

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 720**

51 Int. Cl.:

**C07C 217/44** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 211/14** (2006.01)  
**C07D 295/096** (2006.01)  
**A61K 31/13** (2006.01)  
**A61K 31/415** (2006.01)  
**A61K 31/435** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2014 PCT/EP2014/066223**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15014816**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2014 E 14744558 (9)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 3027587**

54 Título: **Compuestos de ciclobutilo 1,2-disustituidos**

30 Prioridad:

**30.07.2013 EP 13382310**

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

**04.12.2018**

73 Titular/es:

**STEVE PHARMACEUTICALS, S.A. (100.0%)  
Passeig de la Zona Franca, 109, 4ª Planta  
08038 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**TORRENS JOVER, ANTONI;  
ORTUÑO-MINGARRO, ROSA Mª;  
PERICAS-CANO, ÀLEX y  
FERRER-MALLOFRÈ, ÈRIC**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 692 720 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 ciclobutilo 1,2-disustituidos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a los compuestos para su uso en medicina, particularmente en el tratamiento del dolor.

10 **Antecedentes**

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

25 “El/los receptor(es) sigma”, tal como se usa(n) en la presente solicitud, se conoce(n) muy bien y se define(n) usando la siguiente cita: Este sitio de unión representa una proteína típica diferente de opioides, NMDA, dopaminérgicos y otras familias de receptores de hormonas o neurotransmisores conocidos (G. Ronsisvalle *et al.* *Pure Appl. Chem.* 73, 1499-1509 (2001)).

30 El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden diferenciarse por los isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacoadictivos. SKF-10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 ( $\sigma$ -1) y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma 2 ( $\sigma$ -2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos.

35 El receptor sigma-1 es un receptor de tipo no opiáceo expresado en numerosos tejidos de mamíferos adultos (por ejemplo, sistema nervioso central, ovario, testículo, placenta, glándula suprarrenal, bazo, hígado, riñón, tubo digestivo), así como en el desarrollo embrionario a partir de sus etapas más tempranas, y está implicado aparentemente en un gran número de funciones fisiológicas. Se ha descrito su alta afinidad por diversos productos farmacéuticos, tales como por SKF-10047, (+)-pentazocina, haloperidol y rimcazol, entre otros, ligandos conocidos con actividad analgésica, ansiolítica, antidepresiva, antiamnésica, antipsicótica y neuroprotectora. El receptor sigma-1 es de gran interés en farmacología en vista de su posible papel fisiológico en procesos relacionados con la analgesia, ansiedad, adicción, amnesia, depresión, esquizofrenia, estrés, neuroprotección, psicosis y trastornos del estado de ánimo [Kaiser *et al.* (1991) *Neurotransmissions* 7 (1): 1-5], [Walquer, J.M. *et al.*, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355], [Bowen W.D. (2000) *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 74: 211-218] y Hayashi, T. *et al.*, *Drugs of the Future* 2009, 34 (2), 137].

45 El receptor sigma-2 también se expresa en numerosos tejidos de mamíferos adultos (por ejemplo, sistema nervioso, sistema inmunitario, sistema endocrino, hígado, riñón). Los receptores sigma-2 pueden ser componentes en una nueva ruta de apoptosis que puede desempeñar un papel importante en la regulación de la proliferación celular o en el desarrollo celular. Esta ruta parece consistir en receptores sigma-2 unidos a membranas intracelulares, ubicadas en orgánulos que almacenan calcio, tal como el retículo endoplasmático y las mitocondrias, que también tienen la capacidad de liberar calcio a partir de estos orgánulos. Las señales de calcio pueden usarse en la ruta de señalización para células normales y/o en la inducción de la apoptosis.

50 Pueden usarse ligandos de receptores sigma 2, especialmente agonistas, como agentes antineoplásicos a dosis que inducen apoptosis o a dosis subtóxicas, en combinación con otros agentes antineoplásicos para revertir la resistencia al fármaco, permitiendo de ese modo usar dosis inferiores del agente antineoplásico y reducir considerablemente sus efectos adversos.

60 Adicionalmente, los ligandos de receptores sigma 2, especialmente antagonistas, pueden ser útiles como agentes para mejorar los efectos de debilitamiento de la discinesia tardía que aparecen en pacientes debido a tratamiento crónico de psicosis con fármacos antipsicóticos típicos, tales como haloperidol. Los receptores sigma 2 también parecen desempeñar un papel en determinados trastornos degenerativos en los que podría ser útil el bloqueo de estos receptores.

65 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, comportamiento y cognición (Quirion, R. *et al.* Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han dado a entender que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos plasmalémicos de la cascada de transducción de señales. Se han evaluado como antipsicóticos los fármacos que se ha notificado 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, sistemas inmunitario y endocrino ha sugerido la posibilidad de que pueden servir como vínculo entre los tres sistemas.

En vista de las posibles aplicaciones terapéuticas de agonistas o antagonistas del receptor sigma, se ha dirigido un gran esfuerzo a encontrar ligandos eficaces. Se han notificado diferentes ligandos de receptores sigma.

Por ejemplo, el documento WO2007/098961A1 describe derivados de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma.

Se dan a conocer derivados de espiro[benzopirano] y espiro[benzofurano] con actividad farmacológica sobre receptores sigma en el documento WO2007/121976A1.

También se han notificado derivados de pirazol que presentan un grupo pirazol condensado con un anillo de cicloalquilo como ligandos sigma en el documento WO2006/021463A1.

El documento WO2008/055932A1 y el documento WO2008/055933A1 tratan de compuestos de 1,2,4 y 1,2,3-triazol, respectivamente, que tienen actividad hacia receptores sigma.

El documento WO2009/071657A1 también notifica compuestos triazólicos tricíclicos que tienen actividad hacia receptores sigma.

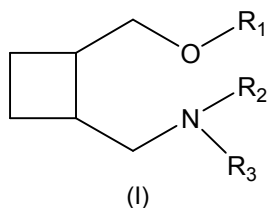
El documento WO2008/015266A1 da a conocer compuestos de ciclobutilo con unión a receptores sigma.

A pesar de estos antecedentes, todavía existe la necesidad de encontrar compuestos adicionales que tengan actividad farmacológica hacia el receptor sigma, que sean preferiblemente tanto eficaces como selectivos, así como que tengan propiedades de "capacidad farmacológica" potencialmente buenas, es decir, buenas propiedades farmacéuticas en relación con la administración, la distribución, el metabolismo y la excreción.

### Breve descripción de la invención

La presente invención da a conocer compuestos de ciclobutilo 1,2-disustituídos novedosos con gran afinidad por receptores sigma que pueden usarse para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos relacionados con sigma.

Específicamente, un objeto de la presente invención es un compuesto de la Fórmula (I) general, o una sal farmacéuticamente aceptable, un isómero, un profármaco o un solvato del mismo:



en la que

**R<sub>1</sub>** se selecciona del grupo que consiste en anillo sustituido o no sustituido y heteroarillo sustituido o no sustituido;

**R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>**, idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido y alquenilo sustituido o no sustituido;

o

**R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** forman junto con el átomo de nitrógeno puente al que están unidos un heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido.

Otro objeto de la invención se refiere a diferentes procedimientos para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) general, tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un profármaco o un solvato del mismo.

Otro objeto de la invención se refiere a un medicamento o una composición farmacéutica que comprende al menos

un compuesto de la Fórmula (I) general, tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un profármaco o un solvato del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Otro objeto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I) general, tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un profármaco o un solvato del mismo, para su uso como medicamento, particularmente para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptores sigma.

10 Otro objeto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I) general, tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un profármaco o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptores sigma.

15 En el presente documento también se describe un método para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptores 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 la Fórmula (I) general, tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un profármaco o un solvato del mismo.

20

En una realización, dicha enfermedad o afección mediada por receptores sigma es específicamente una enfermedad o afección mediada por sigma-1. Dentro del grupo de enfermedades o afecciones mediadas por el receptor sigma para las que son útiles los compuestos de la invención, pueden citarse las siguientes: dolor, diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas, incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular incluyendo accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular, depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias. Según una realización preferida, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento y/o la profilaxis de dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

25

30

Según una realización preferida, los compuestos de la presente invención inhiben eficaz y selectivamente el receptor sigma-1. Según una realización más preferida, los compuestos de la presente invención son antagonistas de sigma-1 selectivos.

35

Estos aspectos y realizaciones preferidas de los mismos se definen también adicionalmente a continuación en el presente documento en la descripción detallada, así como en las reivindicaciones.

#### 40 Descripción detallada de la invención

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

45 “Alquilo” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que no contiene insaturación y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los grupos alquilo típicos tienen desde 1 hasta aproximadamente 12, de 1 a aproximadamente 8 o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Si se sustituye con cicloalquilo, corresponde a un radical “cicloalquilalquilo”, tal como ciclopropilmetilo. Si se sustituye con arilo, corresponde a un radical “arilalquilo”, tal como bencilo, benzhidrilo o fenetilo. Si se sustituye con heterociclilo, corresponde a un radical “heterociclilalquilo”.

50 “Alquenilo” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos una insaturación y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alquenilo típicos tienen desde 2 hasta aproximadamente 12, de 2 a aproximadamente 8 o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En una realización particular, el grupo alquenilo es vinilo, 1-metil-etenido, 1-propenilo, 2-propenilo o butenilo.

55 “Alquinilo” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alquinilo típicos tienen desde 2 hasta aproximadamente 12, de 2 a aproximadamente 8 o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En una realización particular, el grupo alquinilo es etinilo, propinilo (por ejemplo, 1-propinilo, 2-propinilo) o butinilo (por ejemplo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo).

60 “Cicloalquilo” se refiere a un hidrocarburo alicíclico. Los radicales cicloalquilo típicos contienen desde 1 hasta 4 anillos separados y/o condensados y desde 3 hasta aproximadamente 18 átomos de carbono, preferiblemente desde 3 hasta 10 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclohexilo o adamantilo. En una realización particular, el radical cicloalquilo contiene desde 3 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono.

65

“Arilo” se refiere a radicales de un único anillo y de múltiples anillos, incluyendo radicales de múltiples anillos que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo típicos contienen desde 1 hasta 3 anillos separados y/o condensados y desde 6 hasta aproximadamente 18 átomos de anillo de carbono, preferiblemente desde 6 hasta aproximadamente 14 átomos de anillo de carbono, tales como radical fenilo, naftilo, bifenilo, indenilo, fenantrilo o antracilo.

“Heteroarilo” se refiere a grupos heteroaromáticos que contienen desde 1 hasta 3 anillos separados y/o condensados y desde 3 hasta aproximadamente 18 átomos de anillo. Preferiblemente, los grupos heteroaromáticos contienen desde 5 hasta aproximadamente 10 átomos de anillo. Los grupos heteroaromáticos adecuados en los compuestos de la presente invención contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de átomos de N, O o S e incluyen, por ejemplo, cumarinilo incluyendo 8-cumarinilo, quinolilo incluyendo 8-quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirazinilo, pirazolilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, piridazinilo, triazinilo, cinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzotienilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo.

“Heterociclilo no aromático” se refiere a grupos heteroalíclicos que contienen desde 1 hasta 3 anillos separados y/o condensados y desde 3 hasta aproximadamente 18 átomos de anillo. Preferiblemente, los grupos heteroalíclicos contienen desde 5 hasta aproximadamente 10 átomos de anillo. Los grupos heteroalíclicos adecuados en los compuestos de la presente invención contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de átomos de N, O o S e incluyen, por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, dihydrofurilo, tetrahydrotienilo, tetrahydrotiopirano, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, azepinilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihydrotienilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptilo, 3H-indolilo y quinolizínilo.

Los grupos mencionados anteriormente pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados seleccionados de OR', =O, SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', OSO<sub>2</sub>R', OSO<sub>3</sub>R', NO<sub>2</sub>, NHR', N(R')<sub>2</sub>, =N-R', N(R')COR', N(COR')<sub>2</sub>, N(R')SO<sub>2</sub>R', N(R')C(=NR')N(R')R', N<sub>3</sub>, CN, halógeno, COR', COOR', OCOR', OCOOR', OCONHR', OCON(R')<sub>2</sub>, CONHR', CON(R')<sub>2</sub>, PO(OR')<sub>2</sub>, PO(OR')R', alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquínilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, arilo, heteroarilo y grupo heterocíclico no aromático, en los que cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NH<sub>2</sub>, SH, CN, halógeno, COH, CO-alquilo, COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquínilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, arilo, heteroarilo y grupo heterocíclico no aromático.

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

El término “sal” debe entenderse como cualquier forma de un compuesto usada según la presente 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 con otras moléculas e iones, particularmente, complejos formados mediante interacciones iónicas. La definición incluye, en particular, sales fisiológicamente aceptables; este término debe entenderse como equivalente a “sales farmacológicamente aceptables” o “sales farmacéuticamente aceptables”.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” en el contexto de la presente invención significa cualquier sal que se tolere fisiológicamente (lo que significa normalmente que no es tóxica, particularmente, como resultado del contraión) cuando se usa de una manera apropiada para un tratamiento, se aplica o se usa, particularmente, en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y, en el contexto de la presente invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención, normalmente un ácido (desprotonado), tal como un anión y al menos un catión tolerado fisiológicamente, preferiblemente inorgánico, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren particularmente sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, así como las formadas con cationes amonio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>). Las sales preferidas son las formadas con (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio. Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse también con aniones o ácidos y, en el contexto de la presente 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 tolerado fisiológicamente, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye específicamente, en el contexto de la presente invención, una sal formada por un ácido tolerado fisiológicamente, es decir, sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos tolerados fisiológicamente, particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Los ejemplos de este tipo de sales son las formadas 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 de un compuesto 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.

Cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto de la Fórmula (I) está también dentro del alcance de la invención. Los profármacos son amidas bihidrolizables, ésteres bihidrolizables, carbamatos bihidrolizables, carbonatos bihidrolizables, ureidos bihidrolizables y fosfatos bihidrolizables. Preferiblemente, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos ácido carboxílico presentes en la molécula. Pueden prepararse normalmente profármacos usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger "Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6ª ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y "Design and Applications of Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers).

Cualquier compuesto al que se haga referencia en el presente documento pretende representar tal compuesto específico, así como determinadas variaciones o formas. En particular, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existir en diferentes formas enantioméricas o diastereoméricas. Por tanto, cualquier compuesto dado al que se haga referencia en el presente documento pretende representar uno cualquiera de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, y mezclas de los mismos. Asimismo, también es posible el estereoisomerismo o isomerismo geométrico alrededor del doble enlace, por lo tanto, en algunos casos, la molécula podría existir como isómero (E) o isómero (Z) (isómeros trans y cis). Si la molécula contiene varios dobles enlaces, cada doble enlace tendrá su propio estereoisomerismo, que podría ser igual, o diferente a, el estereoisomerismo de los otros dobles enlaces de la molécula. Además, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden existir como atropisómeros. Todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos y atropisómeros de los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la presente invención.

Además, cualquier compuesto al que se haga referencia en el presente documento puede existir como tautómero. 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 isómera a otra. Los pares tautoméricos comunes son enamina-imina, amida-ácido imídico, ceto-enol, lactama-lactima, etc.

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

Los compuestos de la Fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable quiere decirse, entre otros, que tienen un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza, excluyendo aditivos farmacéuticos normales, tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo ningún material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacológica están preferiblemente por encima del 50 %, más preferiblemente por encima del 70 %, lo más preferiblemente por encima del 90 %. En una realización preferida, está por encima del 95 % del compuesto de la Fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" incluyen la erradicación, eliminación, reversión, alivio, modificación o el control de una enfermedad o afección tras su aparición.

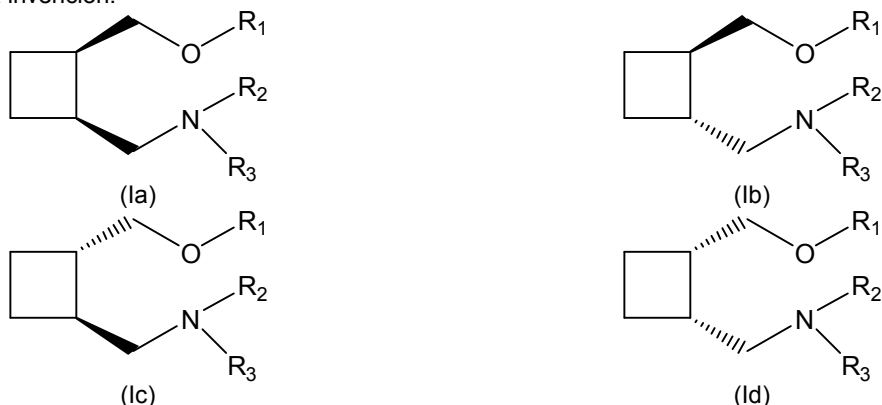
Tal como se usa en el presente documento, los términos "prevención", "que previene", "preventivo" "prevenir" y "profilaxis" se refieren a la capacidad de un compuesto terapéutico para evitar, minimizar o dificultar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o afección antes de su aparición.

Por lo tanto, por "que trata" o "tratamiento" y/o "que previene" o "prevención", en su totalidad, quiere decirse al menos una supresión o una mejora de los síntomas asociados a la afección que padece el sujeto, en el que la supresión y la mejora se usan en un sentido amplio para referirse a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo, un síntoma asociado a la afección que está tratándose. Como tal, el método de la presente invención también incluye situaciones en las que la afección se inhibe completamente, por ejemplo, se previene que suceda, o se detiene, por ejemplo, se termina, de manera que el sujeto ya no padece más la afección.

Los inventores de la presente invención han observado que los compuestos de ciclobutilo 1,2-disustituidos con la Fórmula (I) general, tal como se ha definido anteriormente, muestran inesperadamente una afinidad por el receptor sigma-1 que varía entre buena y excelente. Por lo tanto, estos compuestos son particularmente adecuados como agentes farmacológicamente activos en medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con los receptores sigma, preferiblemente relacionados con el receptor sigma-1.

Todos los diaestereoisómeros de la Fórmula (I) general, tal como se representan a continuación, se incluyen dentro

del alcance de la invención.



En una realización preferida, los compuestos de la invención son compuestos según la Fórmula (Ia) general.

5 En otra realización preferida, los compuestos de la invención son compuestos según la Fórmula (Ib) general.

En otra realización preferida, los compuestos de la invención son compuestos según la Fórmula (Ic) general.

10 En otra realización preferida, los compuestos de la invención son compuestos según la Fórmula (Id) general.

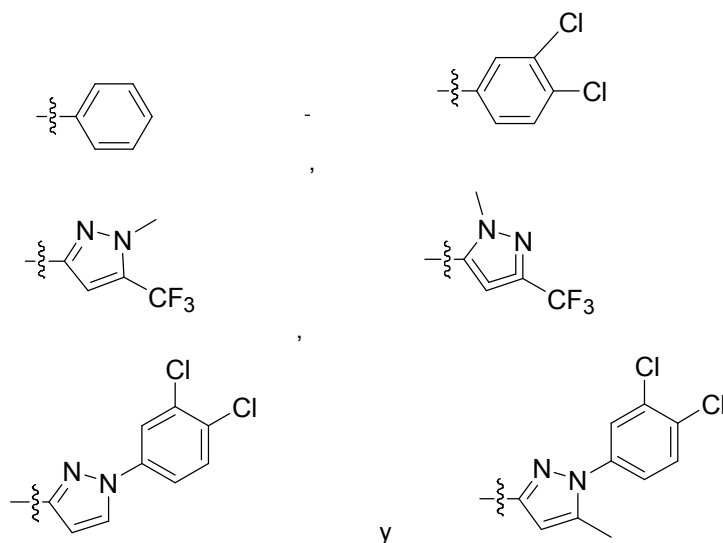
R<sub>1</sub> en los compuestos de la Fórmula (I) general se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

15 En una realización particular, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> sustituido o no sustituido y heteroarilo de 5 a 10 elementos sustituido o no sustituido.

En variantes preferidas de la invención, R<sub>1</sub> es arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> sustituido o no sustituido, más preferiblemente fenilo sustituido o no sustituido. Los sustituyentes preferidos para los grupos arilo que representan R<sub>1</sub> son halógeno, tal como cloro.

20 En variantes preferidas de la invención, R<sub>1</sub> es heteroarilo de 5 a 10 elementos sustituido o no sustituido (es decir, un grupo heteroaromático), más preferiblemente pirazol sustituido o no sustituido. Los sustituyentes preferidos para los grupos heterociclilo que representan R<sub>1</sub> son halógeno (preferiblemente cloro), metilo, trifluorometilo, arilo opcionalmente sustituido (preferiblemente fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con halógeno, tal como cloro).

En una realización particular, R<sub>1</sub> en los compuestos de la Fórmula (I) general se selecciona del grupo que consiste en:



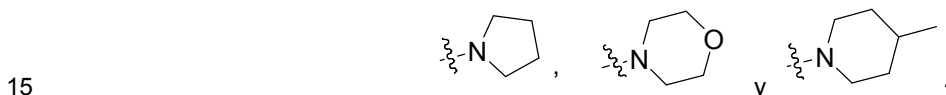
30

35 En una realización particular, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con el átomo de nitrógeno

puente forman un heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido.

En una realización más particular, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con el átomo de nitrógeno puente forman un heterociclilo no aromático de 5 a 10 elementos sustituido o no sustituido, preferiblemente un heterociclilo no aromático de 5, 6 o 7 elementos sustituido o no sustituido.

Preferiblemente, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo o etilo sustituido o no sustituido, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con el átomo de nitrógeno puente forman un pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo sustituido o no sustituido. Los radicales heterociclilo particulares formados por R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con el átomo de nitrógeno puente son pirrolidinilo, morfolinilo y 4-metilpiperidinilo. Por tanto, en una realización particular, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> en los compuestos de la Fórmula (I) general junto con el átomo de nitrógeno puente forman un heterociclilo no aromático seleccionado del grupo que consiste en:



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

Los compuestos individuales particulares de la invención que se encuentran dentro de la Fórmula (I) incluyen los compuestos enumerados a continuación:

- 25 [1] 1-(((1S,2R)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)pirrolidina  
 [2] 4-(((1S,2R)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)morfolina  
 [3] 4-metil-1-(((1S,2R)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)piperidina  
 30 [4] 1-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxi)metil)ciclobutil)metil)pirrolidina  
 [5] 4-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina  
 35 [6] 1-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxi)metil)ciclobutil)metil)-4-metilpiperidina  
 [7] 4-metil-1-(((1S,2R)-2-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)piperidina  
 [8] 4-metil-1-(((1S,2R)-2-(((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)piperidina  
 40 [9] 1-metil-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol  
 [10] 4-(((1S,2R)-2-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina  
 45 [11] 1-metil-5-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol  
 [12] 4-(((1S,2R)-2-(((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina  
 [13] 1-(3,4-diclorofenil)-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol  
 50 [14] 4-(((1S,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina  
 [15] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol  
 [16] 4-(((1S,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina  
 55 [17] clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)morfolina  
 [18] clorhidrato de 1-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxi)metil)ciclobutil)metil)pirrolidina  
 60 [19] clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina  
 [20] clorhidrato de 1-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxi)metil)ciclobutil)metil)-4-metilpiperidina



- [21] clorhidrato de 1-metil-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol
- [22] clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina
- 5 [23] clorhidrato de 1-metil-5-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol
- [24] clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-(((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina
- [25] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol
- 10 [26] clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina
- [27] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol
- 15 [28] 1-(3,4-diclorofenil)-3-(((1R,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol
- [29] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(((1R,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol
- [30] 4-(((1R,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina
- 20 [31] 1-metil-3-(((1R,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol
- [32] clorhidrato de 1-metil-3-(((1R,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol
- 25 [33] 1-metil-3-(((1S,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol
- [34] clorhidrato de 1-metil-3-(((1S,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol
- [35] 1-metil-3-(((1S,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol
- 30 [36] 4-(((1S,2S)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina
- [37] N,N-dietil-N-(((1S,2S)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)etanamina
- 35 [38] clorhidrato de 1-metil-3-(((1S,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol
- [39] clorhidrato de N,N-dietil-N-(((1S,2S)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)etanamina

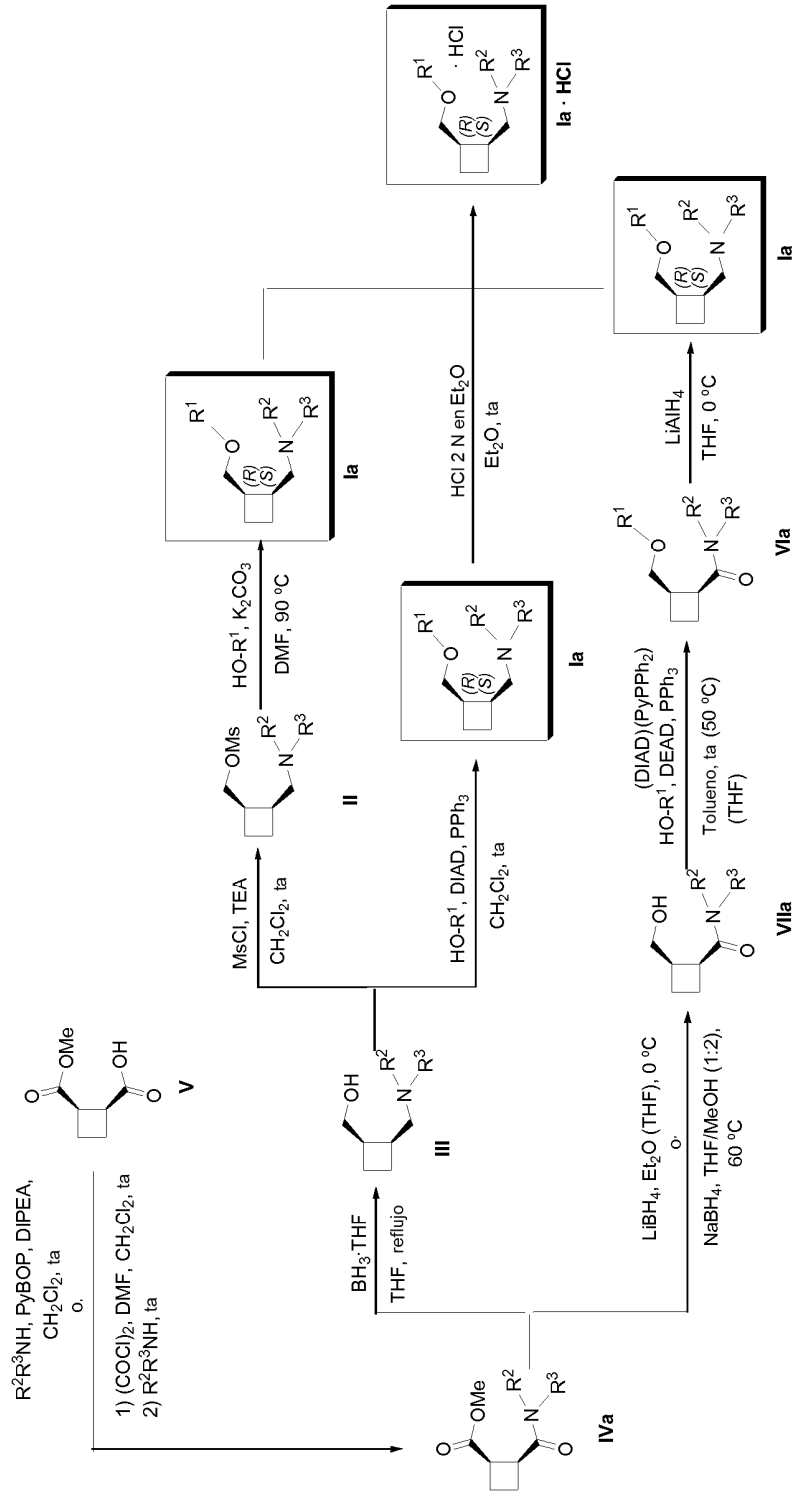
40 o un solvato o profármaco de los mismos, así como cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de base libre.

Los compuestos de la Fórmula (I) general y los diaestereoisómeros correspondientes dados a conocer anteriormente (Ia, Ib, Ic y/o Id) pueden obtenerse mediante procedimientos sintéticos disponibles. Por ejemplo, estos pueden prepararse según los siguientes procedimientos generales.

45

**Síntesis de estereoisómeros (R,S): Compuestos de la Fórmula (Ia) general (Esquema 1)**

Esquema 1



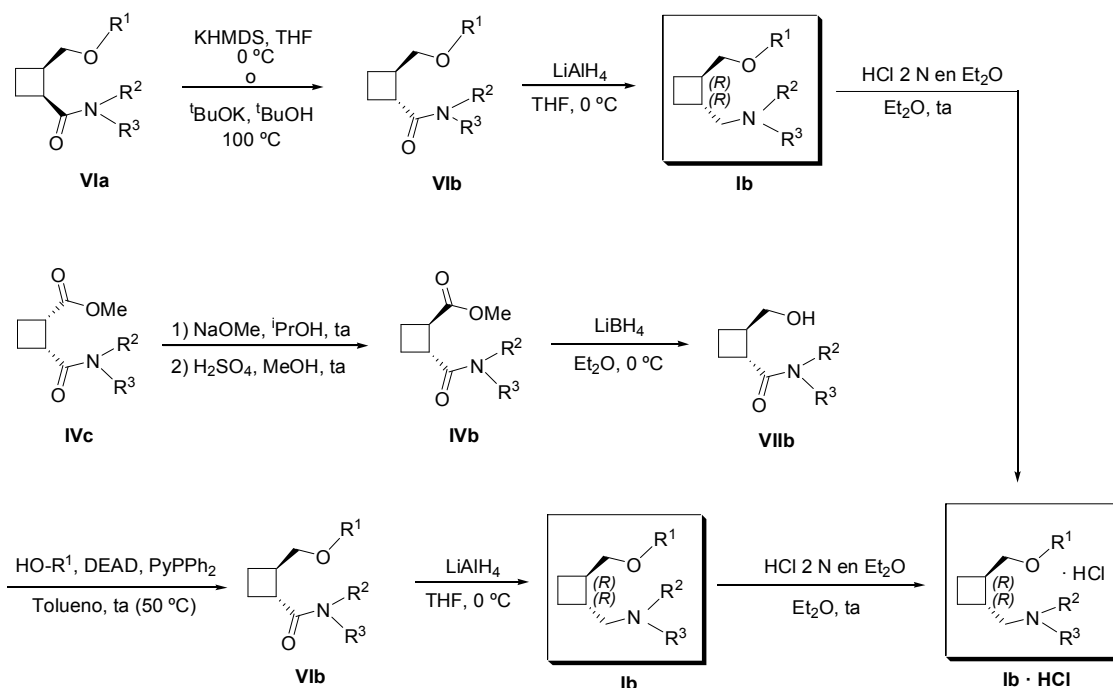
Pueden prepararse compuestos de la Fórmula (Ia) general mediante reacciones de mesitados II con alcoholes aromáticos R<sup>1</sup>OH en presencia de carbonato de potasio como base y DMF (dimetilformamida) como disolvente. A su vez, pueden prepararse mesitados mediante reacción de alcoholes III con cloruro de mesilo y trietilamina. Los alcoholes III resultan de la reducción total de compuestos IVa con BH<sub>3</sub> al someter a reflujo THF (tetrahydrofurano). Se prepara el compuesto IVa a partir del semi-éster V, que se sintetizó según S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, Á. Álvarez-Larena, V. Branchadell, R. M. Ortuño, J. Org. Chem. 2005, 70, 7963-7971. Se obtiene el compuesto IVa a partir de V mediante procedimientos de acoplamiento peptídico convencionales, es decir, reacción con una amina secundaria R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>NH en presencia de PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfonio) y DIPEA (N,N-diisopropiletilamina) o, como alternativa, mediante cloruro de acilo preparado mediante reacción de V con cloruro de oxalilo y reacción *in situ* con la amina.

Como alternativa, pueden sintetizarse compuestos de la Fórmula (Ia) general mediante una reacción de Mitsunobu entre alcoholes III y un alcohol aromático R<sup>1</sup>OH en presencia de DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo) y PPh<sub>3</sub>.

Una tercera ruta alternativa para sintetizar compuestos de la Fórmula (Ia) general consiste en la reducción de amidas VIa con LiAlH<sub>4</sub> en THF a 0 °C. Las amidas VIa resultan de una reacción de Mitsunobu de alcoholes VIIa con alcoholes aromáticos R<sup>1</sup>OH en presencia de DIAD/PyPPH<sub>2</sub> (PyPPH<sub>2</sub>: 2-piridildifenilfosfina) o DEAD/PPh<sub>3</sub> (DEAD: azodicarboxilato de dietilo). Se preparan los alcoholes VIIa mediante reducción selectiva del éster metílico IVa usando LiBH<sub>4</sub> en Et<sub>2</sub>O o THF a 0 °C, o NaBH<sub>4</sub> en THF-MeOH.

**Síntesis de estereoisómeros (R,R): Compuestos de la Fórmula (Ib) general (Esquema 2)**

Esquema 2

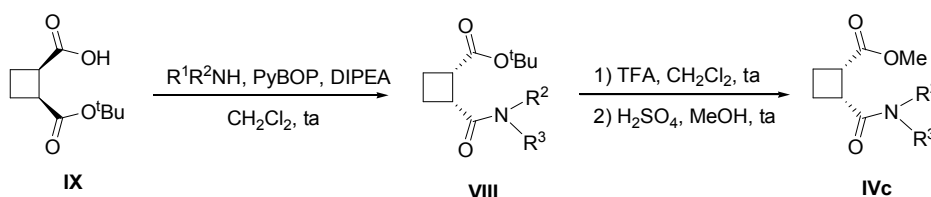


Los compuestos de la Fórmula (Ib) general resultan de la reducción de amidas VIb con LiAlH<sub>4</sub>. Se obtienen amidas VIb mediante epimerización de VIa usando KHMDS (hexametildisilazano de potasio) en THF a 0 °C o <sup>t</sup>BuOK en <sup>t</sup>BuOH a 100 °C.

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de la Fórmula (Ib) general mediante la reducción de amidas VIb con LiAlH<sub>4</sub> en THF a 0 °C. Los compuestos VIb resultan de una reacción de Mitsunobu de alcoholes VIIb con alcoholes aromáticos R<sup>1</sup>OH en presencia de DEAD y PyPPH<sub>2</sub>. Los alcoholes VIIb resultan de la reducción selectiva del éster metílico en IVb con LiBH<sub>4</sub> en Et<sub>2</sub>O a 0 °C. El compuesto IVb se prepara mediante epimerización de IVc con MeONa en <sup>i</sup>PrOH seguido de tratamiento con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en MeOH.

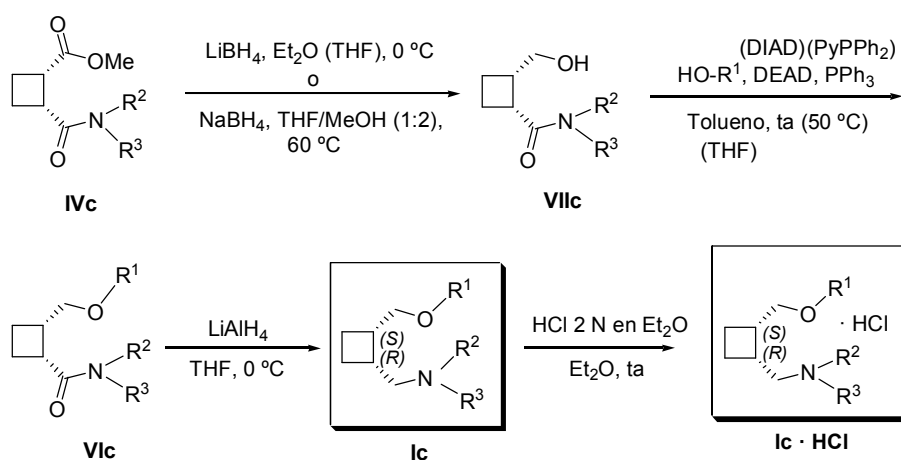
Se sintetiza el compuesto IVc a partir de amino éster VIII (Esquema 3) mediante eliminación del éster *terc*-butílico con TFA (ácido trifluoroacético) y posterior esterificación de Fisher del ácido resultante con MeOH y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se obtiene el compuesto VIII mediante acoplamiento peptídico de aminas secundarias R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NH (PyBOP, DIPEA) con el ácido IX, que se prepara tal como se ha descrito anteriormente en S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, Á. Álvarez-Larena, V. Branchadell, R. M. Ortuño, J. Org. Chem. 2005, 70, 7963-7971.

Esquema 3



**Síntesis de estereoisómeros (S,R): Compuestos de la Fórmula (Ic) general (Esquema 4)**

Esquema 4



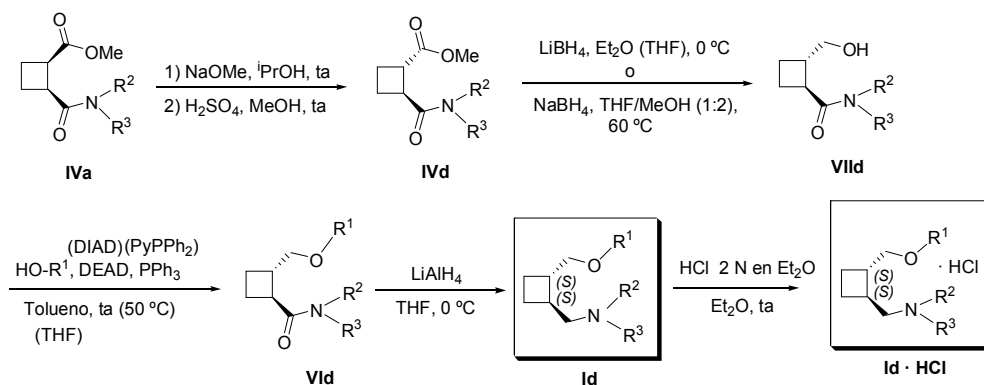
5

Esta ruta es similar a una de las rutas de síntesis en el Esquema 1 para preparar compuestos de la Fórmula (Ia) general. Los compuestos de la Fórmula (Ic) general resultan de la reducción de amidas **VIIc** con LiAlH<sub>4</sub> en THF a 0 °C. Se obtienen amidas **VIIc** a través de una reacción de Mitsunobu de alcoholes **VIIc** con alcohol aromático R<sup>1</sup>OH en presencia de DIAD/PyPPh<sub>2</sub> o DEAD/PPh<sub>3</sub>. Se preparan los alcoholes **VIIc** mediante reducción selectiva del éster metílico **IVc** usando LiBH<sub>4</sub> en Et<sub>2</sub>O o THF a 0 °C, o NaBH<sub>4</sub> en THF-MeOH.

10

**Síntesis de estereoisómeros (S,S): Compuestos de la Fórmula (Id) general (Esquema 5)**

Esquema 5



15

La síntesis es similar a la representada en el Esquema 2 para compuestos (R,R) **Ib**. Pueden prepararse compuestos de la Fórmula (Id) general mediante la reducción de amidas **VIIId** con LiAlH<sub>4</sub> en THF a 0 °C. Los compuestos **VIIId** resultan de una reacción de Mitsunobu de alcoholes **VIIId** con alcohol aromático R<sup>1</sup>OH, en presencia de DEAD y PyPPh<sub>2</sub>. Los alcoholes **VIIId** resultan de la reducción selectiva del éster metílico en **IVd** con LiBH<sub>4</sub> en Et<sub>2</sub>O a 0 °C. Se

20

prepara el compuesto **IVd** a través de la epimerización de **IVa** con MeONa en <sup>i</sup>PrOH seguido por tratamiento con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en MeOH.

Adicionalmente, los procedimientos definidos anteriormente pueden incluir la transformación de cualquier compuesto (de partida, intermedio o final) en una sal del mismo. En una realización particular, los procedimientos comprenden además la transformación del compuesto de la Fórmula (I) general o sus correspondientes diaestereoisómeros (Ia, Ib, Ic y/o Id) obtenidos en una sal del mismo, tal como la sal de HCl. Por ejemplo, las sales de clorhidrato **Ia•HCl**, **Ib•HCl**, **Ic•HCl** y **Id•HCl** pueden prepararse mediante tratamiento de las correspondientes aminas con HCl 2 N en Et<sub>2</sub>O.

También es un objeto de la invención proporcionar medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) general, tal como se ha definido anteriormente, o una sal, un isómero, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El término “excipiente” se refiere a componentes de un compuesto farmacológico distintos del principio activo (definición obtenida de la Agencia Europea del Medicamento, AEM). Estos incluyen preferiblemente un “portador, adyuvante 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 de fármacos en sistemas de administración de fármacos, tales como la tecnología de liberación controlada para prolongar las acciones farmacológicas *in vivo*, disminuir el metabolismo de los fármacos y reducir la toxicidad de los fármacos. También se usan portadores en diseños para aumentar la eficacia de la administración de los fármacos a los sitios diana de acciones farmacológicas (U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health). Un adyuvante es una sustancia añadida a una formulación de producto farmacológico que afecta a la acción del principio activo de un modo predecible. Un vehículo es un excipiente o una sustancia, preferiblemente sin acción terapéutica, usado como medio para conferir volumen para la administración de medicamentos (Stedman’s Medical Spellchecker, © 2006 Lippincott Williams & Wilkins). Tales portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite 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 han de usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden adaptarse con el fin de administrarse mediante cualquier vía de administración, ya sea por vía oral o por vía parenteral, tal como por vía pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa. Por lo tanto, la formulación según la presente invención puede adaptarse para aplicación tópica o sistémica, particularmente para aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intra-articular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral. La forma preferida de aplicación rectal es por medio de supositorios.

Las preparaciones adecuadas para aplicaciones orales son comprimidos, píldoras, gomas de mascar, cápsulas, gránulos, gotas o jarabes. Las preparaciones adecuadas para aplicaciones parenterales son disoluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles o aerosoles.

La composición farmacéutica de la invención puede formularse como depósitos en forma disuelta o en parches, para aplicación percutánea. Las aplicaciones cutáneas incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

Otro aspecto de la invención es un método para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptores 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 la Fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, o una sal, un isómero, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Generalmente, una cantidad administrada eficaz de un compuesto usado en la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, la gravedad del trastorno que está tratándose, o la edad, el peso o el modo de administración. Sin embargo, normalmente se administrarán compuestos activos una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 veces al día, con dosis diarias totales típicas en el intervalo de desde 0,1 hasta 500 mg/kg/día.

Habiéndose descrito la presente invención en términos generales, esta se entenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos que se presentan como ilustración y no pretenden limitar la presente invención.

## Ejemplos

### Síntesis de estereoisómeros (R,S): Compuestos de la Fórmula (Ia) general

**Según la ruta sintética dada a conocer en el Esquema n.º 1:**

Se preparó el semi-éster **V** según el procedimiento previo publicado en: S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, Á. Álvarez-Larena, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7963-7971.

5

**Acoplamiento de la amina mediante cloruro de ácido: Compuestos IVa.**

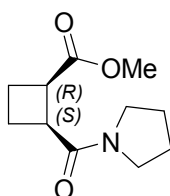
En una atmósfera de N<sub>2</sub>, se disuelve el semi-éster en diclorometano (0,1 M) a temperatura ambiente, seguido de la adición de cloruro de oxalilo (1,1 eq., 2 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y unas cuantas gotas de DMF. Se agita la mezcla resultante durante 2 h y después se añade pirrolidina (3,0 eq.). Se deja que la reacción se desarrolle durante la noche.

10

Tras el tiempo especificado, se añade HCl 2 M (3,0 eq.) y se agita la disolución durante 20 min. Después, se añaden más diclorometano y agua y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se seca y se evapora a presión reducida, proporcionando los productos finales como aceites. (Rendimiento: 81-88 %).

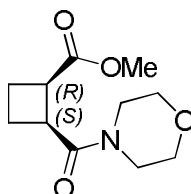
15

Según este procedimiento, se sintetizaron los siguientes compuestos **IVa**:



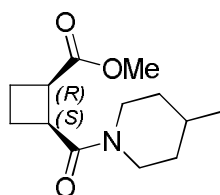
20

(1*R*,2*S*)-metil-2-(pirrolidin-1-carbonil)ciclobutanocarboxilato (rendimiento: 88 %)



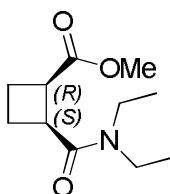
25

(1*R*,2*S*)-metil-2-(morfolin-4-carbonil)ciclobutanocarboxilato (rendimiento: 86 %)



30

(1*R*,2*S*)-metil-2-(4-metilpiperidin-1-carbonil)ciclobutanocarboxilato (rendimiento: 81 %)



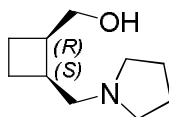
2-(diethylcarbamoyl)ciclobutanocarboxilato de (1*R*,2*S*)-metilo (rendimiento: 82 %)

**35 Reducción de IVa con borano: síntesis de aminoalcoholes III.**

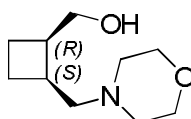
Se disuelve el amidoéster **IVa** en THF (0,5 M) y se añade lentamente borano en disolución de THF (6 eq.) mediante una jeringuilla. Después, se calienta el sistema hasta reflujo. Tras completarse por CCF (2-4 horas), se enfría el sistema a temperatura ambiente y se añade muy lentamente MeOH. Se evapora el producto bruto y se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, AcOEt y agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se retiran los disolventes proporcionando los correspondientes aminoalcoholes **III** como aceites incoloros. (Rendimiento: 66-70 %)

40

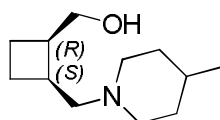
Según este procedimiento, se sintetizaron los siguientes compuestos III:



5 ((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metanol (rendimiento: 70 %)



10 ((1R,2S)-2-(morfolinometil)ciclobutil)metanol (rendimiento: 69 %)



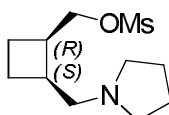
15 ((1R,2S)-2-((4-metilpiperidin-1-il)metil)ciclobutil)metanol (rendimiento: 66 %)

15 **Mesilación de alcoholes III: síntesis de mesilatos II.**

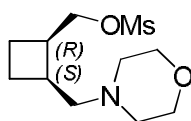
20 Se disuelve el correspondiente alcohol en diclorometano (0,1 M) y se enfría la disolución hasta 0 °C con un baño de hielo. Después, se añaden secuencialmente trietilamina (2,0 eq.), DMAP (0,2 eq.) y, gota a gota, MsCl (2,0 eq.). Se agita la mezcla a esta temperatura durante 2 h, cuando el análisis de CCF mostró el consumo total del material de partida.

25 En este momento, se añade agua y se separan las fases, extrayendo la fase acuosa con más diclorometano. Se secan todas las capas orgánicas y se evaporan a presión reducida proporcionando los correspondientes mesilatos, que se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

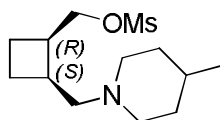
Según este procedimiento, se sintetizaron los siguientes compuestos II:



30 metanosulfonato de ((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metilo



35 metanosulfonato de ((1R,2S)-2-(morfolinmetil)ciclobutil)metilo



metanosulfonato de ((1R,2S)-2-((4-metilpiperidin-1-il)metil)ciclobutil)metilo

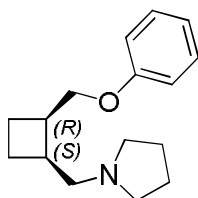
40 **Reacción S<sub>N</sub>2 de mesilatos II con fenol: síntesis de compuestos de la Fórmula (Ia) general (Ejemplos 1-3).**

45 Se disuelve el mesilato II en DMF (0,1 M) en una atmósfera de nitrógeno y se añaden alcohol aromático (2,0 eq.) y carbonato de potasio (3,0 eq.). Se calienta la mezcla hasta 80 °C y se agita durante la noche. Al día siguiente, se añade agua y se extrae la fase acuosa con dietil éter. Se secan todas las capas orgánicas y se evaporan a presión reducida proporcionando un aceite bruto. Se logró la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice proporcionando los compuestos (Ia) como aceites incoloros (Ejemplos 1-3). (Rendimiento: 44-

53 %)

Según este procedimiento, se sintetizaron los siguientes compuestos de la Fórmula (Ia) general:

### 5 Ejemplo 1



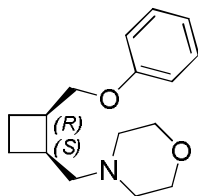
1-(((1S,2R)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)pirrolidina (rendimiento: 53 %)

10

$^1\text{H-RMN}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30 (m, 2H), 6,94 (m, 3H), 4,04 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,86 (d,  $J = 10,0$  Hz, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,55 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,76 (m, 4H).

### 15 Ejemplo 2

15



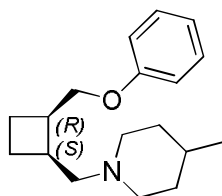
4-(((1S,2R)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)morfolina (rendimiento: 44 %)

20

$^1\text{H-RMN}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 (dd,  $J = 8,6, 7,5$  Hz, 2H), 6,99 – 6,82 (m, 3H), 4,16 (dd,  $J = 9,3, 6,8$  Hz, 1H), 4,01 (dd,  $J = 9,4, 6,4$  Hz, 1H), 3,67 (t,  $J = 4,7$  Hz, 4H), 2,81 (dd,  $J = 5,1, 2,9$  Hz, 2H), 2,64 (dd,  $J = 12,3, 6,4$  Hz, 1H), 2,52 – 2,29 (m, 4H), 2,24 – 2,02 (m, 2H), 1,82 (dd,  $J = 8,6, 3,8$  Hz, 2H).

### 25 Ejemplo 3

25



4-metil-1-(((1S,2R)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)piperidina (rendimiento: 51 %)

30

$^1\text{H-RMN}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30 (m, 2H), 6,94 (m, 3H), 4,19 (dd,  $J = 9,0, 6,0$  Hz, 1H), 4,03 (dd,  $J = 9,0, 6,0$  Hz, 1H), 2,82 (m, 4H), 2,63 (dd,  $J = 12,0, 6,0$  Hz, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,91 (m, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,26 (m, 3H), 0,92 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).

### 35 Reacción de Mitsunobu: síntesis de compuestos de la Fórmula (Ia) general (Ejemplos 4-8)

35

Se disuelven el alcohol primario de partida, el correspondiente ArOH (1,2 eq.) y trifetilfosfina (1,5 eq.) en tolueno (0,12 mM) en una atmósfera de nitrógeno y se enfría la reacción hasta 0 °C con un baño de hielo. Tras cinco minutos de agitación, se añade una disolución al 40 % de DEAD (azodicarboxilato de dietilo) en tolueno (1,5 eq.) gota a gota durante 10 minutos y se calienta la mezcla hasta 50 °C y se agita durante 2 h. También puede llevarse a cabo la reacción con DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo) como azoderivado, y en diclorometano o THF como disolvente.

40

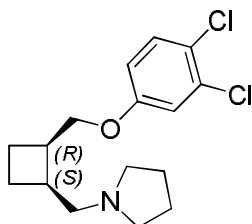
Una vez que ha llegado a su fin la reacción, se pone la mezcla bruta dentro del refrigerador durante la noche y se retira por filtración el precipitado de color blanco resultante. Se evapora el filtrado a presión reducida y se purifica el aceite de color naranja restante mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (hexanos/EtOAc de 6:1 a 3:1) proporcionando los productos deseados como aceites incoloros (rendimiento: 56-77 %).

45

Según este procedimiento, se sintetizaron los siguientes compuestos de la Fórmula (Ia) general:



**Ejemplo 4**

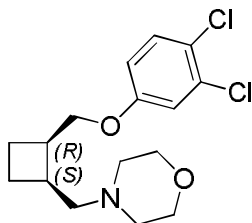


5 1-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxy)metil)ciclobutil)metil)pirrolidina (rendimiento: 73 %)

<sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,57 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,23 – 2,03 (m, 4H), 1,88 (dt, J = 12,7, 6,4 Hz, 2H), 1,75 (s, 4H).

10

**Ejemplo 5**

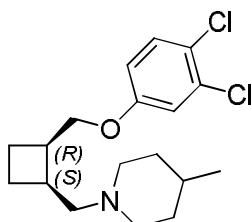


15 4-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxy)metil)ciclobutil)metil)morfolina (rendimiento: 77 %)

<sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 4,31 – 4,02 (m, 4H), 3,74 – 3,60 (m, 2H), 3,37 (dd, J = 11,5, 6,5 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 12,8, 4,3 Hz, 1H), 2,97 – 2,59 (m, 6H), 2,22 (ddd, J = 20,1, 10,6, 4,5 Hz, 2H), 2,08 (dd, J = 16,2, 6,3 Hz, 1H), 1,72 (t, J = 10,1 Hz, 1H).

20

**Ejemplo 6**

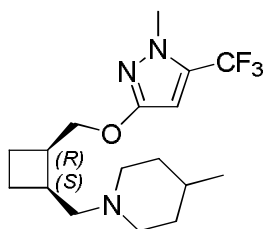


25 1-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxy)metil)ciclobutil)metil)-4-metilpiperidina (rendimiento: 69 %)

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 4,08 (ddd, J = 41,3, 9,2, 6,5 Hz, 2H), 2,82 (dd, J = 12,2, 9,7 Hz, 4H), 2,58 (dd, J = 12,4, 6,2 Hz, 1H), 2,31 (dd, J = 12,5, 7,2 Hz, 1H), 2,14 (dt, J = 9,5, 5,1 Hz, 2H), 1,99 – 1,72 (m, 4H), 1,60 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,29 (m, 4H), 0,91 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

30

**Ejemplo 7**

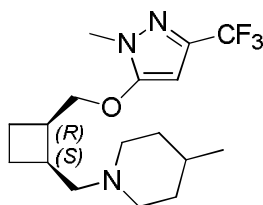


35

4-metil-1-(((1S,2R)-2-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)piperidina (rendimiento: 71 %)

$^1\text{H-RMN}$  (360 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  6,22 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 4,52 – 4,37 (m, 1H), 4,30 (dt,  $J = 10,5, 6,5$  Hz, 1H), 3,86 (d,  $J = 4,2$  Hz, 3H), 3,38 – 3,10 (m, 4H), 3,10 – 2,66 (m, 5H), 2,33 – 2,10 (m, 3H), 1,71 (dd,  $J = 11,5, 4,5$  Hz, 2H), 1,67 – 1,42 (m, 4H), 0,97 (d,  $J = 5,6$  Hz, 3H).

### 5 Ejemplo 8



4-metil-1-(((1S,2R)-2-(((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)piperidina (rendimiento: 56 %)

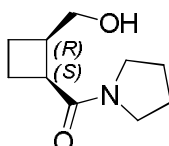
$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,86 (s, 1H), 4,44 – 4,20 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,09 – 2,91 (m, 4H), 2,79 (dd,  $J = 12,9, 4,7$  Hz, 2H), 2,52 – 2,30 (m, 1H), 2,30 – 2,16 (m, 2H), 2,16 – 1,93 (m, 2H), 1,77 (t,  $J = 9,8$  Hz, 2H), 1,65 – 1,50 (m, 3H), 1,28 (s, 3H).

### 15 Reducción de éster selectiva de IVa con $\text{LiBH}_4$ : Hidroxiamidas VIIa

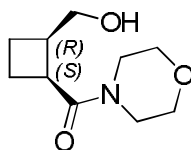
Se disuelve el amidoéster de partida en dietil éter (0,1 M) en una atmósfera de  $\text{N}_2$  y se enfría la disolución hasta  $0^\circ\text{C}$  con un baño de hielo. Después, se añade una disolución 2 M de  $\text{LiBH}_4$  en THF (1,5 eq.) gota a gota y se agita la mezcla durante 1 h, permitiendo que alcance la temperatura ambiente.

En este momento, se añade cuidadosamente una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  para extinguir la reacción y se agita el sistema bifásico durante 30 min. Después, se separan las fases y se extrae la capa acuosa tres veces con EtOAc adicional. Tras esto, se secan todas las fases orgánicas y se evaporan a presión reducida y se purifica adicionalmente el compuesto bruto oleoso restante con cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (hexanos/EtOAc 1:1) produciendo las hidroxiamidas VIIa como aceites incoloros (rendimiento: 82–87 %).

Según este procedimiento, se sintetizaron los siguientes compuestos VIIa:



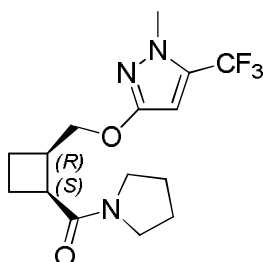
((1S,2R)-2-(hidroximetil)ciclobutil)(pirrolidin-1-il)metanona (rendimiento: 87 %)



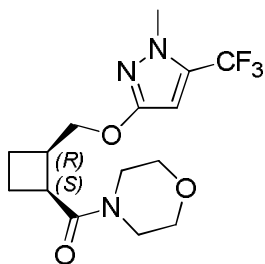
((1S,2R)-2-(hidroximetil)ciclobutil)(morfolino)metanona (rendimiento: 82 %)

### Reacción de Mitsunobu: Compuestos VIa.

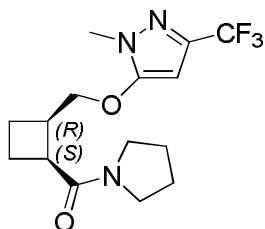
Se ha descrito anteriormente el procedimiento para los Ejemplos 4-8 (rendimiento: 52-81 %). Por consiguiente, se sintetizaron los siguientes amidoésteres VIa:



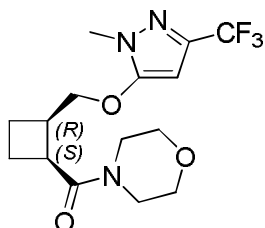
((1*S*,2*R*)-2-(((1-*metil*-5-(*trifluorometil*)-1*H*-pirazol-3-*il*)oxi)*metil*)ciclobutil)(pirrolidin-1-*il*)metanona (rendimiento: 81 %)



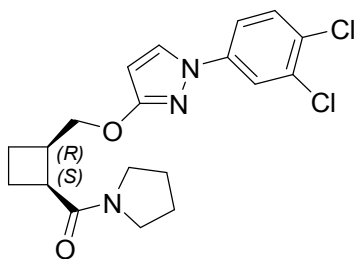
5 ((1*S*,2*R*)-2-(((1-*metil*-5-(*trifluorometil*)-1*H*-pirazol-3-*il*)oxi)*metil*)ciclobutil)(morfolino)metanona (rendimiento: 77 %)



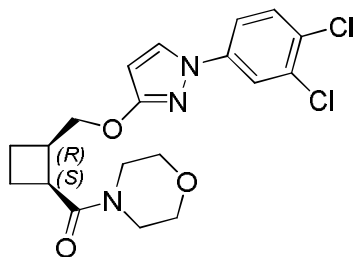
10 ((1*S*,2*R*)-2-(((1-*metil*-3-(*trifluorometil*)-1*H*-pirazol-5-*il*)oxi)*metil*)ciclobutil)(pirrolidin-1-*il*)metanona (rendimiento: 52 %)



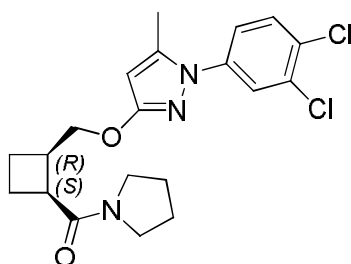
((1*S*,2*R*)-2-(((1-*metil*-3-(*trifluorometil*)-1*H*-pirazol-5-*il*)oxi)*metil*)ciclobutil)(morfolino)metanona (rendimiento: 56 %)



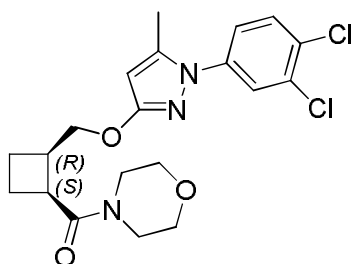
15 ((1*S*,2*R*)-2-(((1-(3,4-*diclorofenil*)-1*H*-pirazol-3-*il*)oxi)*metil*)ciclobutil)(pirrolidin-1-*il*)metanona (rendimiento: 73 %)



20 ((1*S*,2*R*)-2-(((1-(3,4-*diclorofenil*)-1*H*-pirazol-3-*il*)oxi)*metil*)ciclobutil)(morfolino)metanona (rendimiento: 77 %)



5 *((1S,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)(pirrolidin-1-il)metanona* (rendimiento: 69 %)



*((1S,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)(morfolino)metanona* (rendimiento: 72 %)

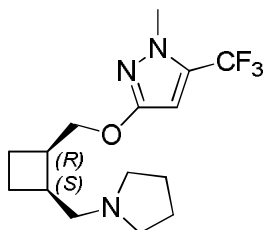
#### 10 Reducción de *Via* con $\text{LiAlH}_4$ : Compuestos de la Fórmula (Ia) general (Ejemplos 9-16)

Se disuelve el material de partida en THF (0,1 M) en una atmósfera de  $\text{N}_2$  y se enfría la mezcla hasta  $0^\circ\text{C}$  con un baño de hielo. Después, se añade  $\text{LiAlH}_4$  (2,0 eq., 2,0 M en THF) gota a gota a la disolución y se agita durante de 30 minutos a 1 h.

15 A  $0^\circ\text{C}$ , se añade agua (1 ml/g de  $\text{LiAlH}_4$ ) muy lentamente y se agita durante 15 min. Después, se introduce una disolución al 10 % de NaOH (2 ml/g de  $\text{LiAlH}_4$ ) y se agita durante 15 min adicionales y, finalmente, se añade más agua (3 ml/g de  $\text{LiAlH}_4$ ). Se retiran por filtración las sales de aluminio resultantes haciéndolas pasar a través de una almohadilla de prensado de Celite®, enjuagando con EtOAc. Después, al filtrado se le añade más agua y se extrae la fase acuosa con EtOAc tres veces. Se secan todas las fases orgánicas y se evaporan a presión reducida proporcionando los aminoéteres **Ia** deseados (Ejemplos 9-16) como aceites incoloros (rendimiento: 85-97 %).

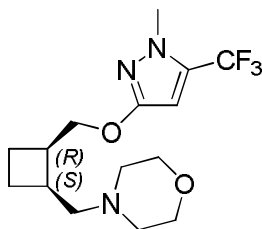
Según este procedimiento, se sintetizaron los siguientes compuestos de la Fórmula (Ia) general:

#### 25 Ejemplo 9



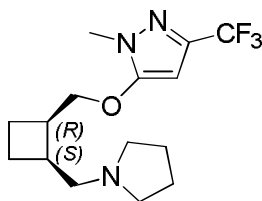
30 *1-metil-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol* (rendimiento: 97 %)

$^1\text{H-RMN}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,97 (s, 1H), 4,28 (dd,  $J = 9,9, 7,2$  Hz, 1H), 4,15 (dd,  $J = 10,0, 6,7$  Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,71 (dd,  $J = 12,7, 3,7$  Hz, 1H), 2,50 (s br, 5H), 2,10 (m, 2H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,75 (s br, 5H).

**Ejemplo 10**

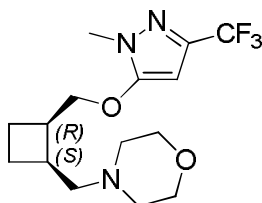
5 4-(((1S,2R)-2-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina (rendimiento: 94 %)

$^1\text{H-RMN}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,97 (s, 1H), 4,22 (ddd,  $J = 53,1, 9,9, 6,8$  Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,73 – 3,58 (m, 4H), 2,87 – 2,66 (m, 2H), 2,59 (dd,  $J = 12,3, 6,2$  Hz, 1H), 2,48 – 2,27 (m, 5H), 2,19 – 1,98 (m, 2H), 1,92 – 1,65 (m, 2H).

**10 Ejemplo 11**

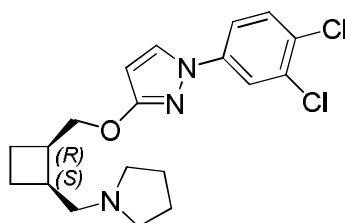
15 1-metil-5-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (rendimiento: 86 %)

$^1\text{H-RMN}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,74 (s, 1H), 4,24 (dd,  $J = 9,5, 6,9$  Hz, 1H), 4,09 (dd,  $J = 9,4, 7,0$  Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,87 – 2,60 (m, 3H), 2,40 (s br, 5H), 2,17 – 2,06 (m, 3H), 1,77 – 1,72 (m, 1H), 1,69 (s br, 4H).

**Ejemplo 12**

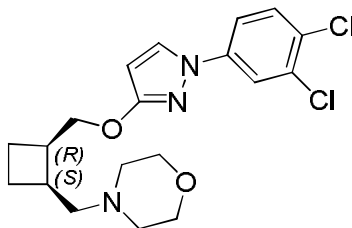
25 4-(((1S,2R)-2-(((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina (rendimiento: 85 %)

$^1\text{H-RMN}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,82 (s, 1H), 4,38 – 4,09 (m, 4H), 3,76 – 3,60 (m, 5H), 3,38 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 3,06 (dd,  $J = 12,7, 4,3$  Hz, 1H), 2,90 (d,  $J = 11,8$  Hz, 3H), 2,79 (dd,  $J = 12,6, 8,0$  Hz, 1H), 2,67 (td,  $J = 13,6, 3,1$  Hz, 2H), 2,31 – 2,16 (m, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,74 (s, 2H).

**Ejemplo 13**

35 1-(3,4-diclorofenil)-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol (rendimiento: 95 %)

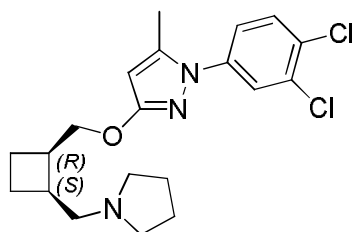
$^1\text{H-RMN}$  (360 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  7,73 (dd,  $J = 25,4, 2,2$  Hz, 2H), 7,52 – 7,37 (m, 2H), 5,92 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 4,37 (ddd,  $J = 48,0, 10,1, 7,2$  Hz, 2H), 2,99 – 2,70 (m, 3H), 2,65 – 2,46 (m, 5H), 2,14 (dt,  $J = 6,5, 4,7$  Hz, 2H), 1,93 (t,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 1,78 (s, 5H).

**Ejemplo 14**

5 4-(((1S,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina (rendimiento: 92 %)

<sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 20,4, 5,6 Hz, 2H), 5,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 10,3, 7,2 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 10,3, 6,2 Hz, 1H), 3,72 – 3,59 (m, 4H), 2,93 – 2,68 (m, 3H), 2,50 (d, J = 2,0 Hz, 4H), 2,25 – 2,04 (m, 2H), 1,98 – 1,76 (m, 2H).

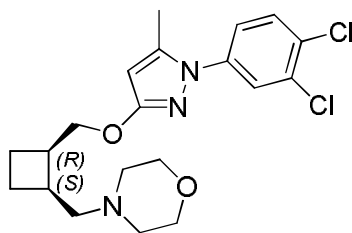
10

**Ejemplo 15**

15 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol (rendimiento: 91 %)

<sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,34 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 10,1, 7,1 Hz, 1H), 2,88 – 2,64 (m, 3H), 2,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,47 (s br, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (td, J = 7,7, 2,4 Hz, 2H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,73 (s br, 5H).

20

**Ejemplo 16**

25 4-(((1S,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina (rendimiento: 93 %)

<sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,36 (dd, J = 9,9, 7,3 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 9,9, 6,8 Hz, 1H), 3,67 (s br, 4H), 2,84 – 2,72 (m, 2H), 2,68 – 2,55 (m, 1H), 2,40 (s br, 5H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,79 (m, 2H).

30

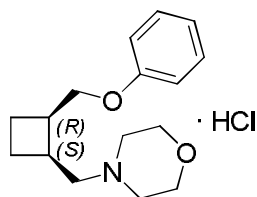
**Procedimiento general para la formación de clorhidratos la•HCl (Ejemplos 17-27)**

Se disuelve el derivado de amina libre la en dietil éter (0,2 mM) y se añade una disolución 2 N de HCl en dietil éter (1,5 eq.), en una atmósfera de N<sub>2</sub>, y se agita la mezcla durante 2 h. Después, se filtra el sólido de color blanco y se lava con más dietil éter y pentano y se seca el sólido de color blanco al vacío, proporcionando las correspondientes sales de clorhidrato la•HCl como sólidos de color blanco (Ejemplos 17-27) (rendimiento: 60-98 %.)

35

Según este procedimiento, se sintetizaron las siguientes sales la•HCl:

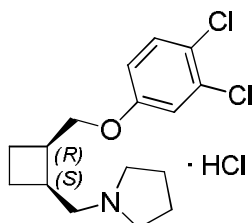
40

**Ejemplo 17**

5 *Clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)morfolina* (rendimiento: 89 %)

$^1\text{H-RMN}$  (360 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  7,30 (dd,  $J = 8,7, 7,4$  Hz, 2H), 7,03 – 6,90 (m, 3H), 4,35 – 4,18 (m, 1H), 4,14 – 3,94 (m, 3H), 3,78 (d,  $J = 11,9$  Hz, 2H), 3,42 (dd,  $J = 20,6, 15,2$  Hz, 4H), 3,22 – 2,90 (m, 4H), 2,28 (dd,  $J = 8,3, 5,0$  Hz, 2H), 2,21 – 2,07 (m, 1H), 1,91 – 1,71 (m, 1H).

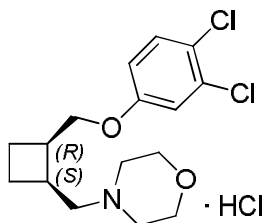
10

**Ejemplo 18**

15 *Clorhidrato de 1-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxy)methyl)ciclobutil)metil)pirrolidina* (rendimiento: 87 %)

$^1\text{H-RMN}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,74 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,29 (s, 4H), 2,18 (s, 6H), 1,90 (s, 2H).

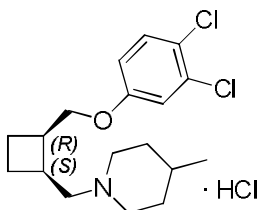
20 **Ejemplo 19**



25 *Clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxy)methyl)ciclobutil)metil)morfolina* (rendimiento: 91 %)

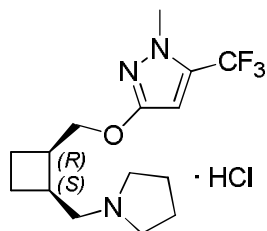
$^1\text{H-RMN}$  (360 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  7,39 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 6,90 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,37 – 3,99 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,37 (s, 1H), 3,08 (d,  $J = 12,9$  Hz, 1H), 2,93 – 2,60 (m, 6H), 2,18 (s, 2H), 1,88 (d,  $J = 55,2$  Hz, 1H), 1,73 (s, 1H).

30 **Ejemplo 20**



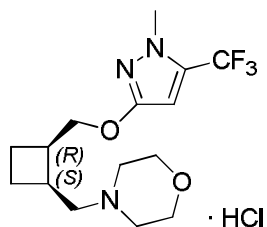
35 *Clorhidrato de 1-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxy)methyl)ciclobutil)metil)-4-metilpiperidina* (rendimiento: 79 %)

$^1\text{H-RMN}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,79 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 4,21 – 3,99 (m, 2H), 3,48 (dd,  $J = 17,8, 10,9$  Hz, 3H), 3,25 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,59 (dd,  $J = 26,2, 11,3$  Hz, 2H), 2,42 – 1,90 (m, 7H), 1,79 (d,  $J = 12,2$  Hz, 3H), 1,59 (s, 1H), 1,05 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H).

**Ejemplo 21**

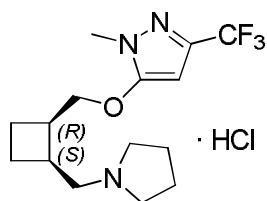
- 5 *Clorhidrato de 1-metil-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol* (rendimiento: 98 %)

<sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 6,24 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 10,3, 9,0 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 10,4, 4,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 17,1, 9,0 Hz, 2H), 2,94 (dd, 2H), 2,23 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,17 – 1,95 (m, 5H), 1,73 (t, J = 11,7 Hz, 1H).

**Ejemplo 22**

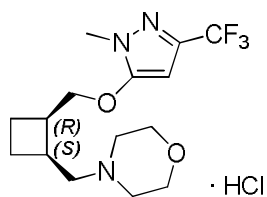
- 15 *Clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina* (rendimiento: 96 %)

<sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 6,25 (s, 1H), 4,32 (ddd, J = 15,6, 10,6, 7,1 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 5H), 3,43 (dd, J = 13,1, 5,6 Hz, 3H), 3,15 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,09 – 3,00 (m, 1H), 2,97 (dd, J = 7,8, 3,9 Hz, 1H), 2,33 – 2,19 (m, 2H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 1,75 (dd, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H).

**Ejemplo 23**

- 25 *Clorhidrato de 1-metil-5-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol* (rendimiento: 60 %)

<sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 6,12 (s, 1H), 4,47 – 4,35 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 9,5, 5,3 Hz, 1H), 3,92 – 3,75 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,64 (s br, 3H), 3,45 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,05 (m, 5H), 2,33 – 1,96 (m, 8H), 1,83 (m, 1H).

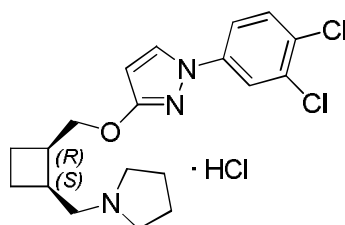
**Ejemplo 24**

- 35 *Clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-(((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina* (rendimiento: 67 %)



$^1\text{H-RMN}$  (360 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  6,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 32,3, 24,2 Hz, 2H), 4,09 - 3,91 (m, 2H), 3,80 (dd, J = 11,4, 8,3 Hz, 2H), 3,70 (s, 4H), 3,50 - 3,41 (m, 3H), 3,25 - 3,05 (m, 3H), 2,90 (dd, J = 8,1, 3,8 Hz, 2H), 2,37 - 2,06 (m, 3H), 1,81 (d, J = 38,5 Hz, 1H).

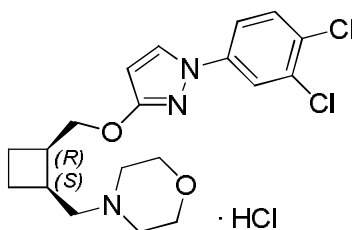
5 **Ejemplo 25**



Clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol (rendimiento: 85 %)

10  $^1\text{H-RMN}$  (360 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8,15 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,63 (dt, J = 19,3, 5,6 Hz, 2H), 6,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,60 - 4,27 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,57 - 3,36 (m, 2H), 3,05 (d, J = 33,4 Hz, 4H), 2,40 - 2,22 (m, 2H), 2,13 (dd, J = 24,7, 18,0 Hz, 5H), 1,82 (d, J = 10,2 Hz, 1H).

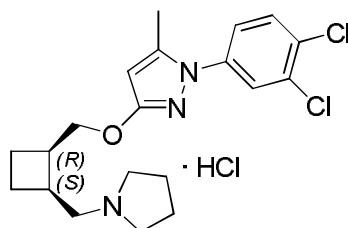
15 **Ejemplo 26**



Clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina (rendimiento: 92 %)

20  $^1\text{H-RMN}$  (360 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 20,8, 5,5 Hz, 2H), 6,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,55 - 4,33 (m, 2H), 4,04 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,85 (dd, J = 20,3, 11,9 Hz, 2H), 3,47 (d, J = 12,6 Hz, 3H), 3,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,24 - 2,94 (m, 4H), 2,37 - 2,10 (m, 3H), 1,81 (t, J = 9,9 Hz, 1H).

25 **Ejemplo 27**



30 Clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol (rendimiento: 88 %)

35  $^1\text{H-RMN}$  (360 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  7,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,47 - 4,35 (m, 1H), 4,28 (dd, J = 10,5, 5,2 Hz, 1H), 3,74 - 3,55 (m, 2H), 3,47 (dd, J = 12,7, 5,6 Hz, 1H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 3,17 - 2,86 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,14 (m, 3H), 2,08 - 1,96 (m, 2H), 1,77 (m, 1H).

**Síntesis de estereoisómeros (R,R): Compuestos de la Fórmula (Ib) general**

**Según la ruta sintética dada a conocer en el Esquema n.º 2:**

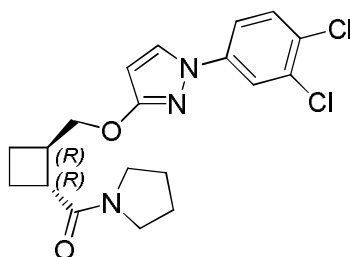
40 **Epimerización de amidas cis VIa: amidas trans VIb**

Método A: KHMDS como base

Se disuelve el material de partida en THF en una atmósfera de nitrógeno y una vez que se enfría el sistema hasta 0 °C se añade una disolución de hexametildisilazida de potasio (0,5 M en tolueno, 1,5 eq.) gota a gota. Inmediatamente, se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h.

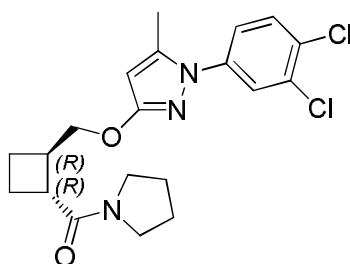
Se añade agua para extinguir la reacción junto con diclorometano (algo). Después, se lava la fase orgánica con más agua y salmuera, proporcionando un aceite amarillento que consiste en una mezcla *cis/trans* 10/90. Con el fin de separar ambos diaestereoisómeros, se lleva a cabo una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (hexanos/EtOAc 2:1), obteniendo los diaestereoisómeros *trans* **Vib** deseados como aceites incoloros (rendimiento: 80-85 %).

Así, se sintetizaron los siguientes compuestos **Vib**:



15

((1R,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)(pirrolidin-1-il)metanona (rendimiento: 80 %)



20

((1R,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)(pirrolidin-1-il)metanona (rendimiento: 85 %)

Método B: KO<sup>t</sup>Bu/BuOH como base

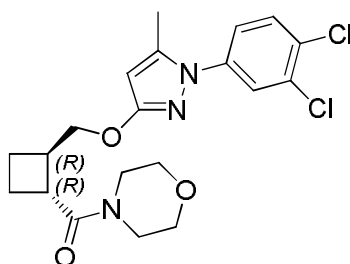
25

Se disuelve el correspondiente amidoéter en terc-butanol (0,05 M) y se añaden cuatro equivalentes de KO<sup>t</sup>Bu. Se calienta el sistema de reacción hasta 100 °C y se agita durante 5 horas, sin observarse presencia del material de partida en CCF.

Se añade algo de agua y se retiran los productos volátiles a presión reducida. Después, se reparte el material bruto oleoso entre agua y EtOAc y se separan las fases. Se seca la fase orgánica y se evapora al vacío, proporcionando un aceite amarillento que consiste en una mezcla *cis/trans* 10/90. Con el fin de separar ambos diaestereoisómeros, se lleva a cabo una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (hexanos/EtOAc 2:1), obteniendo el diaestereoisómero *trans* **Vib** deseado como un aceite incoloro (rendimiento: 62 %).

35

Así, se sintetizó el siguiente compuesto **Vib**:



((1R,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)(morfolino)metanona (rendimiento: 62 %)

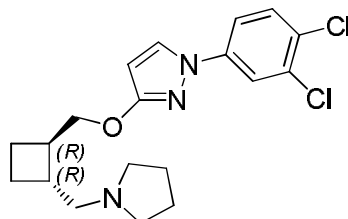
40

**Reducción de amidas *Vlb* para dar compuestos de la Fórmula (Ib) general (Ejemplos 28-30).**

Se logró la reducción siguiendo el mismo procedimiento descrito para los Ejemplos 9-16 proporcionando aminoéteres **Ib** como aceites incoloros (Ejemplos 28-30).

5

Según este procedimiento, se sintetizaron los siguientes compuestos de la Fórmula (Ib) general:

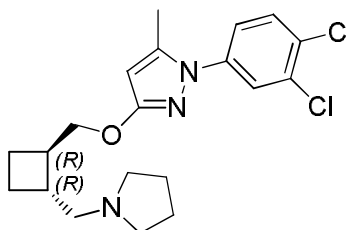
**Ejemplo 28**

10

1-(3,4-diclorofenil)-3-(((1R,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol (rendimiento: 87 %)

<sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 5,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 2,73 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,56 – 2,36 (m, 7H), 2,18 – 1,97 (m, 2H), 1,89 – 1,61 (m, 6H).

15

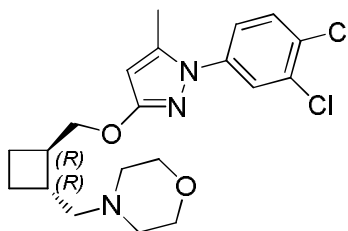
**Ejemplo 29**

20

1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(((1R,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol (rendimiento: 94 %)

<sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,14 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 2H), 2,70 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,48 (s br, 4H), 2,43 – 2,35 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,05 – 1,92 (m, 1H), 1,75 (s br, 5H), 1,70 – 1,58 (m, 1H).

25

**Ejemplo 30**

30

4-(((1R,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina (rendimiento: 82 %)

<sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,13 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,56 (dd, J = 11,2, 4,5 Hz, 1H), 2,49 – 2,33 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,14 – 1,93 (m, 2H), 1,87 – 1,72 (m, 1H), 1,72 – 1,55 (m, 1H).

35

**Epimerización de amidas *cis IVc*: amidas *trans IVb*.**

40 Se disuelve el material de partida **IVc** en <sup>i</sup>PrOH (0,05 M) y se añade metóxido de sodio (10 eq.) a temperatura ambiente, todo en una porción. Tras 2 h, un análisis de CCF muestra conversión total del producto como carboxilato, debido a la saponificación llevada a cabo tras la epimerización.

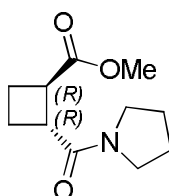
Se acidifica la disolución hasta pH=2 con una disolución 2 N de HCl y se añade diclorometano. Después, se separan

las fases y se lava la acuosa con más diclorometano. Se secan todas las capas orgánicas y se evaporan a presión reducida, proporcionando ácido *trans*-carboxílico como un aceite incoloro, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 5 Se disuelve el producto bruto obtenido en la primera etapa en metanol (0,1 M) y se añade ácido sulfúrico (1,1 eq.) gota a gota. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche.

- Se retiran los productos volátiles al vacío y se añade diclorometano. Se lava la capa orgánica con agua (ligeramente básica) y salmuera, se seca y se evapora a presión reducida, proporcionando el amidoéster *trans* **IVb** deseado como un aceite incoloro. (Rendimiento: 90 %).
- 10

Por consiguiente, se sintetizó el siguiente compuesto **IVb**:

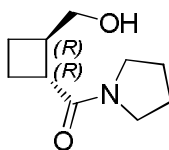


- 15 *2*-(pirrolidin-1-carbonil)ciclobutanocarboxilato de (1*R*,2*R*)- metilo (rendimiento: 90 %)

**Reducción de amidas **IVb**: alcoholes **VIIb**.**

- 20 Se logró la reducción, tal como se ha descrito anteriormente, para los compuestos **IVa**, proporcionando alcoholes **VIIb** como aceites incoloros. (Rendimiento: 84 %)

Por consiguiente, se sintetizó el siguiente compuesto **VIIb**:

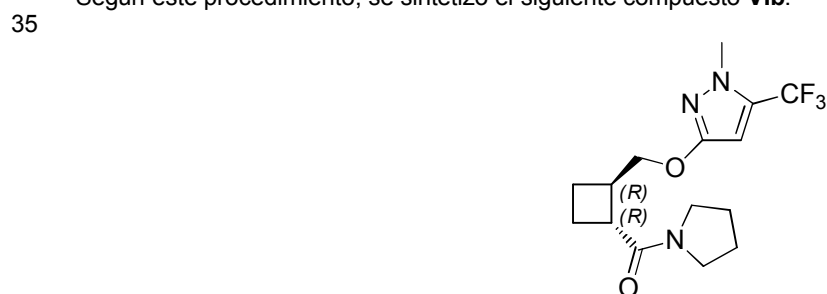


- 25 *((1R,2R)-2*-((1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclobutil)(pirrolidin-1-il)metanona (rendimiento: 84 %)

**Reacción de Mitsunobu de alcoholes **VIIb**: compuestos **VIb**.**

- 30 Se llevó a cabo esta reacción, tal como se ha descrito anteriormente, para los compuestos **VIa**, proporcionando el amidoéter **VIb** como un aceite incoloro. (Rendimiento: 68 %)

Según este procedimiento, se sintetizó el siguiente compuesto **VIb**:

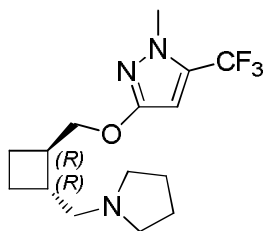


*((1R,2R)-2*-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)(pirrolidin-1-il)metanona (rendimiento: 68 %)

- 40 **Reducción de **VIb**: compuestos de la Fórmula (Ib) general (Ejemplo 31) y sus sales de clorhidrato (Ejemplo 32).**

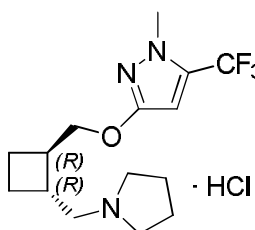
- Se llevó a cabo esta reacción, tal como se ha descrito anteriormente para los Ejemplos 9-16, proporcionando **Ib** como un aceite incoloro (Ejemplo **31**) que se transformó en su sal de clorhidrato **Ib·HCl** (Ejemplo **32**), obtenida como un sólido de color blanco, siguiendo el mismo procedimiento descrito para los Ejemplos **17-27**.
- 45

Por consiguiente, se sintetizaron el compuesto **Ib** y su sal **Ib·HCl**:

**Ejemplo 31**

5 **1-metil-3-(((1R,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol** (rendimiento: 96 %)

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,98 (s, 1H), 4,10 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,99 – 2,35 (m, 8H), 2,21 – 1,69 (m, 8H).

10 **Ejemplo 32**

15 **Clorhidrato de 1-metil-3-(((1R,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol** (rendimiento: 90 %)

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  6,20 (s, 1H), 4,15 (qd, J = 10,3, 5,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 – 3,55 (m, 2H), 3,50 – 3,21 (m, 2H), 3,16 – 2,97 (m, 2H), 2,63 (dt, J = 15,1, 8,3 Hz, 2H), 2,29 – 1,79 (m, 8H).

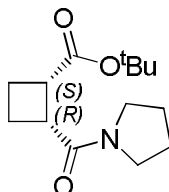
20 **Síntesis de amidas IVc**

**Según ruta sintética descrita en el Esquema 3:**

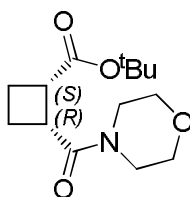
**Síntesis de amidoésteres VIII**

25 Se disuelve el ácido carboxílico libre **IX**, preparado según los métodos descritos previamente en S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, Á. Álvarez-Larena, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7963-7971, en diclorometano (0,05 M) y se añaden PyBOP (1,5 eq.) y DIPEA (2 eq.). Tras agitar durante 10 minutos, se añade pirrolidina (2 eq.) y se deja agitar el sistema durante 24 h. En este momento, se retira el disolvente al vacío y se  
30 purifica el aceite bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida a través de Celite® en gel de sílice (hexanos/EtOAc 2:1), proporcionando los correspondientes amidoésteres **VIII** como aceites amarillentos. (Rendimiento: 85-99 %).

35 Según este procedimiento, se sintetizaron los siguientes compuestos **VIII**:



**2-(pirrolidin-1-carbonil)ciclobutanocarboxilato de (1S,2R)-terc-butilo** (rendimiento: 99 %)



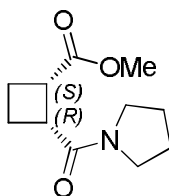
2-(*morfolin-4-carbonil*)ciclobutanocarboxilato de (*1S,2R*)-*terc-butilo* (rendimiento: 85 %)

5 **Síntesis de amidoésteres IVc.**

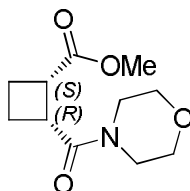
Se disuelve el amidoéster de partida **VIII** en TFA/DCM (1/1, 0,05 M). Tras 1 h de agitación a temperatura ambiente, se retira el disolvente y se lleva el residuo a tolueno y se evapora de nuevo produciendo el ácido carboxílico libre como un aceite incoloro. (Rendimiento: cuantitativo)

10 Se disuelve el producto bruto obtenido en la primera etapa en metanol (0,1 M) y se añade ácido sulfúrico (1,1 eq.) gota a gota. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se retiran los productos volátiles al vacío y se añade diclorometano. Se lava la capa orgánica con agua (ligeramente básica) y salmuera, se seca y se evapora a presión reducida, proporcionando los ésteres metílicos de amida **IVc** deseados como aceites incoloros. (Rendimiento: 99 %).

Según este procedimiento, se sintetizaron los siguientes compuestos **IVc**:



20 2-(*pirrolidín-1-carbonil*)ciclobutanocarboxilato de (*1S,2R*)-*metilo* (rendimiento: 99 %)



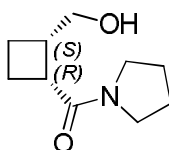
25 2-(*morfolin-4-carbonil*)ciclobutanocarboxilato de (*1S,2R*)-*metilo* (rendimiento: 99 %)

**Síntesis de estereoisómeros (S,R): Compuestos de la Fórmula (Ic) general**

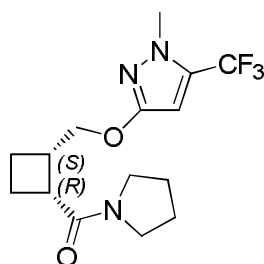
**Según la ruta sintética dada a conocer en el Esquema n.º 4:**

30 Todos los procedimientos son similares a los ya descritos para la preparación de compuestos enantioméricos de la Fórmula (Ia) general.

35 Por consiguiente, se sintetizaron hidroxiamidas **VIIc**, éteres **VIc** y compuestos de la Fórmula (Ic) general (Ejemplo **33**), así como su sal de clorhidrato **Ic·HCl** (Ejemplo **34**).

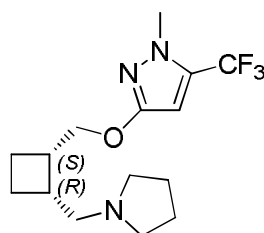


40 ((*1R,2S*)-2-(*hidroximetil*)ciclobutil)(*pirrolidín-1-il*)*metanona* (rendimiento: 83 %)



((1R,2S)-2-(((1S,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)metil)ciclobutil)pirrolidin-1-il)metanona (rendimiento: 72 %)

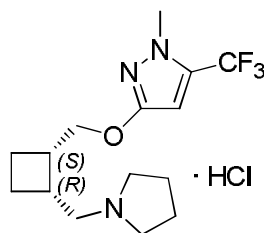
#### 5 Ejemplo 33



1-metil-3-(((1S,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (rendimiento: 94 %)

10  $^1\text{H-RMN}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,97 (s, 1H), 4,28 (dd,  $J = 9,9, 7,2$  Hz, 1H), 4,15 (dd,  $J = 10,0, 6,7$  Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,71 (dd,  $J = 12,7, 3,7$  Hz, 1H), 2,50 (s br, 5H), 2,10 (m, 2H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,75 (s br, 5H).

#### 15 Ejemplo 34



20 *Clorhidrato de 1-metil-3-(((1S,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol* (rendimiento: 89 %)

30  $^1\text{H-RMN}$  (360 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  6,24 (s, 1H), 4,37 (dd,  $J = 10,3, 9,0$  Hz, 1H), 4,24 (dd,  $J = 10,4, 4,8$  Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,43 (dd,  $J = 12,8, 5,3$  Hz, 1H), 3,35 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 3,06 (dd,  $J = 17,1, 9,0$  Hz, 2H), 2,94 (dd, 2H), 2,23 (t,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 2,17 – 1,95 (m, 5H), 1,73 (t,  $J = 11,7$  Hz, 1H).

#### 25 Síntesis de estereoisómeros (S,S): Compuestos de la Fórmula (Id) general

Según la ruta sintética dada a conocer en el Esquema n.º 5:

**Epimerización de éster cis IVa: síntesis de éster trans IVd.**

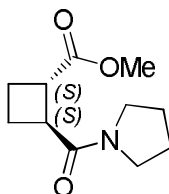
30 Se disuelve el material de partida **IVa** en  $i\text{PrOH}$  (0,05 M) y se añade metóxido de sodio (10 eq.) a temperatura ambiente, todo en una porción. Tras 2 h, un análisis de CCF muestra conversión total del producto en un carboxilato, debido a la saponificación llevada a cabo tras la epimerización.

35 Se acidifica la disolución hasta  $\text{pH}=2$  con una disolución 2 N de HCl y se añade algo de diclorometano. Después, se separan las fases y se lava la acuosa con más diclorometano. Se secan todas las capas orgánicas y se evaporan a presión reducida, proporcionando ácido *trans*-carboxílico como un aceite incoloro, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

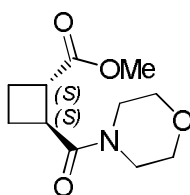
40 Se disuelve el producto bruto obtenido en la primera etapa en metanol (0,1 M) y se añade ácido sulfúrico (1,1 eq.) gota a gota. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche.

Se retiran los productos volátiles al vacío y se añade diclorometano. Se lava la capa orgánica con agua (ligeramente básica) y salmuera, se seca y se evapora a presión reducida, proporcionando los amidoésteres *trans* **IVd** deseados como aceites incoloros. (Rendimiento: 84-95 %)

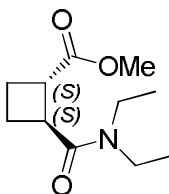
5 Por consiguiente, se sintetizaron los siguientes compuestos **IVd**:



10 2-(pirrolidin-1-carbonil)ciclobutanocarboxilato de (1S,2S)-metilo (rendimiento: 95 %)



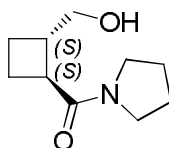
2-(morfolin-4-carbonil)ciclobutanocarboxilato de (1S,2S)-metilo (rendimiento: 84 %)



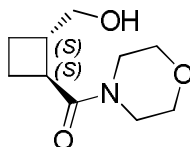
15 2-(dietilcarbamoil)ciclobutanocarboxilato de (1S,2S)-metilo (rendimiento: 86 %)

20 Se logró la **reducción selectiva** del grupo éster en **IVd**, tal como se ha descrito anteriormente, para los compuestos VIIa, proporcionando hidroxiamidas **VIIId**.

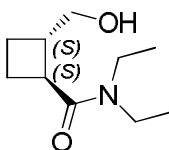
Por consiguiente, se sintetizaron las siguientes hidroxiamidas **VIIId**:



25 ((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclobutil)(pirrolidin-1-il)metanona (rendimiento: 86 %)



30 ((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclobutil)(morfolino)metanona (rendimiento: 83 %)



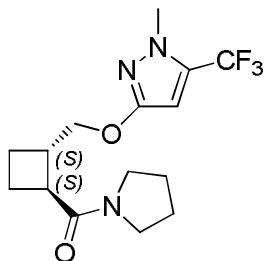
(1S,2S)-N,N-dietil-2-(hidroximetil)ciclobutanocarboxamida (rendimiento: 84 %)



Se llevó a cabo la **reacción de Mitsunobu** de estos alcoholes con fenoles R<sup>1</sup>OH siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para los compuestos VIa, produciendo amidoéteres **VId** como aceites incoloros.

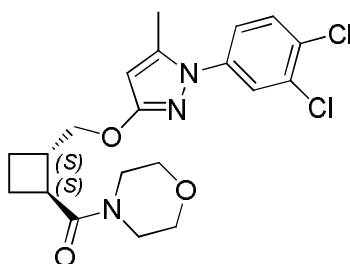
Según este procedimiento, se sintetizaron los siguientes amidoéteres **VId**:

5



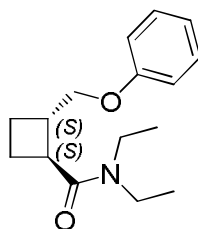
*((1S,2S)-2-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)(pirrolidin-1-il)metanona* (rendimiento: 74 %)

10



*((1S,2S)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)(morfolino)metanona* (rendimiento: 69 %)

15

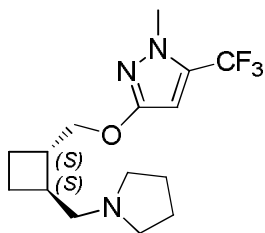


*(1S,2S)-N,N-dietil-2-(fenoximetil)ciclobutanocarboxamida* (rendimiento: 78 %)

Finalmente, una **reducción de amidas VId** con LiAlH<sub>4</sub>, tal como se ha descrito anteriormente para los Ejemplos 9-16, permitió obtener compuestos de la Fórmula (**Id**) general (**Ejemplos 35-37**) como aceites incoloros. También se prepararon sales de clorhidrato **Id·HCl** (**Ejemplos 38** y **39**) como sólidos de color blanco, usando el mismo procedimiento realizado para los Ejemplos 17-27.

20

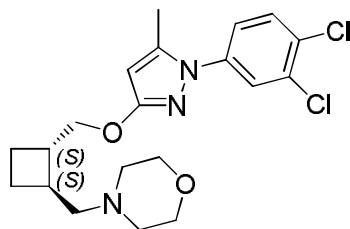
Por consiguiente, se sintetizaron los siguientes compuestos de la Fórmula (**Id**) general y su sal de clorhidrato **Id·HCl**:

25 **Ejemplo 35**

*1-metil-3-(((1S,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol* (rendimiento: 90 %)

30

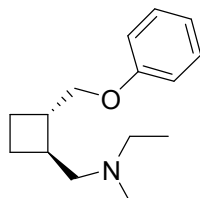
<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,98 (s, 1H), 4,10 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,99 – 2,35 (m, 8H), 2,21 – 1,69 (m, 8H).

**Ejemplo 36**

5 4-(((1S,2S)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina (rendimiento: 86 %)

$^1\text{H-RMN}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (dd,  $J = 8,6, 2,4$  Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,13 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 3,68 (t,  $J = 4,6$  Hz, 4H), 2,56 (dd,  $J = 11,2, 4,5$  Hz, 1H), 2,49 – 2,33 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,14 – 1,93 (m, 2H), 1,87 – 1,72 (m, 1H), 1,72 – 1,55 (m, 1H).

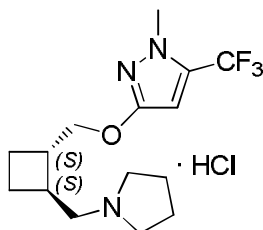
10

**Ejemplo 37**

15 *N,N*-dietyl-*N*-(((1S,2S)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)etanamina (rendimiento: 81 %)

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33 – 7,21 (m, 2H), 6,90 (dd,  $J = 7,7, 6,6$  Hz, 3H), 3,94 (d,  $J = 3,7$  Hz, 2H), 2,71 (dd,  $J = 11,2, 6,4$  Hz, 1H), 2,57 (dd,  $J = 14,0, 7,0$  Hz, 5H), 2,40 (dd,  $J = 13,6, 6,5$  Hz, 2H), 2,20 – 1,97 (m, 4H), 1,74 (dd,  $J = 26,2, 10,4$  Hz, 2H), 1,04 (d,  $J = 7,2$  Hz, 6H).

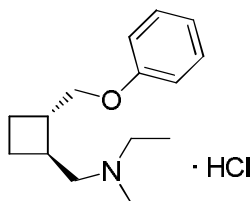
20

**Ejemplo 38**

25 Clorhidrato de 1-metil-3-(((1S,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (rendimiento: 92 %)

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  6,20 (s, 1H), 4,15 (qd,  $J = 10,3, 5,8$  Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 – 3,55 (m, 2H), 3,50 – 3,21 (m, 2H), 3,16 – 2,97 (m, 2H), 2,63 (dt,  $J = 15,1, 8,3$  Hz, 2H), 2,29 – 1,79 (m, 8H).

30

**Ejemplo 39**

35 Clorhidrato de *N,N*-dietyl-*N*-(((1S,2S)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)etanamina (rendimiento: 78 %)

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 – 7,22 (m, 2H), 6,96 (dd,  $J = 8,1, 3,2$  Hz, 3H), 4,03 (qd,  $J = 9,6, 5,9$  Hz, 2H), 3,43 – 3,36 (m, 1H), 3,23 (q,  $J = 7,3$  Hz, 5H), 2,78 – 2,55 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,19 – 2,04 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,34 (t,  $J$

= 7,3 Hz, 6H).

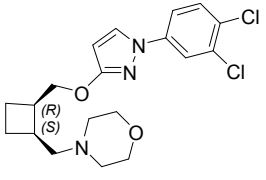
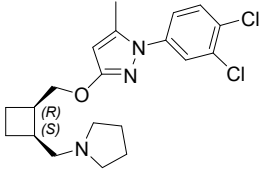
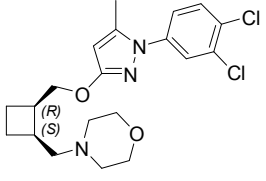
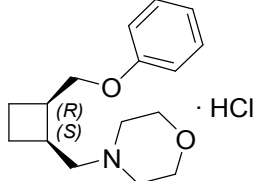
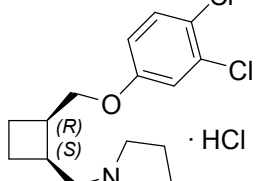
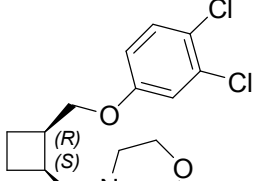
A continuación, se enumeran compuestos particulares de la Fórmula (I) general en la Tabla (I).

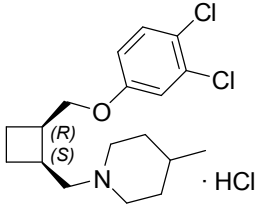
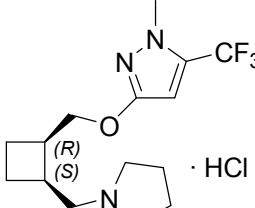
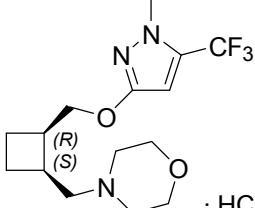
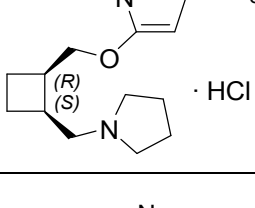
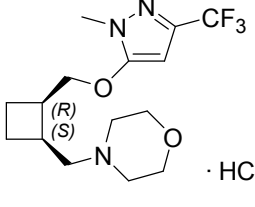
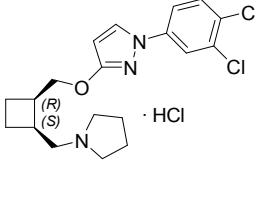
5

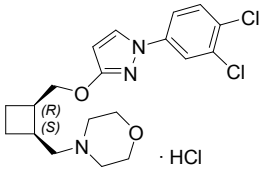
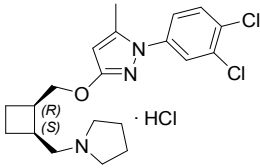
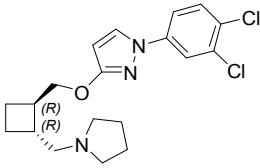
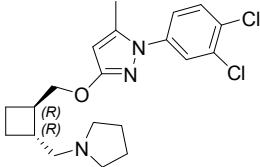
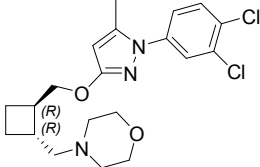
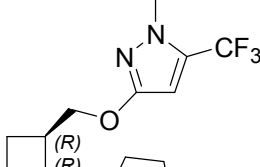
Tabla I

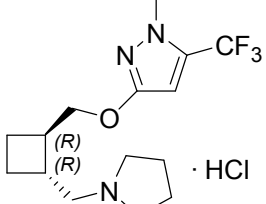
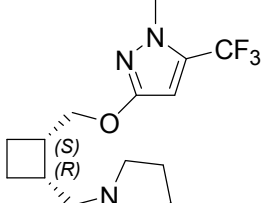
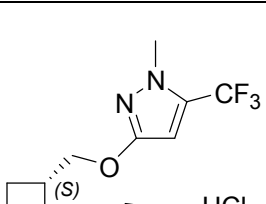
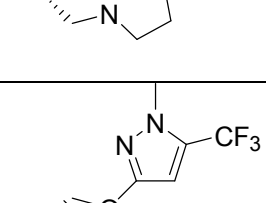
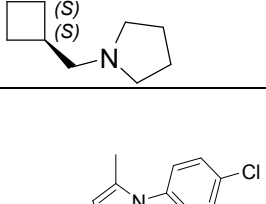
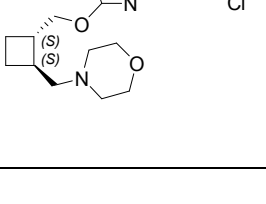
ESTRUCTURA	Ejemplo n.º	NOMBRE	RMN
	1	1-(((1S,2R)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)pirrolidina	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,30 (m, 2H), 6,94 (m, 3H), 4,04 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,86 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,76 (m, 4H).
	2	4-(((1S,2R)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)morfolina	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,28 (dd, J = 8,6, 7,5 Hz, 2H), 6,99 – 6,82 (m, 3H), 4,16 (dd, J = 9,3, 6,8 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 9,4, 6,4 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,81 (dd, J = 5,1, 2,9 Hz, 2H), 2,64 (dd, J = 12,3, 6,4 Hz, 1H), 2,52 – 2,29 (m, 4H), 2,24 – 2,02 (m, 2H), 1,82 (dd, J = 8,6, 3,8 Hz, 2H).
	3	4-metil-1-(((1S,2R)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)piperidina	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,30 (m, 2H), 6,94 (m, 3H), 4,19 (dd, J = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 2,82 (m, 4H), 2,63 (dd, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,91 (m, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,26 (m, 3H), 0,92 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
	4	1-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxi)metil)ciclobutil)metil)-pirrolidina	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,57 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,23 – 2,03 (m, 4H), 1,88 (dt, J = 12,7, 6,4 Hz, 2H), 1,75 (s, 4H).
	5	4-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxi)metil)ciclobutil)metil)-morfolina	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 4,31 – 4,02 (m, 4H), 3,74 – 3,60 (m, 2H), 3,37 (dd, J = 11,5, 6,5 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 12,8, 4,3 Hz, 1H), 2,97 – 2,59 (m, 6H), 2,22 (ddd, J = 20,1, 10,6, 4,5 Hz, 2H), 2,08 (dd, J = 16,2, 6,3 Hz, 1H), 1,72 (t, J = 10,1 Hz, 1H).
	6	1-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxi)metil)ciclobutil)metil)-4-metilpiperidina	<sup>1</sup> H-RMN (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 4,08 (ddd, J = 41,3, 9,2, 6,5 Hz, 2H), 2,82 (dd, J = 12,2, 9,7 Hz, 4H), 2,58 (dd, J = 12,4, 6,2 Hz, 1H), 2,31 (dd, J = 12,5, 7,2 Hz, 1H), 2,14 (dt, J = 9,5, 5,1 Hz, 2H), 1,99 – 1,72 (m, 4H), 1,60 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,29 (m, 4H), 0,91 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

ESTRUCTURA	Ejemplo n.º	NOMBRE	RMN
	7	4-metil-1-(((1S,2R)-2-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)piperidina	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, acetona-d <sub>6</sub> ) δ 6,22 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,52 – 4,37 (m, 1H), 4,30 (dt, J = 10,5, 6,5 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 3,38 – 3,10 (m, 4H), 3,10 – 2,66 (m, 5H), 2,33 – 2,10 (m, 3H), 1,71 (dd, J = 11,5, 4,5 Hz, 2H), 1,67 – 1,42 (m, 4H), 0,97 (d, J = 5,6 Hz, 3H).
	8	4-metil-1-(((1S,2R)-2-(((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)piperidina	<sup>1</sup> H-RMN (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,86 (s, 1H), 4,44 – 4,20 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,09 – 2,91 (m, 4H), 2,79 (dd, J = 12,9, 4,7 Hz, 2H), 2,52 – 2,30 (m, 1H), 2,30 – 2,16 (m, 2H), 2,16 – 1,93 (m, 2H), 1,77 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 1,65 – 1,50 (m, 3H), 1,28 (s, 3H).
	9	1-metil-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,97 (s, 1H), 4,28 (dd, J = 9,9, 7,2 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 10,0, 6,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 12,7, 3,7 Hz, 1H), 2,50 (s br, 5H), 2,10 (m, 2H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,75 (s br, 5H).
	10	4-(((1S,2R)-2-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,97 (s, 1H), 4,22 (ddd, J = 53,1, 9,9, 6,8 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,73 – 3,58 (m, 4H), 2,87 – 2,66 (m, 2H), 2,59 (dd, J = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 2,48 – 2,27 (m, 5H), 2,19 – 1,98 (m, 2H), 1,92 – 1,65 (m, 2H).
	11	1-metil-5-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,74 (s, 1H), 4,24 (dd, J = 9,5, 6,9 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 9,4, 7,0 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,87 – 2,60 (m, 3H), 2,40 (s br, 5H), 2,17 – 2,06 (m, 3H), 1,77 – 1,72 (m, 1H), 1,69 (s br, 4H).
	12	4-(((1S,2R)-2-(((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,82 (s, 1H), 4,38 – 4,09 (m, 4H), 3,76 – 3,60 (m, 5H), 3,38 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 11,8 Hz, 3H), 2,79 (dd, J = 12,6, 8,0 Hz, 1H), 2,67 (td, J = 13,6, 3,1 Hz, 2H), 2,31 – 2,16 (m, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,74 (s, 2H).
	13	1-(3,4-diclorofenil)-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 7,73 (dd, J = 25,4, 2,2 Hz, 2H), 7,52 – 7,37 (m, 2H), 5,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,37 (ddd, J = 48,0, 10,1, 7,2 Hz, 2H), 2,99 – 2,70 (m, 3H), 2,65 – 2,46 (m, 5H), 2,14 (dt, J = 6,5, 4,7 Hz, 2H), 1,93 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 1,78 (s, 5H).

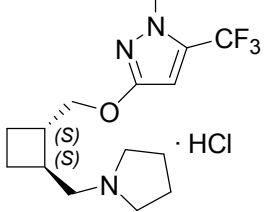
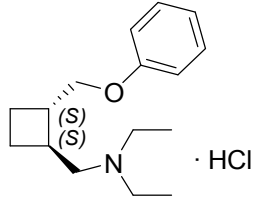
ESTRUCTURA	Ejemplo n.º	NOMBRE	RMN
	14	4-(((1S,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 20,4, 5,6 Hz, 2H), 5,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 10,3, 7,2 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 10,3, 6,2 Hz, 1H), 3,72 – 3,59 (m, 4H), 2,93 – 2,68 (m, 3H), 2,50 (d, J = 2,0 Hz, 4H), 2,25 – 2,04 (m, 2H), 1,98 – 1,76 (m, 2H).
	15	1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-il)metil)ciclobutil)metoxi-1H-pirazol	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,34 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 10,1, 7,1 Hz, 1H), 2,88 – 2,64 (m, 3H), 2,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,47 (s br, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (td, J = 7,7, 2,4 Hz, 2H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,73 (s br, 5H).
	16	4-(((1S,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,36 (dd, J = 9,9, 7,3 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 9,9, 6,8 Hz, 1H), 3,67 (s br, 4H), 2,84 – 2,72 (m, 2H), 2,68 – 2,55 (m, 1H), 2,40 (s br, 5H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,79 (m, 2H).
	17	clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)morfolina	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 7,30 (dd, J = 8,7, 7,4 Hz, 2H), 7,03 – 6,90 (m, 3H), 4,35 – 4,18 (m, 1H), 4,14 – 3,94 (m, 3H), 3,78 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,42 (dd, J = 20,6, 15,2 Hz, 4H), 3,22 – 2,90 (m, 4H), 2,28 (dd, J = 8,3, 5,0 Hz, 2H), 2,21 – 2,07 (m, 1H), 1,91 – 1,71 (m, 1H).
	18	clorhidrato de 1-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxi)metil)ciclobutil)metil)pirrolidina	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,74 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,29 (s, 4H), 2,18 (s, 6H), 1,90 (s, 2H).
	19	clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,37 – 3,99 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,37 (s, 1H), 3,08 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,93 – 2,60 (m, 6H), 2,18 (s, 2H), 1,88 (d, J = 55,2 Hz, 1H), 1,73 (s, 1H).

ESTRUCTURA	Ejemplo n.º	NOMBRE	RMN
	20	clorhidrato de 1-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxy)metil)ciclobutil)metil)-4-metilpiperidina	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,21 – 3,99 (m, 2H), 3,48 (dd, J = 17,8, 10,9 Hz, 3H), 3,25 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,59 (dd, J = 26,2, 11,3 Hz, 2H), 2,42 – 1,90 (m, 7H), 1,79 (d, J = 12,2 Hz, 3H), 1,59 (s, 1H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
	21	clorhidrato de 1-metil-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 6,24 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 10,3, 9,0 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 10,4, 4,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 17,1, 9,0 Hz, 2H), 2,94 (dd, 2H), 2,23 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,17 – 1,95 (m, 5H), 1,73 (t, J = 11,7 Hz, 1H).
	22	clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 6,25 (s, 1H), 4,32 (ddd, J = 15,6, 10,6, 7,1 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 5H), 3,43 (dd, J = 13,1, 5,6 Hz, 3H), 3,15 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,09 – 3,00 (m, 1H), 2,97 (dd, J = 7,8, 3,9 Hz, 1H), 2,33 – 2,19 (m, 2H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 1,75 (dd, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H).
	23	clorhidrato de 1-metil-5-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 6,12 (s, 1H), 4,47 – 4,35 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 9,5, 5,3 Hz, 1H), 3,92 – 3,75 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,64 (s br, 3H), 3,45 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,05 (m, 5H), 2,33 – 1,96 (m, 8H), 1,83 (m, 1H).
	24	clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-(((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 6,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 32,3, 24,2 Hz, 2H), 4,09 – 3,91 (m, 2H), 3,80 (dd, J = 11,4, 8,3 Hz, 2H), 3,70 (s, 4H), 3,50 – 3,41 (m, 3H), 3,25 – 3,05 (m, 3H), 2,90 (dd, J = 8,1, 3,8 Hz, 2H), 2,37 – 2,06 (m, 3H), 1,81 (d, J = 38,5 Hz, 1H).
	25	clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8,15 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,63 (dt, J = 19,3, 5,6 Hz, 2H), 6,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,60 – 4,27 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,57 – 3,36 (m, 2H), 3,05 (d, J = 33,4 Hz, 4H), 2,40 – 2,22 (m, 2H), 2,13 (dd, J = 24,7, 18,0 Hz, 5H), 1,82 (d, J = 10,2 Hz, 1H).

ESTRUCTURA	Ejemplo n.º	NOMBRE	RMN
	26	clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 20,8, 5,5 Hz, 2H), 6,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,55 – 4,33 (m, 2H), 4,04 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,85 (dd, J = 20,3, 11,9 Hz, 2H), 3,47 (d, J = 12,6 Hz, 3H), 3,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,24 – 2,94 (m, 4H), 2,37 – 2,10 (m, 3H), 1,81 (t, J = 9,9 Hz, 1H).
	27	clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 7,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,47 – 4,35 (m, 1H), 4,28 (dd, J = 10,5, 5,2 Hz, 1H), 3,74 – 3,55 (m, 2H), 3,47 (dd, J = 12,7, 5,6 Hz, 1H), 3,41 – 3,34 (m, 1H), 3,17 – 2,86 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,14 (m, 3H), 2,08 – 1,96 (m, 2H), 1,77 (m, 1H).
	28	1-(3,4-diclorofenil)-3-(((1R,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 5,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 2,73 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,56 – 2,36 (m, 7H), 2,18 – 1,97 (m, 2H), 1,89 – 1,61 (m, 6H).
	29	1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(((1R,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,14 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 2H), 2,70 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,48 (s br, 4H), 2,43 – 2,35 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,05 – 1,92 (m, 1H), 1,75 (s br, 5H), 1,70 – 1,58 (m, 1H).
	30	4-(((1R,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,13 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,56 (dd, J = 11,2, 4,5 Hz, 1H), 2,49 – 2,33 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,14 – 1,93 (m, 2H), 1,87 – 1,72 (m, 1H), 1,72 – 1,55 (m, 1H).
	31	1-metil-3-(((1R,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol	<sup>1</sup> H-RMN (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,98 (s, 1H), 4,10 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,99 – 2,35 (m, 8H), 2,21 – 1,69 (m, 8H).

ESTRUCTURA	Ejemplo n.º	NOMBRE	RMN
	32	clorhidrato de 1-metil-3-(((1R,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol	<sup>1</sup> H-RMN (250 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 6,20 (s, 1H), 4,15 (qd, J = 10,3, 5,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 – 3,55 (m, 2H), 3,50 – 3,21 (m, 2H), 3,16 – 2,97 (m, 2H), 2,63 (dt, J = 15,1, 8,3 Hz, 2H), 2,29 – 1,79 (m, 8H).
	33	1-metil-3-(((1S,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,97 (s, 1H), 4,28 (dd, J = 9,9, 7,2 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 10,0, 6,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,71 (dd, J = 12,7, 3,7 Hz, 1H), 2,50 (s br, 5H), 2,10 (m, 2H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,75 (s br, 5H).
	34	clorhidrato de 1-metil-3-(((1S,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 6,24 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 10,3, 9,0 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 10,4, 4,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 17,1, 9,0 Hz, 2H), 2,94 (dd, 2H), 2,23 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,17 – 1,95 (m, 5H), 1,73 (t, J = 11,7 Hz, 1H).
	35	1-metil-3-(((1S,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol	<sup>1</sup> H-RMN (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,98 (s, 1H), 4,10 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,99 – 2,35 (m, 8H), 2,21 – 1,69 (m, 8H).
	36	4-(((1S,2S)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina	<sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,13 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,56 (dd, J = 11,2, 4,5 Hz, 1H), 2,49 – 2,33 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,14 – 1,93 (m, 2H), 1,87 – 1,72 (m, 1H), 1,72 – 1,55 (m, 1H).
	37	N,N-dietil-N-(((1S,2S)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)etanamina	<sup>1</sup> H-RMN (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,33 – 7,21 (m, 2H), 6,90 (dd, J = 7,7, 6,6 Hz, 3H), 3,94 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 2,71 (dd, J = 11,2, 6,4 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 14,0, 7,0 Hz, 5H), 2,40 (dd, J = 13,6, 6,5 Hz, 2H), 2,20 – 1,97 (m, 4H), 1,74 (dd, J = 26,2, 10,4 Hz, 2H), 1,04 (d, J = 7,2 Hz, 6H).



ESTRUCTURA	Ejemplo n.º	NOMBRE	RMN
	38	clorhidrato de 1-metil-3-(((1S,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol	<sup>1</sup> H-RMN (250 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 6,20 (s, 1H), 4,15 (qd, J = 10,3, 5,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 – 3,55 (m, 2H), 3,50 – 3,21 (m, 2H), 3,16 – 2,97 (m, 2H), 2,63 (dt, J = 15,1, 8,3 Hz, 2H), 2,29 – 1,79 (m, 8H).
	39	clorhidrato de N,N-diethyl-N-(((1S,2S)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)etanamina	<sup>1</sup> H-RMN (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,38 – 7,22 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 8,1, 3,2 Hz, 3H), 4,03 (qd, J = 9,6, 5,9 Hz, 2H), 3,43 – 3,36 (m, 1H), 3,23 (q, J = 7,3 Hz, 5H), 2,78 – 2,55 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,19 – 2,04 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,3 Hz, 6H).

## ACTIVIDAD BIOLÓGICA

### Estudio farmacológico

5

#### Ensayo de radioligando de receptor sigma 1 humano

A fin de investigar las propiedades de unión de ligandos del receptor sigma 1 a receptor sigma 1 humano, se usaron membranas de HEK-293 transfectadas y [<sup>3</sup>H](+)-pentazocina (Perkin Elmer, NET-1056), como radioligando. Se llevó a cabo el ensayo con 7 µg de suspensión de membranas, 5 nM de [<sup>3</sup>H](+)-pentazocina o bien en ausencia o bien en presencia de o bien tampón o bien haloperidol 10 µM para determinar la unión total y la no específica, respectivamente. El tampón de unión contenía Tris-HCl 50 mM a pH 8. Se incubaron placas a 37 °C durante 120 minutos. Tras el periodo de incubación, se transfirió después la mezcla de reacción a placas de CF MultiScreen HTS (Millipore), se filtró y se lavaron las placas 3 veces con Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo (pH 7,4). Se secaron los filtros y se contaron a aproximadamente un 40 % de eficacia en un contador de centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) usando cóctel de centelleo líquido EcoScint.

20

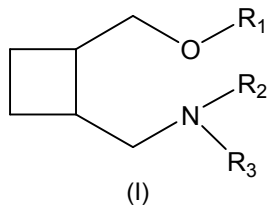
Algunos de los resultados obtenidos se muestran en la Tabla (II) a continuación:

Tabla II

Ej.	Ki (nM)	Ej.	Ki (nM)
1	7,1	25	20,4
3	2,8	26	13,4
13	16,5	27	72,5
15	50,3	28	104,4
16	178,3	29	113,2
17	33,9	30	578,3
18	2,3	32	17,2
19	3,7	34	28,3
20	4,8	36	465,3
21	19,1	38	75,8
22	5,6	39	39,9
23	30,1		

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I) general, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, una amida, un éster, un carbamato, un carbonato, un ureido, un fosfato o un solvato biohidrolizable del mismo:



en la que

10 **R<sub>1</sub>** se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;

**R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>**, idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido y alqueno sustituido o no sustituido;

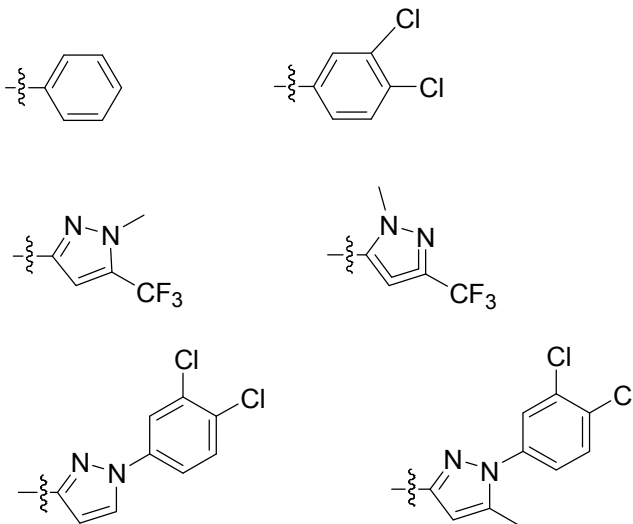
15 o

**R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** forman junto con el átomo de nitrógeno puente al que están unidos un heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido,

20 en la que los grupos arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar sustituidos, independientemente, en una o más posiciones disponibles, con uno o más grupos adecuados seleccionados de OR', =O, SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', OSO<sub>2</sub>R', OSO<sub>3</sub>R', NO<sub>2</sub>, NHR', N(R')<sub>2</sub>, =N-R', N(R')COR', N(COR')<sub>2</sub>, N(R')SO<sub>2</sub>R', N(R')C(=NR')N(R')R', N<sub>3</sub>, CN, halógeno, COR', COOR', OCOR', OCOOR', OCONHR', OCON(R')<sub>2</sub>, CONHR', CON(R')<sub>2</sub>, PO(OR')<sub>2</sub>, PO(OR')R', alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, arilo, heteroarilo y grupo heterocíclico no aromático, en los que cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NH<sub>2</sub>, SH, CN, halógeno, COH, CO-alquilo, COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, arilo, heteroarilo y grupo heterocíclico no aromático.

30 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que **R<sub>1</sub>** se selecciona de arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> sustituido o no sustituido o heteroarilo de 5 a 10 elementos sustituido o no sustituido.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que **R<sub>1</sub>** se selecciona del grupo que consiste en:



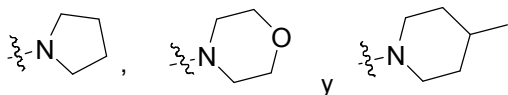
4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que **R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido, o **R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** junto con el átomo de nitrógeno puente forman un heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido.

5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que **R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** junto con el átomo de nitrógeno puente forman un

heterociclilo no aromático de 5 a 10 elementos sustituido o no sustituido.

6. El compuesto según la reivindicación 5, en el que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con el átomo de nitrógeno puente forman un heterociclilo no aromático seleccionado del grupo que consiste en:

5



7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que se selecciona de:

- 10 [1] 1-(((1S,2R)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)pirrolidina  
 [2] 4-(((1S,2R)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)morfolina  
 15 [3] 4-metil-1-(((1S,2R)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)piperidina  
 [4] 1-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxi)metil)ciclobutil)metil)pirrolidina  
 [5] 4-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina  
 20 [6] 1-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxi)metil)ciclobutil)metil)-4-metilpiperidina  
 [7] 4-metil-1-(((1S,2R)-2-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)piperidina  
 [8] 4-metil-1-(((1S,2R)-2-(((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)piperidina  
 25 [9] 1-metil-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol  
 [10] 4-(((1S,2R)-2-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina  
 30 [11] 1-metil-5-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol  
 [12] 4-(((1S,2R)-2-(((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina  
 [13] 1-(3,4-diclorofenil)-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol  
 35 [14] 4-(((1S,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina  
 [15] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol  
 40 [16] 4-(((1S,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina  
 [17] clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)morfolina  
 [18] clorhidrato de 1-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxi)metil)ciclobutil)metil)pirrolidina  
 45 [19] clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina  
 [20] clorhidrato de 1-(((1S,2R)-2-((3,4-diclorofenoxi)metil)ciclobutil)metil)-4-metilpiperidina  
 50 [21] clorhidrato de 1-metil-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol  
 [22] clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina  
 [23] clorhidrato de 1-metil-5-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol  
 55 [24] clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-(((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina  
 [25] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol  
 60 [26] clorhidrato de 4-(((1S,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina  
 [27] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol

- [28] 1-(3,4-diclorofenil)-3-(((1R,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol
- [29] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(((1R,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol
- 5 [30] 4-(((1R,2R)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina
- [31] 1-metil-3-(((1R,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol
- [32] clorhidrato de 1-metil-3-(((1R,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol
- 10 [33] 1-metil-3-(((1S,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol
- [34] clorhidrato de 1-metil-3-(((1S,2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol
- 15 [35] 1-metil-3-(((1S,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol
- [36] 4-(((1S,2S)-2-(((1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclobutil)metil)morfolina
- [37] N,N-dietil-N-(((1S,2S)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)etanamina
- 20 [38] clorhidrato de 1-metil-3-(((1S,2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclobutil)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol
- [39] clorhidrato de N,N-dietil-N-(((1S,2S)-2-(fenoximetil)ciclobutil)metil)etanamina
- 25 o un solvato o una amida, un éster, un carbamato, un carbonato, un ureido o un fosfato biohidrolizable del mismo, así como cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de base libre.
8. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la Fórmula (I) general, según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, una amida, un éster, un carbamato, un carbonato, un ureido o un fosfato o un solvato biohidrolizable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 9. Un compuesto de la Fórmula (I) general, según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, una amida, un éster, un carbamato, un carbonato, un ureido o un fosfato o un solvato biohidrolizable del mismo, para su uso como medicamento.
- 35 10. El compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el medicamento es para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptores sigma.
- 40 11. El compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad o la afección mediada por receptores sigma se selecciona de dolor; diarrea; trastornos lipoproteicos; hiperlipidemia; hipertrigliceridemia; hipercolesterolemia; obesidad; migraña; artritis; hipertensión; arritmia; úlcera; glaucoma; déficits de aprendizaje, memoria y atención; trastornos cognitivos; enfermedades neurodegenerativas; enfermedades desmielinizantes; adicción a fármacos y sustancias químicas; discinesia tardía; accidente cerebrovascular; epilepsia; estrés; cáncer; afecciones psicóticas; inflamación y enfermedades autoinmunitarias.
- 45 12. El compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que el dolor se selecciona de dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.
- 50 13. El compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que la adicción a fármacos y sustancias químicas se selecciona de adicción a cocaína, anfetamina, etanol o nicotina;
- en el que el accidente cerebrovascular es accidente cerebrovascular isquémico; y
- 55 en el que las afecciones psicóticas se seleccionan de depresión, ansiedad o esquizofrenia.