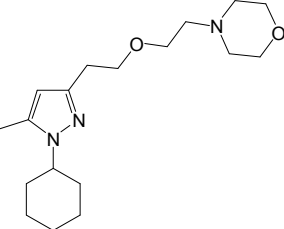
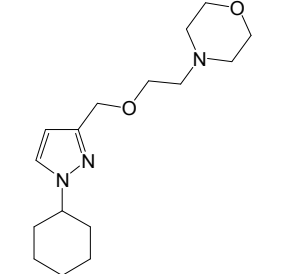
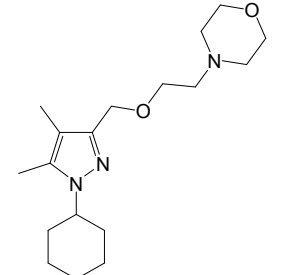
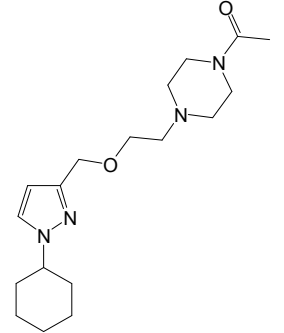
Los ejemplos mostrados en la siguiente tabla son compuestos adicionales de la invención:

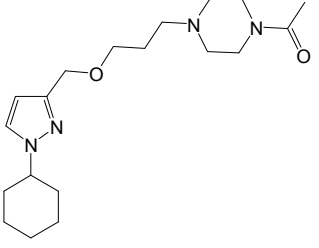
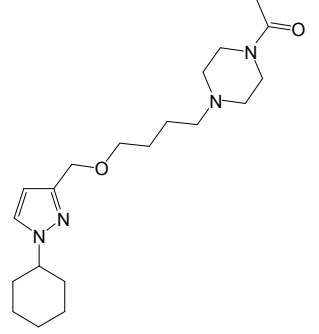
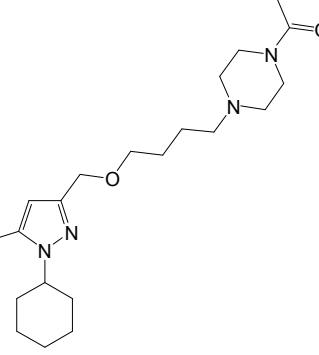
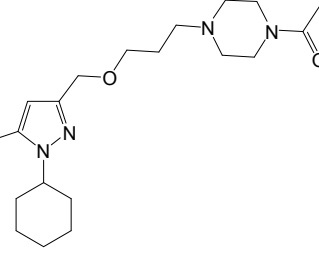
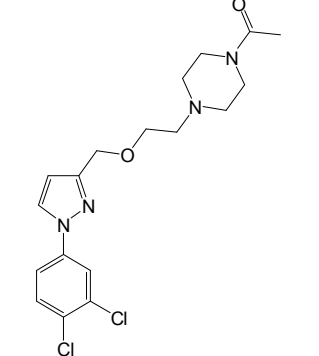
Ejemplo	Estructura	Nombre	RMN
6		4-(2-((1-ciclohexil-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 5,98 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,00 – 3,80 (m, 1H), 3,80 – 3,67 (m, 4H), 3,61 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 2,60 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 2,54 – 2,41 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,99 – 1,80 (m, 6H), 1,52 – 1,15 (m, 4H).
7		4-(3-(1-ciclohexil-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)propil)morfolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 5,76 (s, 1H), 3,95 – 3,76 (m, 1H), 3,76 – 3,64 (m, 4H), 2,58 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 2,49 – 2,32 (m, 6H), 2,22 (s, 3H), 1,99 – 1,64 (m, 9H), 1,49 – 1,17 (m, 3H).

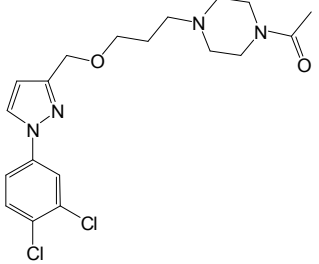
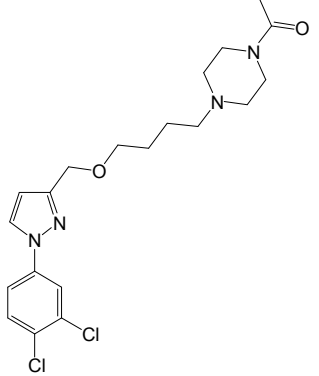
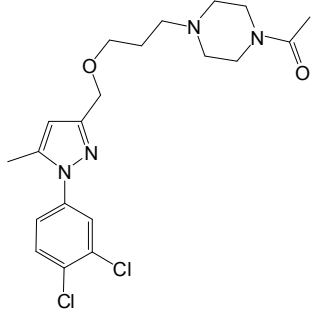
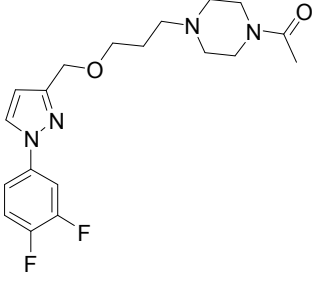
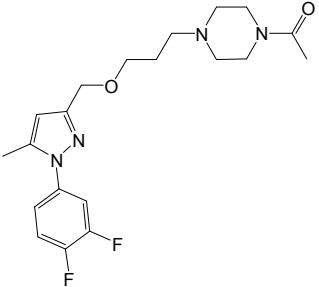
8		1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-((2-(pirrolidin-1-il)etoksi)metil)-1H-pirazol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,64 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,90 – 1,57 (m, 4H).
9		1-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)metoksi)etil)piperidina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,64 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,48 – 2,38 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,65 – 1,50 (m, 4H), 1,50 – 1,37 (m, 2H).
10		1-(4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)metoksi)etil)piperazin-1-il)etanona	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,64 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,61 – 2,49 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,84 – 1,72 (m, 4H), 1,78 (s, 3H).
11		(2S,6R)-4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)metoksi)etil)-2,6-dimetilmorfolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,40 – 4,23 (m, 2H), 4,14 – 4,00 (m, 2H), 3,56 – 3,39 (m, 2H), 3,29 – 3,09 (m, 2H), 2,61 – 2,41 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,18 (d, J = 5,8 Hz, 6H).
12		4-(2-((5-metil-1-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-il)metoksi)etil)morfolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 9,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,85 – 7,70 (m, 1H), 7,68 – 7,52 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,78 – 3,65 (m, 6H), 2,64 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,59 – 2,46 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).

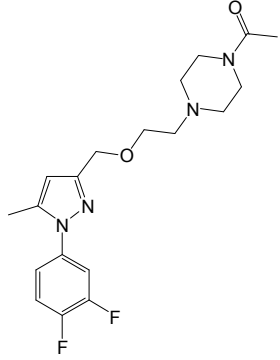
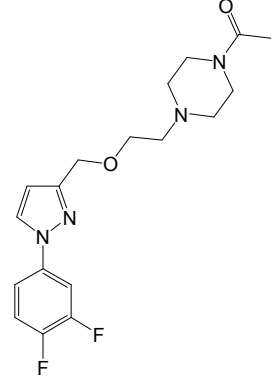
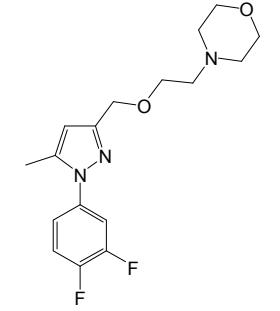
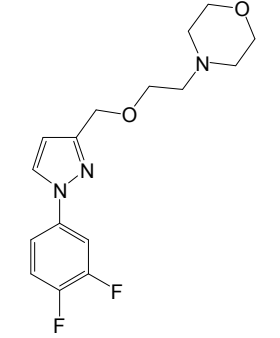
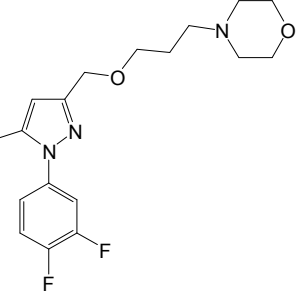
13		4-(4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)butil)morfolina	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ ppm: 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,89 – 3,60 (m, 4H), 2,82 – 2,37 (m, 8H), 2,33 (s, 3H), 1,90 – 1,39 (m, 4H).
14		4-(3-(5-metil-1-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-il)propil)morfolina	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ ppm: 9,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,80 – 7,71 (m, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,00 – 3,65 (m, 4H), 2,89 – 2,62 (m, 2H), 2,59 – 2,46 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,03 – 1,87 (m, 2H).
15		4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoksi)etil)morfolina	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ ppm: 7,85 – 7,82 (m, 2H), 7,62 – 7,40 (m, 2H), 6,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,77 – 3,69 (m, 4H), 3,66 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,55 – 2,46 (m, 4H).
16		4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metoksi)etil)morfolina	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ ppm: 7,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 6,2, 2,0 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,82 – 3,67 (m, 4H), 3,62 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,55 – 2,43 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).
17		4-(3-(1-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-il)propil)morfolina	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ ppm: 9,31 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,77 – 7,65 (m, 1H), 7,65 – 7,51 (m, 1H), 6,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,85 – 3,64 (m, 4H), 2,80 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,56 – 2,40 (m, 6H), 2,06 – 1,86 (m, 2H).

18		4-(4-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)butil)morfolina	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{) } \delta$ ppm: 7,81 (s, 1H), 7,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 2H), 6,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,87 – 3,60 (m, 4H), 2,72 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,48 – 2,41 (m, 4H), 2,41 – 2,34 (m, 2H), 1,76 – 1,50 (m, 4H).
19		4-(4-(5-metil-1-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-il)butil)morfolina	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{) } \delta$ ppm: 8,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 – 7,53 (m, 1H), 7,51 – 7,38 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,63 – 3,51 (m, 4H), 2,53 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,36 – 2,26 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,64 – 1,39 (m, 4H).
20		4-(3-((1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)propil)morfolina	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{) } \delta$ ppm: 5,99 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,99 – 3,81 (m, 1H), 3,76 – 3,65 (m, 4H), 3,53 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,51 – 2,36 (m, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,98 – 1,63 (m, 8H), 1,47 – 1,18 (m, 2H).
21		4-(2-((1-ciclopentil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{) } \delta$ ppm: 5,99 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,77 – 3,67 (m, 4H), 3,60 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,54 – 2,40 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,10 – 1,96 (m, 4H), 1,96 – 1,83 (m, 2H), 1,76 – 1,55 (m, 2H).
22		Clorhidrato de 1-(4-(2-((1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona	$^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{) } \delta$ ppm: 6,00 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,08 – 3,96 (m, 1H), 3,87 – 3,79 (m, 2H), 3,52 – 3,35 (m, 4H), 3,34 – 3,25 (m, 2H), 3,32 – 2,95 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,88 – 1,64 (m, 7H), 1,48 – 1,34 (m, 2H), 1,30 – 1,14 (m, 1H).

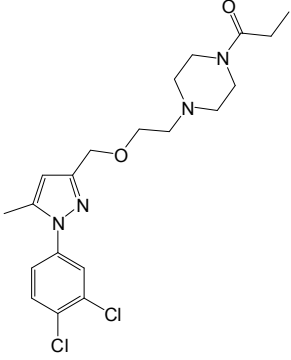
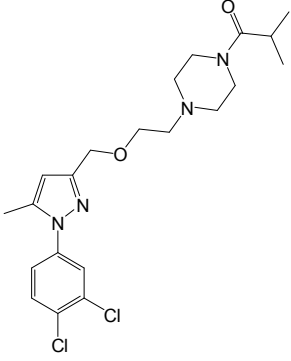
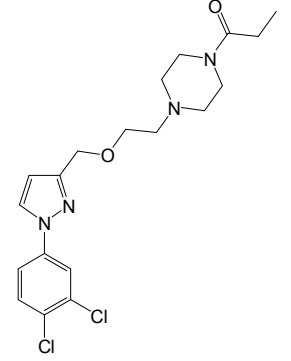
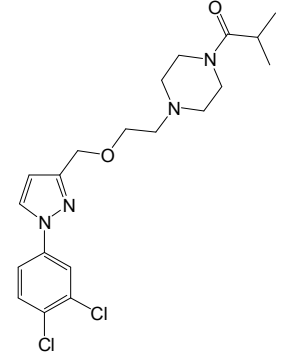
23		Clorhidrato de (3S,5R)-1-(2-((1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)-3,5-dimetilpiperazina	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ ppm: 5,93 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,09 – 3,91 (m, 1H), 3,58 – 3,43 (m, 2H), 3,23 – 3,08 (m, 2H), 3,03 – 2,87 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,14 – 1,94 (m, 2H), 1,88 – 1,71 (m, 4H), 1,73 – 1,57 (m, 2H), 1,50 – 1,03 (m, 6H), 1,19 (d, J = 5,7 Hz, 6H).
24		Clorhidrato de 4-(2-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)etoxi)etil)morfolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 6,27 (s, 1H), 4,46 – 3,68 (m, 9H), 3,55 – 2,84 (m, 8H), 2,40 (s, 3H), 2,51 – 2,31 (m, 2H), 2,10 – 1,79 (m, 3H), 1,60 – 1,13 (m, 3H).
25		Clorhidrato de 4-(2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,64 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,79 – 4,61 (m, 2H), 4,37 – 4,12 (m, 4H), 4,09 – 3,87 (m, 2H), 3,69 – 3,36 (m, 4H), 3,32 – 3,00 (m, 1H), 2,45 – 2,22 (m, 2H), 2,05 – 1,86 (m, 2H), 1,85 – 1,63 (m, 3H), 1,63 – 1,39 (m, 2H), 1,39 – 1,13 (m, 1H).
26		Clorhidrato de 4-(2-((1-ciclohexil-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 4,62 (s, 2H), 4,24 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 4,15 – 4,00 (m, 3H), 4,01 – 3,83 (m, 2H), 3,58 – 3,39 (m, 2H), 3,37 – 3,23 (m, 2H), 3,08 (t, J = 10,1 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,15 – 2,03 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,04 – 1,79 (m, 4H), 1,77 – 1,57 (m, 1H), 1,52 – 1,28 (m, 3H).
27		1-(4-(2-((1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona	

28		1-(4-(3-((1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)metoxi)propil)piperazin-1-il)etanona	
29		1-(4-(4-((1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)metoxi)butil)piperazin-1-il)etanona	
30		1-(4-(4-((1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)butil)piperazin-1-il)etanona	
31		1-(4-(3-((1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)propil)piperazin-1-il)etanona	
32		1-(4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona	

<p>33</p>		<p>1-(4-(3-((1-(3,4-diclorofenil)-1<i>H</i>-pirazol-3-il)metoxi)propil)piperazin-1-yl)etanona</p>	
<p>34</p>		<p>1-(4-(4-((1-(3,4-diclorofenil)-1<i>H</i>-pirazol-3-il)metoxi)butil)piperazin-1-yl)etanona</p>	
<p>35</p>		<p>1-(4-(3-((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-3-il)metoxi)propil)piperazin-1-yl)etanona</p>	
<p>36</p>		<p>1-(4-(3-((1-(3,4-difluorofenil)-1<i>H</i>-pirazol-3-il)metoxi)propil)piperazin-1-yl)etanona</p>	
<p>37</p>		<p>1-(4-(3-((1-(3,4-difluorofenil)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-3-il)metoxi)propil)piperazin-1-yl)etanona</p>	

38		1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona	
39		1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona	
40		4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina	
41		4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina	
42		4-(3-((1-(3,4-difluorofenil)-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metoxi)propil)morfolina	

43		1-(4-(2-((1-ciclohexil-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)propan-1-ona	
44		1-(4-(2-((1-ciclohexil-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona	
45		1-(4-(2-((1-ciclohexil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)propan-1-ona	
46		1-(4-(2-((1-ciclohexil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona	

47		1-(4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)propan-1-ona	
48		1-(4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona	
49		1-(4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)propan-1-ona	
50		1-(4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona	

Actividad biológica

Se sometieron a prueba algunos compuestos representativos de la invención para determinar su actividad como inhibidores sigma (sigma-1). Se siguió el siguiente protocolo:

- 5 Se realizaron ensayos de unión y de preparación de membrana cerebral para el receptor σ_1 tal como se describe (DeHaven-Hudkins *et al.*, 1992) con algunas modificaciones. En resumen, se homogeneizaron cerebros de cobaya en 10 volúmenes (p/v) de Tris-HCl 50 mM, sacarosa 0,32 M, pH 7,4, con un aparato Polytron PT 3000 de Kinematica a 15000 r.p.m. durante 30 s. Se centrifugó el homogeneizado a 1000 g durante 10 min. a 4°C y se recogieron los sobrenadantes y se centrifugaron de nuevo a 48000 g durante 15 min. a 4°C. Se resuspendió el sedimento en 10

volúmenes de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incubó a 37°C durante 30 min., y se centrifugó a 48000 g durante 20 min. a 4°C. Después de esto, se resuspendió el sedimento en tampón Tris-HCl nuevo (50 mM, pH 7,4) y se almacenó sobre hielo hasta su uso.

5 Cada tubo de ensayo contenía 10 μ l de [3 H](+)-pentazocina (concentración final de 0,5 nM), 900 μ l de la suspensión de tejido para dar un volumen de ensayo final de 1 ml y una concentración de tejido final de aproximadamente 30 mg de peso neto de tejido/ml. Se definió una unión no específica mediante la adición de una concentración final de haloperidol 1 μ M. Se incubaron todos los tubos a 37°C durante 150 min. antes del término de la reacción mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio GF 3362 de Schleicher & Schuell [a remojo previamente en una disolución de polietilenimina al 0,5% durante al menos 1 h]. Entonces, se lavaron los filtros cuatro veces con 4 ml de tampón Tris-HCl frío (50 mM, pH 7,4). Tras la adición de cóctel de centelleo, se dejaron equilibrar las muestras durante la noche. Se determinó la cantidad de radiactividad unida mediante espectrometría de centelleo líquido usando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Se determinaron las concentración de proteína mediante el método de Lowry *et al.* (1951).

Bibliografía:

15 DeHaven-Hudkins, D. L., L. C. Fleissner, y F. Y. Ford-Rice, 1992, "Characterization of the binding of [3 H](+)pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain", *Eur. J. Pharmacol.* 227, 371-378.

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

En la tabla (I) se muestran algunos de los resultados obtenidos.

20

Tabla (I)

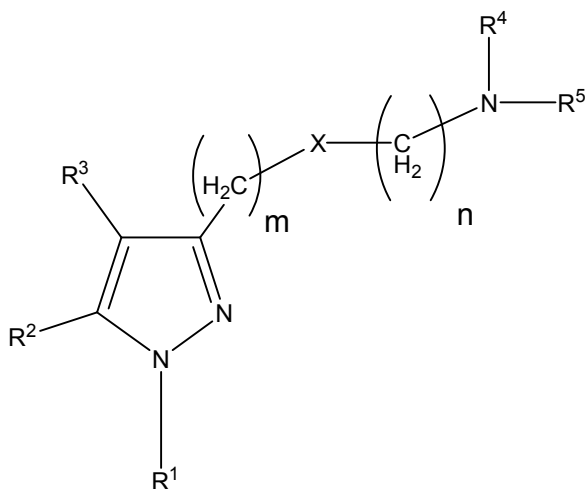
Compuesto	K _i σ 1 nM
1	13,82
2	208,93
3	4,74
4	132,01
5	112,66
6	23,57
7	53,29
8	6,12
9	2,09
10	14,59
11	3,20
12	770,60
13	8,62
14	280,81
15	2,13
16	22,9
17	154,34
18	6,28
20	6,80

ES 2 616 084 T3

21	240,07
22	100,65
23	488,25
24	266,17
25	11,31
26	110,17

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):



(I)

5 en la que

R¹ representa

heterociclilo aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, en el que heterociclilo es un radical de anillo de 3 a 15 miembros estable que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

10 arilo sustituido o no sustituido, en el que arilo es un grupo que contiene desde 1 hasta 3 anillos separados o condensados y desde 6 hasta 18 átomos de anillo de carbono; o

cicloalquilo sustituido o no sustituido, en el que cicloalquilo es un radical monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros estable que está saturado o parcialmente saturado;

15 R² y R³ se seleccionan independientemente de H y grupo alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, preferiblemente metilo;

20 en la que la sustitución en cualquiera de los grupos sustituidos definidos para R¹, R² y R³ es una sustitución en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos seleccionados de halógeno; ciano; hidroxilo; nitro; azido; acilo; carboxamido; grupos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono; grupos alquenoilo que tienen uno o más enlaces insaturados y desde 2 hasta 12 átomos de carbono; grupos alquinoilo que tienen uno o más enlaces insaturados y desde 2 hasta 12 átomos de carbono; grupos alcoxilo que tienen uno o más enlaces de oxígeno y desde 1 hasta 12 átomos de carbono; ariloxilo; grupos alquiltio que tienen uno o más enlaces tioéter y desde 1 hasta 12 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo que tienen uno o más enlaces sulfinilo y desde 1 hasta 12 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo que tienen uno o más enlaces sulfonilo y desde 1 hasta 12 átomos de carbono; grupos aminoalquilo que tienen uno o más átomos de N y desde 1 hasta 12 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos;

25 R⁴ y R⁵ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclilo no aromático, sustituido o no sustituido, en el que heterociclilo es un radical de anillo de 5 ó 6 miembros estable que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

30 en el que la sustitución en el heterociclilo sustituido que forman juntos R⁴ y R⁵ es una sustitución en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos seleccionados de halógeno; ciano; hidroxilo; nitro; azido; acilo; carboxamido; grupos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono; grupos alquenoilo que tienen uno o más enlaces insaturados y desde 2 hasta 12 átomos de carbono; grupos alquinoilo que tienen uno o más enlaces insaturados y desde 2 hasta 12 átomos de carbono; grupos alcoxilo que tienen uno o más enlaces de oxígeno y desde 1 hasta 12 átomos de carbono; grupos alquiltio que tienen uno o más enlaces tioéter y desde 1 hasta 12 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo que tienen uno o más enlaces sulfinilo y desde 1 hasta 12 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo que tienen uno o más enlaces sulfonilo y desde 1 hasta 12 átomos de carbono; grupos aminoalquilo que tienen uno o más átomos de N y desde 1 hasta 12 átomos de carbono;

35

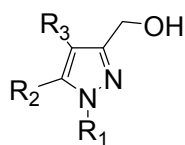
X representa un átomo de oxígeno o un grupo CH-R¹² en el que R¹² se selecciona de H, CH₃, SH, OH, NH₂, CF₃, Cl, F, Br, I y CN;

m se selecciona de 1 y 2;

n se selecciona de 1, 2, 3 y 4;

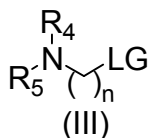
- 5 o una sal, enantiómero, diastereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona de ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclohexilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, naftilo sustituido o no sustituido, tiofeno sustituido o no sustituido, benzotiofeno sustituido o no sustituido, benzofurano sustituido o no sustituido, piridina sustituida o no sustituida y quinolina sustituida o no sustituida; en el que la sustitución en cualquiera de los grupos sustituidos definidos es tal como se define en la reivindicación 1.
- 10 3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en: 2-tienilo, 3-tienilo, 2,5-dicloro-3-tienilo, 2,3-dicloro-5-tienilo, 2,3-dicloro-4-tienilo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo, 4-benzotienilo, 5-benzotienilo, 7-benzotienilo, 2-benzofurilo, 5-benzofurilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 7-hidroxi-2-naftilo, 6-hidroxi-2-naftilo, 5-hidroxi-2-naftilo, 6-fluoro-2-naftilo, 6-metoxi-2-naftilo, 6-bromo-2-naftilo, 6-hidroximetil-2-naftilo, 6-fluorometil-2-naftilo, 7-hidroxi-1-naftilo, 6-hidroxi-1-naftilo, 5-hidroxi-1-naftilo, 5-fluoro-1-naftilo, 5-bromo-1-naftilo y 1-naftilo.
- 15 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R² es metilo y R³ es H, o R² y R³ son simultáneamente H o metilo.
- 20 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁴ y R⁵ forman juntos un grupo morfolin-4-ilo, un grupo piperidinilo, grupo pirrolidinilo o un grupo piperazin-4-ilo.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que n representa 1 ó 2.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores seleccionado del grupo que consiste en:
- 25 4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,
4-(2-((5-metil-1-(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,
4-(3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)propil)morfolina,
4-(3-(5-metil-1-(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)propil)morfolina,
4-(2-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)etoxi)etil)morfolina,
4-(2-((1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,
30 4-(3-(1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)propil)morfolina,
1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-((2-(pirrolidin-1-il)etoxi)metil)-1*H*-pirazol,
1-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperidina,
1-(4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona,
(2*S*,6*R*)-4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)-2,6-dimetilmorfolina,
35 4-(2-((5-metil-1-(quinolin-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,
4-(4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)butil)morfolina,
4-(3-(5-metil-1-(quinolin-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)propil)morfolina,
4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,
4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,
40 4-(3-(1-(quinolin-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)propil)morfolina,
4-(4-(1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)butil)morfolina,
4-(4-(5-metil-1-(quinolin-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)butil)morfolina,

- 4-(3-((1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)propil)morfolina,
 4-(2-((1-ciclopentil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,
 clorhidrato de 1-(4-(2-((1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona,
 clorhidrato de (3*S*,5*R*)-1-(2-((1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)-3,5-dimetilpiperazina,
 5 clorhidrato de 4-(2-(2-(1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)etoxi)etil)morfolina,
 clorhidrato de 4-(2-(1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,
 clorhidrato de 4-(2-((1-ciclohexil-4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,
 1-(4-(2-((1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona,
 1-(4-(3-((1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)propil)piperazin-1-il)etanona,
 10 1-(4-(4-((1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)butil)piperazin-1-il)etanona,
 1-(4-(4-((1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)butil)piperazin-1-il)etanona,
 1-(4-(3-((1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)propil)piperazin-1-il)etanona,
 1-(4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona,
 1-(4-(3-((1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)propil)piperazin-1-yl)etanona,
 15 1-(4-(4-((1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)butil)piperazin-1-il)etanona,
 1-(4-(3-((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)propil)piperazin-1-il)etanona,
 1-(4-(3-((1-(3,4-difluorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)propil)piperazin-1-il)etanona,
 1-(4-(3-((1-(3,4-difluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)propil)piperazin-1-il)etanona,
 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona,
 20 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona,
 4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,
 4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)morfolina,
 4-(3-((1-(3,4-difluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)propil)morfolina,
 1-(4-(2-((1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)propan-1-ona,
 25 1-(4-(2-((1-ciclohexil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona,
 1-(4-(2-((1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)propan-1-ona,
 1-(4-(2-((1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona,
 1-(4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)propan-1-ona,
 1-(4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona,
 30 1-(4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)propan-1-ona,
 1-(4-(2-((1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona,
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
8. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones
 1 a 7, o una sal, enantiómero, diastereoisómero o solvato del mismo, que se selecciona de uno de los
 35 siguientes:
- a) un procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

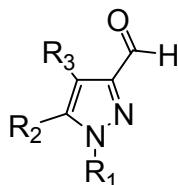
en la que R₁, R₂ y R₃ son tal como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (III)



(III)

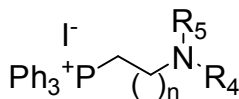
en la que R₄, R₅ y n son tal como se define en la reivindicación 1 y LG representa un grupo saliente;

- 5 b) un procedimiento que comprende la oxidación de un compuesto de fórmula (II) para proporcionar un compuesto de fórmula (VII)



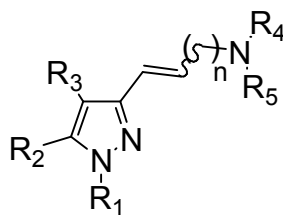
(VII)

en la que R₁, R₂ y R₃ son tal como se define en la reivindicación 1, seguida por la reacción del compuesto de fórmula (VII) con una sal de fosfonio de fórmula (VIII)



(VIII)

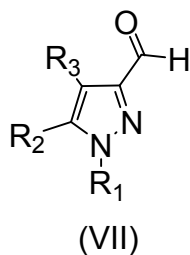
- 10 en la que R₄, R₅ y n son tal como se define en la reivindicación 1, para proporcionar un compuesto de fórmula (IX)



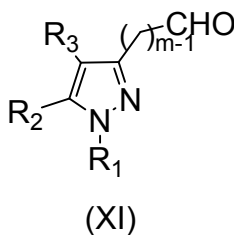
(IX)

- 15 en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y n son tal como se define en la reivindicación 1, y la reducción del compuesto de fórmula (IX);

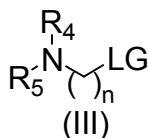
- c) un procedimiento que comprende la oxidación de un compuesto de fórmula (II) para proporcionar un compuesto de fórmula (VII)



en la que R₁, R₂ y R₃ son tal como se define en la reivindicación 1, seguida por la reacción del compuesto de fórmula (VII) con una sal de fosfonio adecuada y subsecuente hidrólisis ácida para proporcionar un compuesto de fórmula (XI)

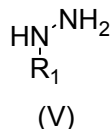


5 en la que R₁, R₂, R₃ y m son tal como se define en la reivindicación 1, reducción del compuesto de fórmula (XI) y subsecuente reacción con un compuesto de fórmula (III)

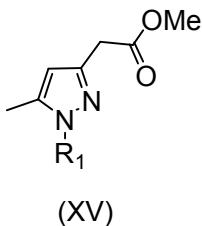


en la que R₄, R₅ y n son tal como se define en la reivindicación 1 y LG representa un grupo saliente;

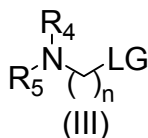
10 d) un procedimiento que comprende la reacción de 3-acetil-6-metil-piran-2,4-diona con magnesio y subsecuente reacción con un compuesto de fórmula (V)



en la que R₁ es tal como se define en la reivindicación 1, para proporcionar un compuesto de fórmula (XV)

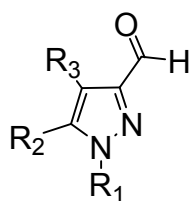


15 en la que R₁ es tal como se define en la reivindicación 1, y reducción del compuesto de fórmula (XV) y subsecuente reacción con un compuesto de fórmula (III)



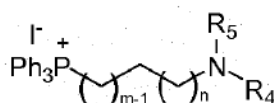
en la que R₄, R₅ y n son tal como se define en la reivindicación 1 y LG representa un grupo saliente;

20 e) un procedimiento que comprende la oxidación de un compuesto de fórmula (II) para proporcionar un compuesto de fórmula (VII)



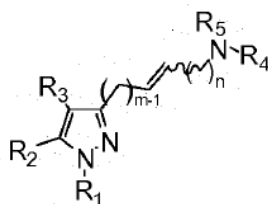
(VII)

en la que R₁, R₂ y R₃ son tal como se define en la reivindicación 1, seguida por la reacción del compuesto de fórmula (VII) con una sal de fosfonio de fórmula (XVII)



(XVII)

5 en la que R₄, R₅, m y n son tal como se define en la reivindicación 1, para proporcionar un compuesto de fórmula (XVIII)



(XVIII)

en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, m y n son tal como se define en la reivindicación 1, y la reducción del compuesto de fórmula (XVIII).

- 10 9. Medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal, enantiómero, diastereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como medicamento.
- 15 11. Compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que el medicamento es para el tratamiento y/o la profilaxis de un estado o enfermedad mediado por el receptor sigma, en el que el estado o la enfermedad comprende diarrea; trastornos de lipoproteínas; migraña; obesidad; niveles elevados de triglicéridos; quilomicronemia; disbetalipoproteinemia; hiperlipoproteinemia; hiperlipidemia; hiperlipidemia mixta; hipercolesterolemia; hipertrigliceridemia; hipertrigliceridemia esporádica; hipertrigliceridemia hereditaria; disbetalipoproteinemia; artritis; hipertensión; arritmia; úlcera; déficits de aprendizaje, memoria y atención; trastornos cognitivos; enfermedades neurodegenerativas; enfermedades desmielinizantes; adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, amfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía; accidente cerebrovascular isquémico; epilepsia; accidente cerebrovascular; estrés; cáncer; estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación; y enfermedades autoinmunitarias.
- 20 12. Compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que el medicamento es para el tratamiento y/o la profilaxis de un estado o enfermedad mediado por el receptor sigma, en el que el estado o la enfermedad comprende dolor, preferiblemente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.
- 25