

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 448**

21 Número de solicitud: 201890077

51 Int. Cl.:

**C07D 231/22** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

**05.06.2017**

30 Prioridad:

**07.06.2016 EP 16382261**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**15.02.2019**

71 Solicitantes:

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

72 Inventor/es:

**MERLOS-ROCA, Manuel;**  
**MARTIN-FONTELLES, Maria-Isabel y**  
**PLATA-SALAMAN, Carlos-Ramón**

74 Agente/Representante:

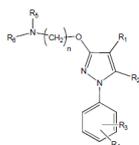
**ARIAS SANZ, Juan**

54 Título: **USO DE LIGANDOS DEL RECEPTOR SIGMA EN LA DIABETES Y EL SÍNDROME METABÓLICO**

57 Resumen:

Uso de ligandos del receptor sigma en la diabetes y el síndrome metabólico.

La invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



(I)

que tienen actividad farmacológica contra el receptor sigma, para su uso en el tratamiento de la diabetes.

## DESCRIPCIÓN

### USO DE LIGANDOS DEL RECEPTOR SIGMA EN LA DIABETES Y EL SÍNDROME METABÓLICO

5

#### CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere al uso de ligandos del receptor sigma y más particularmente a algunos derivados de pirazol y al uso de composiciones farmacéuticas que los comprenden para el tratamiento de la diabetes.

10

#### ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La diabetes es un trastorno metabólico causado por la interacción de factores genéticos, ambientales, inmunológicos, así como del estilo de vida. En 2004, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 150 millones de personas en todo el mundo padecen diabetes. Su incidencia está aumentando rápidamente y se estima que para el año 2025 este número se duplicará. De acuerdo con la American Diabetes Association (ADA; <http://www.diabetes.org/home.jsp>) se han identificado cuatro categorías principales de la diabetes incluyendo:

15

Diabetes mellitus de tipo 1: El organismo no logra producir insulina.

20

Diabetes mellitus de tipo 2: Surge como resultado de la resistencia a la insulina, combinada con una deficiencia relativa de la insulina.

Diabetes gestacional: Sucede durante el embarazo.

25

Intolerancia a la glucosa (es decir, prediabetes): Cuando los niveles de glucosa en sangre son mayores de lo normal pero no lo suficientemente altos como para un diagnóstico de diabetes de tipo 2.

30

En el transcurso patológico de la diabetes a menudo pueden surgir complicaciones adicionales, tales como enfermedad vascular periférica, neuropatía diabética, problemas de pie diabético, retinopatía diabética y nefropatía.

Una de las complicaciones más comunes de la diabetes es la neuropatía periférica. Globalmente, afecta a aproximadamente 20-30 millones de personas y con el aumento en las tasas de obesidad y la prevalencia de la diabetes de tipo 2, podría doblarse para el año 2025 (Said, 2007).

En el desarrollo de la diabetes están implicados una serie de procesos patogénicos, que van desde la destrucción autoinmunitaria de células  $\beta$  del páncreas hasta fallos que provocan resistencia a la acción de la insulina. La base de las anomalías en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas en la diabetes es la acción deficiente de esta hormona en los tejidos diana. A menudo coexisten en el mismo paciente la deficiencia de secreción de insulina y el defecto en la acción de la misma; por lo tanto, no se puede determinar cuál es la causa principal de la hiperglucemia (American Diabetes Association, 2013).

La hiperglucemia induce trastornos macrovasculares (infarto de miocardio, ictus y enfermedad vascular periférica) y la disfunción microvascular causa daño a grupos celulares específicos, tales como las células endoteliales vasculares en la retina, mesangiales en los glomérulos renales, axones neuronales y células de Schwann en los nervios periféricos, causando retinopatía, nefropatía y neuropatía respectivamente (Méndez et al., 2014). Además, la neuropatía autónoma, que implica al sistema nervioso tanto simpático como parasimpático, provoca síntomas gastrointestinales y disfunción urogenital, cardiovascular y sexual (American Diabetes Association, 2013).

En su fase inicial, la diabetes de tipo 2 es asintomática y puede diagnosticarse después de mucho tiempo. En este periodo, la enfermedad podría demostrarse midiendo las pruebas de glucosa en ayunas o efectuando una tolerancia a la misma, debido a que la hiperglucemia se desarrolla gradualmente. En estas etapas tempranas, aunque no se muestran los síntomas graves típicos de la enfermedad, se pueden desarrollar complicaciones macro y microvasculares (American Diabetes Association, 2013).

La diabetes de tipo 2 se asocia normalmente con el síndrome metabólico (MS); que comprende obesidad abdominal, hiperglucemia, hipertrigliceridemia o reducción del colesterol de HDL unido a estos. Aunque se desconoce su etiología específica, probablemente hay muchas causas diferentes; la mayoría de estos pacientes son obesos o tienen un porcentaje mayor de grasa en la región abdominal, lo que causa resistencia a la insulina. Los factores de riesgo incluyen la edad, la obesidad y la inactividad física; también es más común en mujeres con historial de diabetes gestacional y en gente con hipertensión o dislipidemia (Federation, 2014, Roberts et al., 2013).

El tratamiento del síndrome metabólico es de gran importancia en la medicina. El síndrome metabólico es una enfermedad ampliamente difundida, particularmente en Estados Unidos y Europa. Basándose en datos de encuestas censitarias de los años 1988 a 1994 y 2000, el

American Centre for Disease Control and Prevention estima que 47 millones de personas en los Estados Unidos padecen síndrome metabólico. Actualmente hay una necesidad mundial para el tratamiento de este síndrome ya que se ha identificado que aumenta el riesgo de mortalidad cardiovascular.

5

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar medicamentos que sean adecuados para el tratamiento del síndrome metabólico y más particularmente al síndrome metabólico asociado a la diabetes, preferentemente a la diabetes de tipo 2. Otro aspecto de la presente invención es proporcionar medicamentos adecuados para el tratamiento de diabetes, y más particularmente de diabetes de tipo 2. Otro aspecto de la presente invención es proporcionar medicamentos apropiados para controlar la glicemia asociada a la diabetes reduciendo los niveles de glucosa. Otro aspecto de la presente invención es proporcionar medicamentos apropiados en la terapia adyuvante de la diabetes. Otro aspecto de la presente invención es proporcionar medicamentos apropiados para el tratamiento de la hiperglicemia.

15

El receptor sigma ( $\sigma$ ) es un receptor del retículo endoplasmático y la superficie celular expresado en el sistema nervioso central (SNC) entre otros tejidos. A partir de estudios de la biología y la función de los receptores sigma, se han presentado pruebas de que los ligandos del receptor sigma pueden ser útiles en el tratamiento de psicosis y trastornos motores, tales como la distonía y la discinesia tardía, y alteraciones motoras asociadas con la corea de Huntington o el síndrome de Tourette, y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. *et al.*, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha comunicado que el ligando conocido del receptor sigma rimcazol muestra efectos clínicos en el tratamiento de la psicosis (Hanner, M. *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93:8072-8077; Snyder, S.H., Largent, B.L. *J. Neuropsychiatry* 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma tienen afinidad preferencial por los isómeros dextrorrotatorios de ciertos benzomorfanos opiáceos, tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)pentazocina, y también por algunos narcolépticos tales como el haloperidol.

El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden ser diferenciados por isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacoactivos. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 ( $\sigma$ -1) y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma ( $\sigma$ -2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos. No se conocen los ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos farmacológicos mediados por el sitio sigma incluyen la modulación de la función del receptor de glutamato, la respuesta de neurotransmisores, la neuroprotección y la cognición (Quirion,

R. et al. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86). La existencia de receptores sigma en el SNC, el sistema inmunitario y el endocrino ha sugerido la probabilidad de que puedan servir como vínculo entre los tres sistemas.

5 Se ha descrito la presencia de receptor sigma-1 ( $\sigma$ 1R) en el páncreas de rata mediante el uso del radiotrazador de  $\sigma$ 1R, 18F-FTC-146 (James et al., 2014).

Aunque se sabe que algunos ligandos del receptor sigma no selectivo promueven la liberación de insulina de islotes de rata aislados (Chan y Morgan, 1998), aún no se ha determinado la relevancia fisiopatológica de  $\sigma$ 1R en la función pancreática o en el control de la glucemia.

10

Se ha descubierto una familia de derivados de pirazol que son inhibidores particularmente selectivos del receptor sigma-1.

Esta familia presenta un grupo de pirazol que se caracteriza por la sustitución en la posición 3 por un grupo alcoxi unido directamente a nitrógeno. Estos compuestos fueron descritos en el documento WO 2006/021462.

15

### **SUMARIO DE LA INVENCION**

Se ha descubierto sorprendentemente que los ligandos del receptor sigma de la invención son eficaces para el tratamiento de la diabetes.

20 Se ha descubierto sorprendentemente que los ligandos del receptor sigma de la invención son eficaces para el tratamiento de la diabetes, en particular para controlar la glucemia asociada reduciendo los niveles de glucosa en sangre.

También se ha descubierto sorprendentemente que los ligandos del receptor sigma de la invención pueden usarse como terapia adyuvante en el tratamiento de la diabetes.

25 También se descubrió sorprendentemente que los ligandos del receptor sigma de la invención son eficaces para tratar el síndrome metabólico y más en particular el síndrome metabólico asociado a la diabetes.

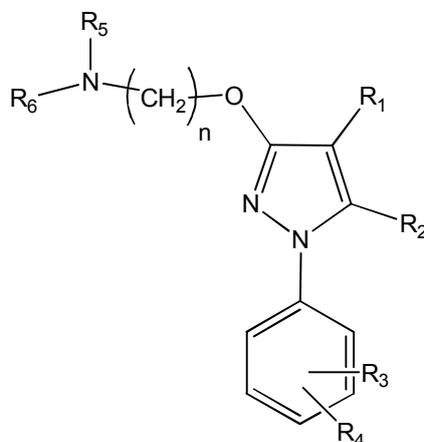
Se ha descubierto sorprendentemente que los ligandos de receptores sigma de la invención son efectivos en el tratamiento de la hiperglucemia.

30 De acuerdo con la presente invención, el término “diabetes” se refiere preferiblemente a la diabetes de tipo 2.

Por lo tanto, en un aspecto, la invención se refiere a un compuesto que se une al receptor sigma para su uso en el tratamiento de la diabetes.

35

En otro aspecto preferido, la invención se refiere a un compuesto que se une al receptor sigma de acuerdo con la fórmula general (I) para su uso en el tratamiento de la diabetes:



(I)

5

donde

**R<sub>1</sub>** se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo no aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> y halógeno;

10

**R<sub>2</sub>** se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> y halógeno;

20

**R<sub>3</sub>** y **R<sub>4</sub>** se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> y halógeno o juntos forman un sistema de anillo condensado opcionalmente

25

sustituido;

**R<sub>5</sub>** y **R<sub>6</sub>** se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> y halógeno o juntos forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo aromático o no aromático sustituido o sin sustituir;

**n** se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

**t** es 1, 2 o 3;

**R<sub>8</sub>** y **R<sub>9</sub>** se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, ariloxi sustituido o sin sustituir y halógeno;

o una de sus sales, isómeros, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto que se une al receptor sigma, en particular aquellos de fórmula general (I) para su uso en el control de la glucemia asociada a la diabetes reduciendo los niveles de glucosa en sangre.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto que se une al receptor sigma, en particular aquellos de fórmula general (I) para su uso en el tratamiento del síndrome metabólico, preferiblemente el síndrome metabólico asociado a la diabetes.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto que se une al receptor sigma, en particular aquellos de fórmula general (I) para su uso como terapia adyuvante en el tratamiento de la diabetes.

35

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto que se une al receptor sigma, en particular aquellos con fórmula general (I), para su uso en el tratamiento de la hiperglucemia.

5 En otro aspecto, la invención se refiere al uso en el tratamiento de la diabetes de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto tal como se ha definido anteriormente, en donde la composición comprende además al menos un portador, adyuvante y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 En otro aspecto, la invención se refiere al uso en el control de la glucemia asociada a la diabetes reduciendo los niveles de glucosa en sangre de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto tal como se ha definido anteriormente, en donde la composición comprende además al menos un portador, adyuvante y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 En otro aspecto, la invención se refiere al uso para tratar el síndrome metabólico, en particular, el síndrome metabólico asociado con la diabetes de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto tal como se ha definido anteriormente, en donde la composición comprende además al menos un portador, adyuvante y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 En otro aspecto, la invención se refiere al uso como terapia adyuvante en el tratamiento de la diabetes de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto tal como se ha definido anteriormente, en donde la composición comprende además al menos un portador, adyuvante y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 En otro aspecto, la invención se refiere al uso en el tratamiento de la hiperglucemia de una composición farmacéutica que comprende al menos un componente tal y como se ha definido anteriormente, en donde la composición comprende además al menos un portador, adyuvante y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 En una realización preferida del uso tal como se define anteriormente, el compuesto se selecciona entre un antagonista del receptor sigma, un antagonista neutro, un antagonista inverso o un antagonista parcial.

35 En una realización preferida del uso tal como se ha definido anteriormente, el compuesto se selecciona entre ligandos selectivos del receptor antagonista neutro de sigma.

En una realización preferida del uso tal como se ha definido anteriormente, el compuesto se une de manera selectiva al subtipo de receptor sigma-1.

5 Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento de un paciente que padece diabetes, que comprende administrar al paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando sigma, preferiblemente un ligando sigma de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

10 Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento de un paciente que padece diabetes mediante el control de la glucemia asociada a la diabetes reduciendo los niveles de glucosa en sangre, que comprende administrar al paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando de sigma, preferiblemente un ligando sigma de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

15 Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento de un paciente que padece diabetes, que comprende administrar al paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando de sigma, preferiblemente un ligando sigma de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente como terapia adyuvante.

20 Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento de un paciente que padece síndrome metabólico, en particular, síndrome metabólico asociado con la diabetes, que comprende administrar al paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando de sigma, preferiblemente un ligando sigma de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

25 Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento de un paciente que sufre hiperglucemia, que comprende administrar al paciente necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando sigma, preferiblemente un ligando sigma de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

30 Las preferencias y realizaciones mencionadas anteriormente se pueden combinar para obtener otros compuestos o usos preferidos.

Estos aspectos y las realizaciones preferidas de los mismos se definen además a continuación en la descripción detallada y en las reivindicaciones.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

**Figura 1:** Evolución de la glucemia y el aumento de peso corporal en ZDF tratados con suero salino o con Ejemplo 1 y ratas LEAN. Las líneas representan la media  $\pm$  DTM de los niveles de glucosa en las semanas 7, 10, 13, 14 y 15.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto que se une al receptor sigma, para su uso en el tratamiento de la diabetes y más en concreto de la diabetes de tipo 2. Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto que se une al receptor sigma para su uso en el tratamiento del síndrome metabólico, y más en concreto del síndrome metabólico asociado a la diabetes, preferiblemente a la diabetes de tipo 2. Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto que se une al receptor sigma para su uso en el control de la glucemia asociada a la diabetes disminuyendo los niveles de glucosa en sangre. Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto que se une al receptor sigma para su uso en terapia adyuvante de diabetes. Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto que se une al receptor sigma para su uso en el tratamiento de la hiperglucemia.

La expresión "compuesto que se une al receptor sigma" se refiere a cualquier compuesto que se une con una afinidad alta al receptor sigma, preferentemente al subtipo de receptor sigma-1.

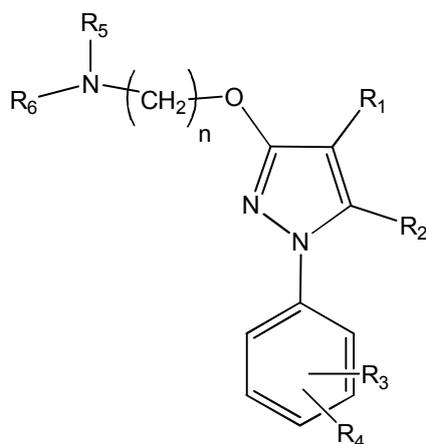
La expresión "unión con una afinidad alta al receptor sigma" se refiere a compuestos de la invención que pueden reemplazar un ligando en ensayos de unión competitiva, preferentemente en ensayos de unión competitiva de radioligandos como los que se describen en el documento WO2006/021462, por ejemplo, en ensayos de unión al receptor  $\sigma_1$  realizados como se ha descrito (DeHaven-Hudkins *et al.*, *Eur J Pharmacol*, 1992, 227, 371) o ensayos de unión al receptor  $\sigma_2$  como los que se han descrito (Radesca *et al.*, *J Med Chem*, 1991, 34, 3058). Preferentemente, la unión de los compuestos de la invención, respecto de la unión al subtipo de receptor sigma-1, se mide mediante competición con la unión de  $^3\text{H}$ -(+)-pentazocina, por ejemplo, en ensayos de radioligando tal como se describe en la técnica (por ejemplo, en DeHaven-Hudkins *et al.*, 1992). Preferentemente, los compuestos de la invención cuando se evaluaron en una concentración de  $10^{-7}$  M proporcionaron al menos un 25%, más preferentemente al menos un 45%, incluso más preferentemente al menos un 65%, incluso aún más preferentemente al menos un 75%, aún más preferentemente al menos un 85% de

unión al receptor sigma-1 en ensayos del radioligando 3[H]-(+)-pentazocina como los definidos anteriormente.

La expresión “que se une de manera selectiva al receptor sigma” se refiere a compuestos de la invención que muestran afinidad nanomolar por su diana, a la vez que muestran bien un porcentaje de inhibición de menos del 50 % cuando se ensayan a 1 micromolar en un panel de otras dianas no específicas o bien cuando hay cien veces menos afinidad o actividad funcional por esas dianas no específicas.

Por tanto, en un aspecto el compuesto que se une al receptor sigma, preferiblemente al subtipo de receptor sigma 1, se utiliza en el tratamiento de diabetes, y más particularmente diabetes de tipo 2. En otro aspecto, el compuesto que se une al receptor sigma, preferiblemente al subtipo de receptor sigma 1, se utiliza en el tratamiento del síndrome metabólico, y más particularmente el síndrome metabólico asociado a la diabetes, preferiblemente diabetes de tipo 2. En otro aspecto el compuesto que se une al receptor sigma, preferiblemente al subtipo de receptor sigma 1, se utiliza para controlar la glucemia asociada a la diabetes disminuyendo los niveles de glucosa. En otro aspecto, el compuesto que se une al receptor sigma, preferiblemente al subtipo de receptor sigma 1, se utiliza como terapia adyuvante de diabetes. En otro aspecto el compuesto que se une al receptor sigma, preferiblemente al subtipo de receptor sigma 1, se utiliza en el tratamiento de la hiperglucemia.

En una realización preferida del uso tal como se ha definido anteriormente, el compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula I:



(I)

25

donde

**R<sub>1</sub>** se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo no aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>,  
 5 -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> y halógeno;

**R<sub>2</sub>** se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> y halógeno;

**R<sub>3</sub>** y **R<sub>4</sub>** se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> y halógeno o juntos forman un sistema de anillo condensado opcionalmente sustituido;

**R<sub>5</sub>** y **R<sub>6</sub>** se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> y halógeno o juntos forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo aromático o no aromático sustituido o sin sustituir;

**n** se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

**t** es 1, 2 o 3;

**R<sub>8</sub>** y **R<sub>9</sub>** se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, ariloxi sustituido o sin sustituir y halógeno;

o una de sus sales, isómeros, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida del uso tal como se ha definido anteriormente, el compuesto se caracteriza por que **R<sub>1</sub>** se selecciona entre H, -COR<sub>8</sub> o alquilo sustituido o sin sustituir, preferentemente se selecciona entre H, metilo o acetilo.

En una realización preferida del uso tal como se ha definido anteriormente, el compuesto se caracteriza por que **R<sub>1</sub>** es hidrógeno.

En una realización preferida del uso tal como se ha definido anteriormente, el compuesto se caracteriza por que **R<sub>2</sub>** es H o alquilo, preferentemente metilo o H.

En una realización preferida del uso tal como se ha definido anteriormente, el compuesto se caracteriza por que **R<sub>3</sub>** y **R<sub>4</sub>** están situados en las posiciones *meta* y *para* del grupo fenilo.

En una realización preferida del uso tal como se ha definido anteriormente, el compuesto se caracteriza por que **R<sub>3</sub>** y **R<sub>4</sub>** se seleccionan independientemente entre halógeno o alquilo sustituido o sin sustituir, más preferentemente, se seleccionan entre halógeno o haloalquilo.

En una realización especialmente preferida del uso tal como se define anteriormente el compuesto se caracteriza por que tanto **R<sub>3</sub>** como **R<sub>4</sub>** junto con el grupo fenilo forman un sistema de anillo condensado opcionalmente sustituido. Más preferentemente, dicho sistema de anillo condensado se selecciona entre un grupo arilo condensado sustituido o sin sustituir y un grupo heterociclilo condensado aromático o parcialmente aromático, sustituido o sin sustituir. Dicho sistema de anillo condensado contiene preferentemente dos anillos y/o de 9 a aproximadamente 18 átomos de anillo, más preferentemente 9 o 10 átomos de anillo. Aún más preferentemente, el sistema de anillo condensado es naftilo, especialmente un sistema de anillo de 2-naftilo, sustituido o sin sustituir.

En una realización preferida del uso tal como se ha definido anteriormente, el compuesto se caracteriza por que n se selecciona entre 2, 3 y 4, más preferentemente n es 2.

En una realización preferida del uso tal como se ha definido anteriormente, el compuesto se caracteriza por que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, juntos, forman un grupo morfolin-4-ilo.

En una variante preferida de la invención, el ligando sigma de fórmula general (I) se selecciona entre:

- [1] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil} morfolina,
- 10 [2] clorhidrato de 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
- [3] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [4] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- [5] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [6] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
- 15 [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil]piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina,
- [8] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-4-metilpiperazina,
- [9] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazin carboxilato de etilo,
- [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)etil)piperazin-1-il)etanona,
- 20 [11] clorhidrato de 4-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [12] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [13] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- [14] 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [15] 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
- 25 [16] clorhidrato de 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [17] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [18] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- [19] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [20] clorhidrato de 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1H-imidazol,
- 30 [21] clorhidrato de 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- [22] clorhidrato de 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,
- [23] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol,
- [24] clorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,
- 35 [25] diclorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-metilpiperazina,

- [26] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1H-imidazol,
- [27] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina,
- [28] clorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-4-fenilpiperidina,
- 5 [29] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona,
- [30] 2-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- [31] clorhidrato de 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- 10 [32] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
- [33] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [34] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- [35] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [36] clorhidrato de 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-
- 15 tetrahidroisoquinolina,
- [37] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [38] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi] N,N-dietiletanamina,
- [39] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [40] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- 20 [41] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- [42] diclorhidrato de 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina,
- [43] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}pirrolidin-3-amina,
- [44] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
- [45] clorhidrato de 2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-
- 25 dietiletanamina,
- [46] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [47] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- [48] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
- [49] clorhidrato de 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,
- 30 [50] clorhidrato de (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-2,6-dimetilmorfolina,
- [51] clorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,
- [52] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol,
- [53] oxalato de 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina,
- 35 [54] oxalato de N-bencil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-metilbutan-1-amina,

[55] oxalato de 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-(2-metoxietil)-N-metilbutan-1-amina,

[56] oxalato de 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}tiomorfolina,

[57] oxalato de 1-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1H-pirazol-4-il]etanona,

5 [58] oxalato de 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona,

[59] oxalato de 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona,

10 [60] oxalato de 1-{1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(dietilamino)etoxi]-5-metil-1H-pirazol-4-il}etanona,

[61] 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,

[62] N,N-dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etanamina,

[63] clorhidrato de 1-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,

[64] clorhidrato de 5-metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,

15

sus sales, sales alternativas diferentes, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables.

20 En una realización más preferida del uso tal como se define anteriormente, el compuesto es 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o sus sales, solvatos o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En una realización aún más preferida del uso tal como se ha definido anteriormente, el compuesto es clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o un profármaco o solvatos de esta.

30 El término "alquilo" se refiere a un radical de tipo cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituida por átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones, que tiene de uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-pentilo, *n*-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como un arilo, halo, hidroxilo, alcoxi, carboxi, ciano, carbonilo, acilo, alcóxicarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Si está sustituido con un arilo, corresponde a un radical "arilalquilo o aralquilo", tal como bencilo y fenetilo.

35

El término "alquenilo" se refiere a un radical alquilo que tiene al menos dos átomos de carbono y que tiene uno o más enlaces insaturados.

5 El término "cicloalquilo" se refiere a un radical mono- o bicíclico de 3 a 10 miembros estable que está saturado o parcialmente saturado, y que está compuesto únicamente por átomos de carbono e hidrógeno, tal como ciclohexilo o adamantilo. El radical cicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes tales como alquilo, halo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, etc.

10 El término "arilo" se refiere a radicales de uno o varios anillos, incluidos los radicales de varios anillos que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo típicos contienen de 1 a 3 anillos separados o condensados y de 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono de anillo, tales como un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como  
15 hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxicarbonilo, etc.

El término "heterociclilo" se refiere a un radical de anillo de 3 a 15 miembros compuesto por átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados a partir del grupo constituido  
20 por nitrógeno, oxígeno y azufre, preferentemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferentemente un anillo de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos. Puede ser aromático o no aromático. A los efectos de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre del radical  
25 heterociclilo pueden estar oxidados opcionalmente; el átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado opcionalmente; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, sin carácter limitante, azepinas, bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, cumarina, morfolina; pirrol, pirazol, oxazol,  
30 isoxazol, triazol, imidazol, etc.

El término "alcoxi" se refiere a un radical de fórmula -ORa, donde Ra es un radical alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.

El término "amino" se refiere a un radical de fórmula  $-NH_2$ ,  $-NHRa$  o  $-NRaRb$ , cuaternizado opcionalmente, donde Ra y Rb son un radical alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.

5 El término "halo" o "hal" se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

La expresión "sistema de anillo condensado" se refiere a un sistema de anillo policíclico que contiene anillos condensados. Normalmente, el sistema de anillo condensado contiene 2 o 3 anillos y/o hasta 18 átomos de anillo. Tal y como se ha definido anteriormente, los radicales cicloalquilo, radicales arilo y radicales heterocíclico pueden formar sistemas de anillo condensados. Por lo tanto, el sistema de anillo condensado puede ser aromático, parcialmente aromático o no aromático y puede contener heteroátomos. Un sistema de anillo de tipo espiro no es un sistema policíclico condensado según esta definición, pero los propios sistemas de anillo policíclicos condensados de la invención pueden tener anillos de tipo espiro unidos a ellos mediante un único átomo de anillo del sistema. Algunos ejemplos de sistemas de anillo condensados son, sin carácter limitante, adamantilo, naftilo (p. Ej., 2-naftilo), indenilo, fenantrilo, antracilo, pirenilo, bencimidazol, benzotiazol, etc.

A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, todos los grupos pueden estar sustituidos opcionalmente cuando proceda. Las referencias en la presente a grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como fluoro, cloro, bromo o yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanóilo tal como un grupo alcanóilo  $C_{1-6}$ , como por ejemplo, acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo que incluyen aquellos grupos que tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono y más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono; grupos alquenilo y alquinilo que incluyen grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 a aproximadamente 12 carbonos o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxi que tienen uno o más enlaces con oxígeno y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxi tal como fenoxi; grupos alquiltio que incluyen aquellos restos que tienen uno o más enlaces de tipo tioéter y de uno a 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo que incluyen aquellos restos que tienen uno o más enlaces de tipo sulfinilo y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo que incluyen aquellos restos que tienen uno o más enlaces de tipo sulfonilo y de 1 a

aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo tales como grupos que tienen uno o más átomos de N y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, en particular fenilo o naftilo, y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo sustituido opcionalmente puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo y cada sustitución es independiente de las demás.

A menos que se especifique lo contrario, también se pretende que los compuestos de la invención incluyan compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras del presente documento salvo por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  o un nitrógeno enriquecido en  $^{15}\text{N}$  quedan comprendidos en el alcance de esta invención.

La expresión "sales, solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier sal, éster, solvato o cualquier otro compuesto farmacéuticamente aceptable que, al ser administrado al receptor sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto como los que se describen en la presente. Sin embargo, se apreciará que las sales que no son farmacéuticamente aceptables también quedan comprendidas en el alcance de la invención, ya que pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, profármacos y derivados se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en la presente se sintetizan a partir del compuesto inicial que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, este tipo de sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. En general, se prefieren los medios no acuosos como el éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Los ejemplos de sales de adición de álcalis incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, amonio,

magnesio, aluminio y litio, y sales de álcalis orgánicos tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina y sales de aminoácidos básicos.

- 5 Los derivados o profármacos preferidos en particular son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente y pase a la sangre) o que incrementan el suministro del compuesto inicial a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático)
- 10 respecto a la especie inicial.

Todo compuesto que sea un profármaco de un compuesto de fórmula (I) queda contemplado por el alcance de la invención. El término "profármaco" se utiliza en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Tales

15 derivados serán obvios para los expertos en la técnica e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin carácter limitante, los siguientes derivados de los compuestos del presente documento: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres fosfato, ésteres sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con ejemplos de métodos muy conocidos para producir un profármaco de un

20 compuesto activo determinado y estos se pueden consultar, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen *et al.* "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor y Francis (abril de 2002).

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina ya sea como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas estén comprendidas en el alcance de

25 la presente invención. En general, los métodos de solvatación son conocidos en la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, el solvato es un hidrato.

Los compuestos de fórmula general (I) o sus sales o solvatos se encuentran preferentemente

30 en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Con la expresión "forma farmacéuticamente aceptable" se quiere decir, *inter alia*, que tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza, excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores y sin incluir un material considerado tóxico con niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacológica son preferentemente superiores a un

35 50%, más preferentemente superiores a un 70%, de la manera más preferida superiores a un

90%. En una realización preferida, es superior a un 95% del compuesto de fórmula (I) o de sus sales, solvatos o profármacos.

5 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, *Z*, *E*). Los enantiómeros, diastereoisómeros o isómeros individuales y sus mezclas se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

10 Los compuestos de fórmula general (I) y sus sales o solvatos se pueden preparar tal como se indica en la solicitud anterior WO2006/021462.

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

20 Una forma farmacéuticamente aceptable preferida es la forma cristalina, que incluye dicha forma cristalina en una composición farmacéutica. En el caso de las sales y los solvatos, los restos de disolvente e iónicos adicionales también deben ser atóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas; se pretende que la invención  
25 abarque todas estas formas.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" y la expresión "que trata" incluyen la erradicación, eliminación, inversión, alivio, modificación o control de la diabetes, síndrome metabólico, hiperglucemia y/o sus síntomas relacionados. En algunas  
30 realizaciones, la invención se dirige al tratamiento de la glucemia asociada a diabetes disminuyendo los niveles de glucosa en sangre.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar la diabetes, donde el método o los métodos comprenden administrar a un paciente que necesite un tratamiento de este tipo  
35 una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando sigma, más particularmente de un

compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente o una de sus composiciones farmacéuticas.

5 Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento de un paciente que padece diabetes mediante el control de la glucemia asociada a la diabetes reduciendo los niveles de glucosa en sangre, que comprende administrar al paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando de sigma, más particularmente un ligando sigma de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

10 Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento de un paciente que padece diabetes, que comprende administrar al paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando de sigma, más particularmente un ligando sigma de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente como terapia adyuvante.

15 Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento de un paciente que padece síndrome metabólico, en particular, síndrome metabólico asociado con la diabetes, que comprende administrar al paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando de sigma, más particularmente un ligando sigma de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

20 Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de un paciente que sufre hiperglucemia, que comprende la administración al paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de ligando sigma, más particularmente un ligando sigma de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

25 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un ligando sigma, más particularmente los compuestos de fórmula general definidos anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes.

30 En otro aspecto, la invención se refiere al uso un ligando sigma, más particularmente de los compuestos de fórmula general (I) tal como se han definido anteriormente, en la preparación de un medicamento para controlar la glucemia asociada con la diabetes mediante la reducción de los niveles de glucosa.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso un ligando sigma, más particularmente de los compuestos de fórmula general (I) tal como se han definido anteriormente, en la preparación de un medicamento para terapia adyuvante para la diabetes.

5 En otro aspecto, la invención se refiere al uso un ligando sigma, más particularmente de los compuestos de fórmula general (I) tal como se han definido anteriormente, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del síndrome metabólico, en particular, el síndrome metabólico asociado con la diabetes.

10 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un ligando sigma, más particularmente los compuestos de fórmula general (I) tal como se han definido anteriormente, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hiperglucemia.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden  
15 un compuesto de esta invención, o una sal, derivado, profármaco o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de este, junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para su administración a un paciente.

En otro aspecto, la invención se refiere por lo tanto al uso tal como se ha definido  
20 anteriormente de una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se ha definido anteriormente, donde la composición comprende además un portador, adyuvante y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida  
25 (comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.

En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas se encuentran en forma oral, ya sea sólida o líquida. Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral  
30 pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, sirope, goma arábiga, gelatina, sorbitol, goma de tragacanto o polivinilpirrolidona; materiales de relleno, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para formación de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio;  
35 disgregantes, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa

microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

5 Las composiciones orales sólidas pueden prepararse mediante métodos convencionales de combinación, relleno o formación de comprimidos. Pueden usarse operaciones de combinación repetidas para distribuir el principio activo por todas aquellas composiciones que emplean grandes cantidades de materiales de relleno. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos se pueden preparar, por ejemplo, mediante granulación por  
10 vía húmeda o en seco y opcionalmente se pueden recubrir de acuerdo con métodos muy conocidos en la práctica farmacéutica habitual, en particular con un recubrimiento entérico.

Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para la administración parenteral, tal como soluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles en la forma farmacéutica unitaria apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados, tales como agentes  
15 formadores de masa, agentes tamponantes o tensioactivos.

Las formulaciones mencionadas se prepararán utilizando métodos estándar tales como aquellos descritos o a los que se hace referencia en las Farmacopeas españolas y estadounidenses, y en textos de referencia similares.

20 La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede realizarse mediante cualquier método adecuado, tal como la infusión intravenosa, preparaciones orales y administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere la administración oral debido a la conveniencia para el paciente y el carácter crónico de las enfermedades que se han de tratar.

25 Por lo general, la cantidad eficaz administrada de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto seleccionado, la gravedad del trastorno que esté tratándose y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos activos se administrarán normalmente una o más veces al día por ejemplo 1, 2, 3 o 4 veces al día, con dosis diarias  
30 totales típicas comprendidas en el intervalo entre 0.1 y 1000 mg/kg/día.

En una realización preferida del uso de los compuestos de fórmula (I) de la invención, los compuestos, opcionalmente en forma de una composición farmacéutica, se administran una vez al día.

35

En una realización preferida del uso de los compuestos de la invención, el ligando sigma de fórmula general (I) se administra como una dosis diaria comprendida entre 100 mg y 600 mg al día. Aún más preferentemente, el ligando sigma de fórmula general (I) se administra como una dosis diaria comprendida entre 200 mg y 400 mg al día.

5

Los compuestos y las composiciones de esta invención se pueden usar con otros fármacos para proporcionar una terapia combinada. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o se pueden proporcionar como una composición independiente que se puede administrar al mismo tiempo o en un momento diferente.

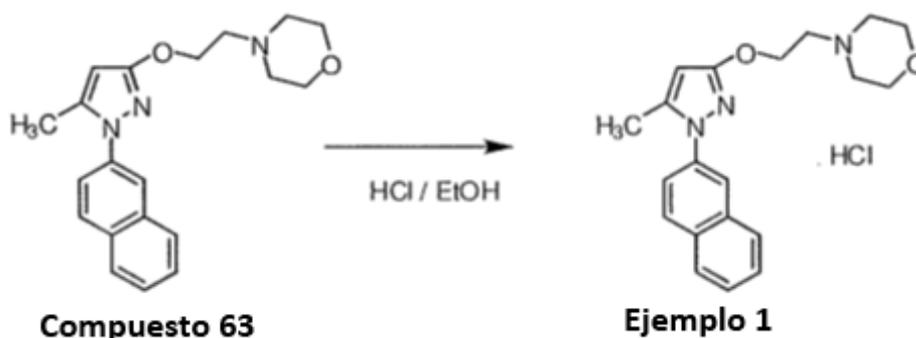
10 Ventajosamente, los otros fármacos se seleccionan entre los fármacos conocidos usados actualmente en el tratamiento de la diabetes, especialmente de la diabetes de tipo 2.

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente como una ilustración adicional de la invención y no se deben interpretar como una definición de los límites de la invención.

15

**EJEMPLOS****Ejemplo 1**

**Síntesis de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina (compuesto 63) y su sal de clorhidrato**



5

El compuesto 63 se puede preparar tal como se describe en la solicitud anterior WO2006/021462 (el compuesto 63 es el ejemplo 61 en el documento WO2006/021462). Su clorhidrato se puede obtener de acuerdo con el siguiente procedimiento:

10 Se disolvió el compuesto 63 (6,39 g) en etanol saturado con HCl, a continuación la mezcla se agitó durante varios minutos y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en isopropanol. A partir de las aguas madres de la primera cristalización se obtuvo una segunda cristalización mediante su concentración. Ambas cristalizaciones combinadas generaron 5,24 g (63%) de la sal clorhidrato correspondiente (p.f. = 197-199 °C).

15

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 6 ppm: 10,85 (s a, 1H), 7,95 (m, 4H), 7,7 (dd, J=2,2, 8,8 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 5,9 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,55-3,4 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

20 Pureza por HPLC: 99.8%.

**Datos farmacológicos****Materiales y métodos**

25

**Animales**

Se obtuvieron ratas ZDF macho de seis semanas de edad o su control respectivo (ratas Zucker de edad emparejada no diabéticas

LEAN) de Charles River Laboratories (Research Models, Barcelona, España). Se alojó a los animales en una instalación para animales certificada, en jaulas (2-3 animales) y se mantuvieron condiciones ambientalmente controladas (temperatura 20 °C, humedad 60%) con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h hasta que alcanzaron las 15 semanas de vida. Se mantuvo a los animales con dieta Purina 5008 (16.7 kcal% de grasa) y agua corriente estéril, estando disponibles la comida y el agua a voluntad durante todo el periodo experimental. En este modelo para diabetes mellitus no insulino dependiente, la hiperglucemia y la resistencia a la insulina comienzan a desarrollarse aproximadamente a las 7 semanas de edad y los niveles de glucosa alcanzan un máximo (más de 300 mg/dl) a las 15-16 semanas de edad (Peterson et al., 1990).

Todos los protocolos experimentales fueron aprobados por el Comité Ético de la Universidad Rey Juan Carlos y se llevaron a cabo estrictamente de acuerdo con las normas CE para el uso y cuidado de animales experimentales (2010/63/EU).

15

### **Glucemia**

Se midieron diariamente los niveles de glucosa sin ayuno por la mañana (9 h) usando una prueba de tira de glucosa (Glucocard sensor, Arkray, Inc. Kyoto, Japón), a lo largo del periodo experimental (semanas 7, 10, 13, 14 y 15).

20

### **Protocolo experimental**

Después de una semana de adaptación (semana 7 de vida) se controlaron los niveles de glucosa no en ayunas en ratas LEAN y ZDF por primera vez para facilitar la detección del desarrollo de diabetes y neuropatías.

Las pruebas de comportamiento se repitieron al final de la semana 13 de edad y entonces se asignaron las ratas ZDF aleatoriamente a dos grupos separados para su tratamiento con una sola dosis de Ejemplo 1 (64 mg/kg i.p., 0.5 ml, n=8) o con el mismo volumen de solución salina (n=7), el grupo de ratas LEAN (n=7) se trató con solución salina.

El tratamiento subcrónico comenzó 24 horas después de esta primera administración. Las ratas recibieron dos inyecciones diarias intraperitoneales durante 14 días (semanas 14 y 15) del compuesto del Ejemplo 1 (25 mg/kg) o solución salina.

La glucemia se controló durante todo el periodo experimental.

35

### **Ejemplo 2: Glucemia en ratas ZDF tratadas con Ejemplo 1**

Se habituó a los animales a los ambientes de prueba correspondientes dos días antes del experimento dejándolos dentro del dispositivo de registro durante diez minutos.

5 Las ratas ZDF mostraron una concentración media de glucosa en sangre de  $88.1 \pm 5.1$ ,  $329.3 \pm 26.0$ , y  $413.6 \pm 22.6$  mg/dl, en las semanas 7, 10 y 13, respectivamente, siendo la diferencia de los valores de las semanas 10 y 13 *frente a la* semana 7 estadísticamente significativos ( $p < 0.001$ ).

10 La concentración media de glucosa en sangre de LEAN fue de  $64.8 \pm 1.4$ ,  $60.6 \pm 1.3$ , y  $69.9 \pm 2.6$  mg/dl, en las semanas 7, 10 y 13, respectivamente. Estos valores fueron significativamente diferentes respecto de aquellos registrados en las ratas ZDF tratadas con solución salina y con Ejemplo 1 ( $p < 0.001$ ).

15 Los niveles de glucosa no en ayuno en ratas ZDF se redujeron ligera pero significativamente ( $p < 0.01$ ) respecto de la primera administración de Ejemplo 1 en comparación con los valores registrados en animales ZDF tratados con suero salino (Figura 1).

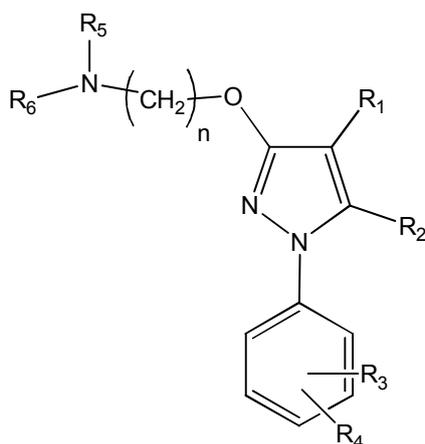
20 Se usó ANOVA de una vía seguido de prueba post hoc de Bonferroni para el análisis estadístico de las diferencias de glucemia entre las ratas ZDF tratadas con salino y con Ejemplo 1 ( $**p < 0.01$ ). Se usó ANOVA de dos vías seguido de prueba post hoc de Bonferroni cuando se comparó el peso corporal entre los tres grupos (+  $p < 0.05$ ; ++  $p < 0.01$ ; +++  $p < 0.001$  *frente a* LEAN) (N=7-8).

En resumen, en los resultados obtenidos en el Ejemplo 2, el compuesto del Ejemplo 1 muestra una reducción significativa de la glucemia.

25 Por lo tanto, el compuesto del Ejemplo 1 y los otros compuestos de fórmula general (I) serán útiles en el tratamiento de la diabetes, el síndrome metabólico, la hiperglucemia, etc.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que se une al receptor sigma-1 para su uso en el tratamiento de la diabetes.
- 5
2. Un compuesto que se une al receptor sigma-1 para su uso en el control de la glucemia asociada con la diabetes mediante la reducción de los niveles de glucosa en sangre.
3. Un compuesto que se une al receptor sigma-1 para su uso como terapia adyuvante para la diabetes.
- 10
4. Un compuesto que se une al receptor sigma-1 para su uso en el tratamiento del síndrome metabólico, preferiblemente el síndrome metabólico asociado con la diabetes, preferentemente a la diabetes de tipo 2.
- 15
5. Un compuesto que se une al receptor sigma-1 para su uso en el tratamiento de la hiperglucemia.
6. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto tiene la fórmula general (I):
- 20



(I)

donde

- R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo no aromático
- 25

sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{t}-\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$  y halógeno;

5 **R<sub>2</sub>** se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{t}-\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$  y halógeno;

15 **R<sub>3</sub>** y **R<sub>4</sub>** se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{t}-\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$  y halógeno o juntos forman un sistema de anillo condensado opcionalmente sustituido;

20 **R<sub>5</sub>** y **R<sub>6</sub>** se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir,  $-\text{COR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_8$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{t}-\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$  y halógeno o juntos forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo aromático o no aromático sustituido o sin sustituir;

30 **n** se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

**t** es 1, 2 o 3;

35 **R<sub>8</sub>** y **R<sub>9</sub>** se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo aromático o no aromático

sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, ariloxi sustituido o sin sustituir y halógeno;

o una de sus sales, isómeros, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

5

7. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6, en donde el compuesto se caracteriza por que  $R_1$  es hidrógeno.

10

8. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 7, en donde el compuesto se caracteriza por que  $R_2$  es H o alquilo, preferentemente metilo o H.

15

9. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto se caracteriza por que  $R_3$  y  $R_4$  junto con el fenilo forman un grupo naftilo.

20

10. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el compuesto se caracteriza por que  $n$  se selecciona entre 2, 3 y 4, más preferentemente  $n$  es 2.

25

11. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el compuesto se caracteriza por que  $R_5$  y  $R_6$ , juntos, forman un grupo morfolin-4-ilo.

30

12. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el compuesto es 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-ilo]etil}morfolina o una sal solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo

13. El compuesto para su uso de acuerdo a la reivindicación 12, donde el compuesto es clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1*H*-pirazol-3-ilo]etil}morfolina o un solvato o profármaco del mismo.

35

14. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el compuesto se selecciona entre un antagonista del receptor sigma, un antagonista neutro, un agonista inverso o un antagonista parcial.

15. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 14, donde la composición comprende además un portador, adyuvante y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Figura 1

