

COMPUESTOS TRIAZÓLICOS TRICÍCLICOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos triazólicos tricíclicos que tienen una gran afinidad por receptores sigma, en especial receptores sigma-1, así como al procedimiento para la preparación de los mismos, a composiciones que los comprenden, y a su uso como medicamentos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha estado contribuida en gran medida en los últimos años por un mejor entendimiento de la estructura de las proteínas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades objetivo. Una clase importante de estas proteínas son los receptores sigma (σ), receptores de la superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que pueden estar relacionados con los efectos disfóricos, alucinógenos y cardíacos de los opioides. A partir de estudios sobre la biología y la función de los receptores sigma, se han presentado pruebas de que los ligandos de receptores sigma pueden ser útiles en el tratamiento de psicosis y trastornos de movimiento tales como la distonía y discinesia tardía, y alteraciones motoras asociadas con la corea de Huntington o el síndrome de Tourette y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. et al, Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355). Se ha informado de que el ligando del receptor sigma conocido rimcazol muestra clínicamente efectos en el tratamiento de la psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. J. Neuropsychiatry 1989, 1, 7). Los sitios de unión a sigma tienen

una afinidad preferente por los isómeros dextrorrotatorios de determinados benzomorfanos opiáceos, tales como (+)-SKF 10047, (+)ciclazocina, y (+)-pentazocina y también por algunos narcolépticos tales como haloperidol.

5

“El/Los receptor(es) sigma” as como se usa en la presente solicitud es/son bien conocido(s) y se define(n) usando la siguiente cita: Este sitio de unión representa una proteína típica diferente del opioide, NMDA, dopaminérgico, y otras familias de receptores hormonales o neurotransmisores conocidos (G. Ronsisvalle et al. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)).

El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que se pueden discriminar por isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacoadactivos. El SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 (σ -1), y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma 2 (σ -2). El haloperidol tiene afinidades similares para ambos subtipos.

20

El receptor sigma-1 es un receptor de tipo no opiáceo expresado en numerosos tejidos de mamíferos adultos (por ejemplo sistema nervioso central, ovarios, testículos, placenta, glándula suprarrenal, bazo, hígado, riñón, tubo gastrointestinal) así como en el desarrollo embrionario en sus etapas más tempranas, y aparentemente está implicado en un gran número de funciones fisiológicas. Se ha descrito su alta afinidad por varios productos farmacéuticos, tales como por SKF-10047, (+)-pentazocina, haloperidol y rimcazol, entre otros, ligandos conocidos con actividad analgésica, ansiolítica, antidepresiva, antiamnésica, antipsicótica y neuroprotectora.

30

El receptor sigma-1 es de gran interés en farmacología en vista de su posible papel fisiológico en los procedimientos relacionados con analgesia, ansiedad, adicción, amnesia, depresión, esquizofrenia, estrés, neuroprotección y psicosis [Kaiser et al (1991) Neurotransmissions 7 (1): 1-5], [Walker, J.M. et al, Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355] y [Bowen W.D. (2000) Pharmaceutica Acta Helvetiae 74: 211-218].

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 vía de apoptosis que puede desempeñar un papel importante en la regulación de la proliferación celular o en el desarrollo celular. Esta vía parece que consiste en receptores sigma-2 unidos a membranas intracelulares, situadas en orgánulos que almacenan calcio, tales como el retículo endoplásmico y las mitocondrias, que también tienen la capacidad de liberar calcio de estos orgánulos. Se pueden usar las señales de calcio en la ruta de señalización para células normales y/o en inducción de apoptosis.

Los agonistas de receptores sigma-2 inducen cambios en la morfología celular, apoptosis en varios tipos de líneas celulares y regulan la expresión de ARNm de p-glucoproteína, de modo que son potencialmente útiles como agentes antineoplásicos para el tratamiento de cáncer. De hecho, se ha observado que los agonistas de receptores sigma-2 inducen la apoptosis en líneas celulares de tumores mamarios resistentes a agentes antineoplásicos comunes que dañan el ADN. Además, los agonistas de receptores sigma-2 potencian los efectos

citotóxicos a concentraciones en las que el agonista no es citotóxico. Por tanto, los agonistas de receptores sigma-2 se pueden usar como agentes antineoplásicos a dosis que inducen apoptosis o a dosis sub-tóxicas en combinación con otros
5 agentes antineoplásicos para invertir la resistencia al fármaco, permitiendo de este modo el uso de menores dosis del agente antineoplásico y reduciendo considerablemente sus efectos adversos.

10 Los antagonistas de receptores sigma-2 pueden evitar los efectos secundarios motores irreversibles provocados por agentes neurolépticos típicos. De hecho, se ha descubierto que los antagonistas de receptores sigma-2 pueden ser útiles como agentes para mejorar los efectos de debilitamiento de la
15 discinesia tardía que aparece en pacientes debido a un tratamiento crónico de psicosis con fármacos antipsicóticos típicos, tales como haloperidol. Parece que los receptores sigma-2 también desempeñan un papel en determinados trastornos degenerativos en los que podría ser útil el bloqueo de estos
20 receptores.

No se conocen ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos de los fármacos mediados por el sitio sigma incluyen la modulación
25 de la función receptora de glutamato, respuesta de los 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 a sigma (receptores) son elementos plasmalemales de
30 la cascada de transducción de señales. Los fármacos notificados como ligandos de sigma selectivos se han evaluado como

antipsicóticos (Hanner, M. et al. Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, sistemas inmunitario y endocrino ha sugerido la probabilidad de que pueda servir como enlace entre los tres sistemas.

5

En vista de las potenciales aplicaciones terapéuticas de agonistas o antagonistas del receptor sigma, se ha destinado un gran esfuerzo a encontrar ligandos selectivos. Por lo tanto, la técnica anterior divulga diferentes ligandos de receptores sigma.

10

Por ejemplo, la solicitud de patente internacional W02007/098961 describe derivados de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma.

15

También se divulgaron derivados de espiro[benzopirano] o espiro[benzofurano] en el documento EP1847542 así como derivados de pirazol (documento EP1634873) con actividad farmacológica sobre los receptores sigma.

20

El documento W02009/071657 divulga algunos compuestos triazólicos tricíclicos aunque estructuralmente diferentes a los de la actual invención con actividad hacia los receptores sigma.

25

No obstante, aún existe una necesidad de encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica hacia el receptor sigma, que sean tanto eficaces como selectivos, y que tengan buenas propiedades de "capacidad farmacoconvertible", es decir,

30

buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

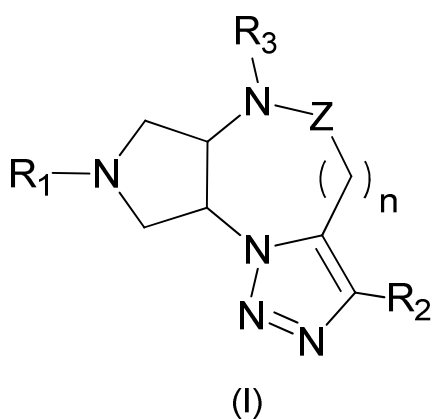
Sorprendentemente, los autores de la presente invención han observado que los nuevos compuestos triazólicos tricíclicos con fórmula general (I) muestran una afinidad por el receptor sigma que varía de buena a excelente. Por lo tanto, estos compuestos son particularmente adecuados como agentes farmacológicamente activos en medicamentos para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con los receptores sigma.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención divulga compuestos novedosos con gran afinidad para los receptores sigma y que tienen una alta solubilidad en un medio fisiológico que se puede usar para el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con sigma.

20

Específicamente, es un objetivo de la presente invención los compuestos triazólicos tricíclicos novedosos de fórmula general (I):



25

en la que

R_1 es un H; un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3a} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un cicloalquilo C_{3-9} opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un $-(C(R_4)_2)_m$ -cicloalquilo C_{3-9} , estando el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un $-(C(R_4)_2)_m$ -heterocicloalquilo, siendo el grupo heterocicloalquilo un anillo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y estando opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} ,

haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un $-(C(R_4)_2)_m$ -arilo, siendo el grupo arilo un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; o un $-(C(R_4)_2)_m$ -heteroarilo, siendo el grupo heteroarilo un anillo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y estando opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;

R_2 es un arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;

R_3 es un H; un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} -alquilo, haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; $-(C(R_4)_2)_m$ -cicloalquilo C_{3-9} opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un grupo $-SO_2R_5$; un grupo $-COR_6$; un grupo $-CO_2R_7$; o un $-(C(R_4)_2)_m$ -CONR₈R₉,

R_4 es H o un alquilo C_{1-6} ;

R₅, R₆ y R₇ son un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo
5 o un grupo hidroxilo;

R₈ y R₉ independientemente representan un H, un alquilo C₁₋₆; o un -(C(R₄)₂)_m-arilo, siendo el grupo arilo un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente
10 seleccionado de un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;

Z es CH₂ o C=O y

15 **n** es 0 o 1

m es 0, 1 o 2;

o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

También es un objetivo de la invención diferentes
20 procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I).

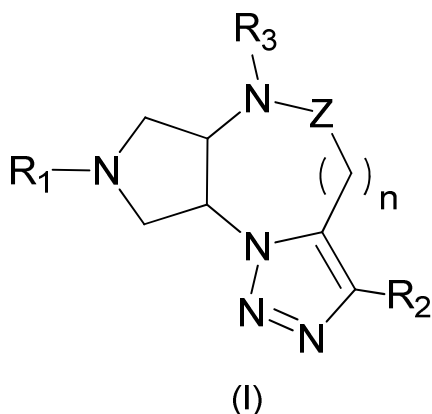
Otro objetivo de la invención se refiere al uso de dichos compuestos de fórmula general I para el tratamiento o
25 profilaxis de enfermedades o afecciones mediadas por el receptor sigma, en especial enfermedades o afecciones mediadas por sigma-1. Dentro del grupo de enfermedades o afecciones mediadas por el receptor sigma para las que los compuestos de la invención son eficaces, se pueden citar diarrea, trastornos
30 lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis,

hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficit de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas
5 incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias. En especial, los compuestos de la invención
10 son útiles en el tratamiento y profilaxis de dolor, en especial dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

También es un objetivo de la invención composiciones
15 farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula general (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden adaptar para administrarse por cualquier vía de administración, sea oral o parenteral, tal como vía
20 pulmonar, nasal, rectal y/o intravenosa. Por lo tanto, la formulación de acuerdo con la invención se puede adaptar para una aplicación tópica o sistémica, en particular para aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal,
25 percutánea, vaginal, oral o parenteral.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En primer lugar, la invención se refiere a compuestos de
30 fórmula general (I)



en la que

- 5 **R₁** es un H; un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C_{1-3a}, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un cicloalquilo C₃₋₉ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente
- 10 seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente
- 15 seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un heteroarilo de 5 o 6
- 20 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo
- 25 hidroxilo ; un -(C(R₄)₂)_m-cicloalquilo C₃₋₉, estando el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un

sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un -(C(R₄)₂)_m-heterocicloalquilo, siendo el grupo heterocicloalquilo un anillo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y estando opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un -(C(R₄)₂)_m-arilo, siendo el grupo arilo un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; o un -(C(R₃)₂)_m-heteroarilo, siendo el grupo heteroarilo un anillo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y estando opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;

R₂ es un arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;

R₃ es un H; un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃-alquilo, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃,

trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; $-(C(R_4)_2)_m$ -cicloalquilo C_{3-9} opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo
 5 hidroxilo; un grupo $-SO_2R_5$; un grupo $-COR_6$; un grupo $-CO_2R_7$; o un $-(C(R_4)_2)_m-CONR_8R_9$;

R_4 es H o un alquilo C_{1-6} ;

10 R_5 , R_6 y R_7 son un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;

15 R_8 y R_9 independientemente representan un H, un alquilo C_{1-6} ; o un $-(C(R_4)_2)_m$ -arilo, siendo el grupo arilo un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo
 20 C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;

Z es CH_2 o $C=O$ y

n es 0 o 1;

m es 0, 1 o 2;

25 o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

A menos que se establezca de otro modo, los compuestos de la invención también pretenden incluir formas isotópicamente
 30 marcadas, es decir, compuestos que difieren sólo en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo,

los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto para el reemplazo de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de al menos un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C o ^{14}C , o el reemplazo de al menos un
5 nitrógeno por nitrógeno enriquecido ^{15}N están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferentemente en forma farmacéuticamente aceptable o
10 sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se quiere decir, entre otros, que tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y vehículos, y sin incluir ningún material considerado tóxico en niveles de dosificación
15 normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacéutica están preferentemente por encima del 50 %, más preferentemente por encima del 70 %, lo más preferentemente por encima del 90 %. En un modo de realización preferente, está por encima del 95 % del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos
20 o profármacos.

Una forma farmacéuticamente aceptable preferente es la forma cristalina, incluyendo dicha forma en composición farmacéutica. En el caso de sales y solvatos, los restos de
25 disolvente e iónicos adicionales también deben ser no tóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas, se pretende que la invención englobe todas esas formas.

30 "Halógeno" o "halo" como se refiere en la presente invención representa flúor, cloro, bromo o yodo.

"Alquilo C₁₋₆", como se refiere en la presente invención, son radicales alifáticos saturados. Pueden ser lineales o ramificados y están opcionalmente sustituidos. Alquilo C₁₋₆ como se expresa en la presente invención quiere decir un radical

5 alquilo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los radicales alquilo preferentes de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se restringen a, metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, terc-butilo, isobutilo, sec-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo,

10 pentilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo. Los radicales alquilo, como se define en la presente invención, están opcionalmente mono o polisustituidos por sustituyentes independientemente seleccionados de un halógeno, alcoxi C₁₋₃,

15 alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo

"Cicloalquilo C₃₋₉" como se refiere en la presente invención, se entiende que quiere decir hidrocarburos cíclicos saturados

20 e insaturados (pero no aromáticos), que tienen de 3 a 9 átomos de carbono que pueden estar opcionalmente insustituidos, mono o polisustituidos. Los ejemplos para el radical cicloalquilo incluyen, pero no se restringen a, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo,

25 ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, noradamantilo. Los radicales cicloalquilo, como se define en la presente invención, están opcionalmente mono o polisustituidos por sustituyentes opcionalmente seleccionados de un halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi

30 C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo.

"Heterocicloalquilo" como se refiere en la presente invención, se entiende que quiere decir hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados (pero no aromáticos), que pueden estar opcionalmente insustituídos, mono o polisustituídos y que

5 tienen al menos un heteroátomo en su estructura seleccionado de N, O o S. Los ejemplos para el radical heterocicloalquilo incluyen preferentemente, pero no se restringen a, pirrolina, pirrolidina, pirazolina, aziridina, azetidina, tetrahidropirrol, oxirano, oxetano, dioxetano,

10 tetrahidropirano, tetrahidrofurano, dioxano, dioxolano, oxazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, azepano o diazepano. Los radicales heterocicloalquilo, como se define en la presente invención, están opcionalmente mono o polisustituídos por sustituyentes opcionalmente seleccionados

15 de un halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo. Más preferentemente, heterocicloalquilo en el contexto de la presente invención son sistemas de anillo de 5 o 6 miembros al menos opcionalmente monosustituídos.

20

"Arilo" como se refiere en la presente invención, se entiende que quiere decir sistemas de anillo con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos incluso sólo en uno de los anillos. Estos radicales arilo pueden estar opcionalmente mono

25 o polisustituídos por sustituyentes independientemente seleccionados de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o un grupo hidroxilo. Los ejemplos preferentes de radicales arilo incluyen, pero no se restringen a, radicales fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo,

30 indanilo o antracenilo, que pueden estar opcionalmente mono o polisustituídos, si no se define de otro modo. Más

preferentemente, arilo en el contexto de la presente invención son sistemas de anillo de 5 o 6 miembros al menos opcionalmente monosustituidos.

5 "Heteroarilo" como se refiere en la presente invención, se entiende que quiere decir sistemas de anillo heterocíclicos que tienen al menos un anillo aromático y pueden contener opcionalmente uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno u oxígeno y pueden estar mono o polisustituidos por
10 sustituyentes independientemente seleccionados de un halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo. Los ejemplos preferentes de heteroarilos incluyen, pero no se restringen a, furano, benzofurano, pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina,
15 quinolina, isoquinolina, ftalazina, triazol, pirazol, isoxazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, benzimidazol, carbazol y quinazolina. Más preferentemente, heteroarilo en el contexto de la presente invención son sistemas de anillo de 5 o 6 miembros al menos
20 opcionalmente monosustituidos.

El término "condensado" de acuerdo con la presente invención quiere decir que un anillo o sistema de anillo esta unido a otro anillo o sistema de anillo, de este modo los términos
25 "anillado" o "en anillo" también se usan por expertos en la técnica para designar este tipo de unión.

El término "sistema de anillo" de acuerdo con la presente invención se refiere a sistemas de anillo que comprenden
30 sistemas de anillo carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo

como miembro de anillo y que están al menos opcionalmente monosustituídos. Dichos sistemas de anillo se pueden condensar a otros sistemas de anillo carbocíclico tales como grupos arilo, grupos naftilo, grupos heteroarilo, grupos
5 cicloalquilo, etc.

El término "sal" debe entenderse como que quiere decir cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que éste adquiere una forma iónica o está
10 cargado y está acoplado con un contraión (un catión o anión) o está en disolución. Por esto también se debe entender complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que están complejados por medio de interacciones iónicas. En particular, la definición incluye sales
15 fisiológicamente aceptables, este término se debe entender como equivalente a "sales farmacológicamente aceptables".

El término "sales farmacéuticamente aceptables" en el contexto de la presente invención quiere decir cualquier sal que se
20 tolere fisiológicamente (lo que quiere decir normalmente que no sea tóxica, en particular como resultado del contraión) cuando se usa de una manera apropiada para un tratamiento, en particular se aplica o se usa en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales fisiológicamente aceptables se pueden formar con
25 cationes o bases y, en el contexto de la presente invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado de acuerdo con la invención (normalmente un ácido (desprotonado)) tal como un anión y al menos un catión fisiológicamente tolerado, preferentemente inorgánico, en
30 particular cuando se usa sobre seres humanos y/o mamíferos. Las sales con metales alcalinos y alcalinotérreos son

particularmente preferentes, así como las formadas con cationes de amonio (NH_4^+). Las sales preferentes son las formadas con (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio. Estas sales fisiológicamente aceptables también se pueden formar con aniones o ácidos y, en el contexto de la presente invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado de acuerdo con la invención (normalmente protonado, por ejemplo en nitrógeno) tal como un catión y al menos un anión fisiológicamente tolerado, en particular 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 fisiológicamente tolerado, es decir, sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados (en particular cuando se usa sobre 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" se debe entender como que quiere decir cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que este compuesto se haya unido por medio de una unión no covalente a otra molécula (lo más probable un disolvente polar) en especial incluyendo hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato.

El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y engloba los derivados que se convierten *in vivo* en los

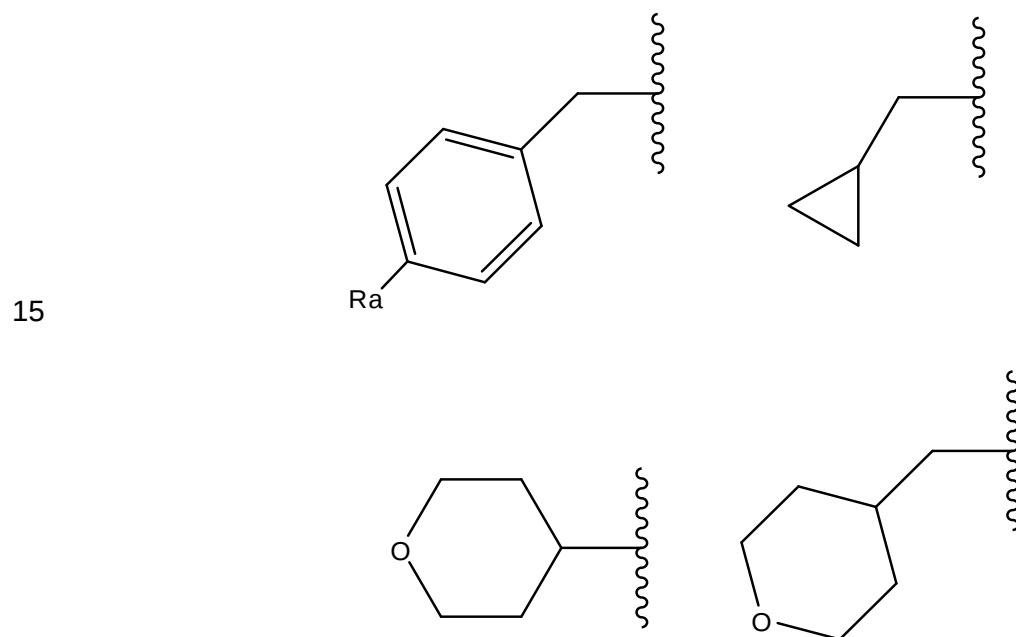
compuestos de la invención. Dichos derivados se podría producir fácilmente por los expertos en la técnica, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos de la invención: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfatos, ésteres de sulfonatos de sales metálicas, carbamatos y amidas. Los ejemplos de procedimientos bien conocidos de producción de profármaco de un compuesto activo dado son bien conocidos por los expertos en la técnica y se pueden encontrar, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor y Francis (abril 2002).

Cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto de fórmula (I) está dentro del alcance de la invención. Los profármacos particularmente favorecidos son los que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención cuando dichos compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que potencian la administración del compuesto original en un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con relación a las especies originales.

En un modo de realización particular y preferente de la invención R_1 es un H; un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un heterocicloalquilo 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo

C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un -(C(R₄)₂)_m-cicloalquilo C₃₋₉, estando el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; o un -(C(R₄)₂)_m-arilo, siendo el grupo arilo un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo en el que **R**₄ y **m** son como se expresan anteriormente para la fórmula (I).

En un modo de realización aún más particular y preferente, **R**₁ es H, un alquilo C₁₋₆ o un grupo seleccionado de:



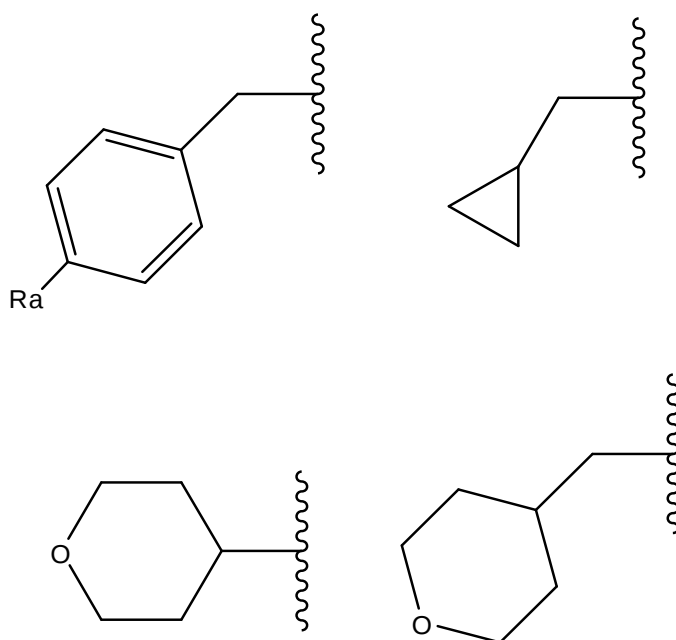
en el que **R**_a representa un hidrógeno, un halógeno, alquilo C₁₋₃, o un trihaloalquilo.

20 En otro modo de realización particular de la invención, **R**₂ es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno.

En otro modo de realización particular de la invención, **R**₃ es un H; un alquilo C₁₋₆; -(C(R₄)₂)_m-cicloalquilo C₃₋₉; un grupo -

SO_2R_5 ; un grupo $-\text{COR}_6$; o un grupo $-\text{CO}_2\text{R}_7$; en el que R_4 y m son como se define en la reivindicación 1 y R_5 , R_6 y R_7 son alquilo C_{1-6} .

- 5 El modo de realización más preferente de la invención es el de los compuestos de fórmula general I en la que R_1 es H, un alquilo C_{1-6} o un grupo seleccionado de:



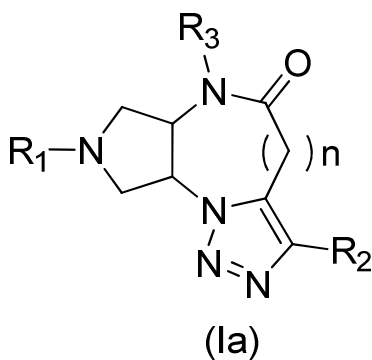
10

en el que R_a representa un hidrógeno, un halógeno, alquilo C_{1-3} , o un trihaloalquilo;

R_2 es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno; y

- 15 R_3 es un H; un alquilo C_{1-6} ; $-(\text{C}(\text{R}_4)_2)_m$ -cicloalquilo C_{3-9} ; un grupo $-\text{SO}_2\text{R}_5$; un grupo $-\text{COR}_6$; o un grupo $-\text{CO}_2\text{R}_7$; en el que R_4 y m son como se expresan anteriormente para la fórmula (I) y R_5 , R_6 y R_7 son alquilo C_{1-6} .

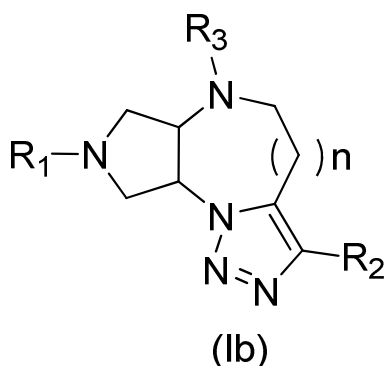
- 20 Un modo de realización específico de la invención es en el que los compuestos triazólicos tricíclicos de la invención representan un compuesto con la fórmula general (Ia):



en la que R_1 , R_2 , R_3 y n tienen los mismos significados como se define anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

5 o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

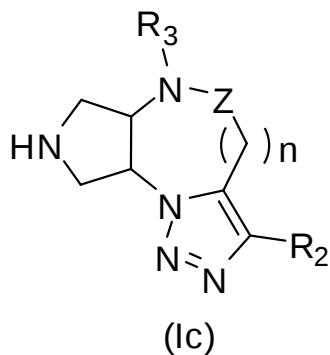
Otro modo de realización específico de la invención es en el que los compuestos triazólicos tricíclicos de la invención
10 representan un compuesto con la fórmula general (Ib):



en la que R_1 , R_2 , R_3 y n tienen los mismos significados como se
15 define anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

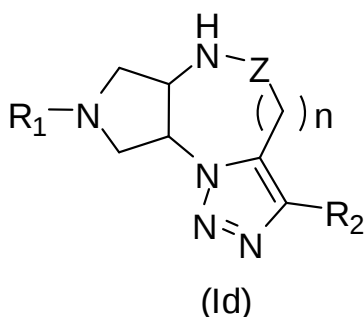
o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro modo de realización específico de la invención es en el
20 que los compuestos triazólicos tricíclicos de la invención representan un compuesto con la fórmula general (Ic):



en la que R_2 , R_3 , Z y n tiene los mismos significados como se define anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

5 Otro modo de realización específico de la invención es en el que los compuestos triazólicos tricíclicos de la invención representan un compuesto con la fórmula general (Id):

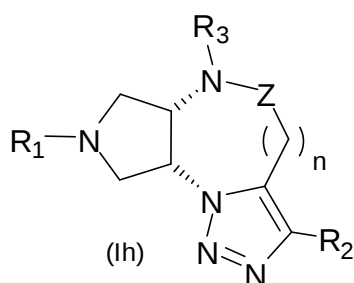
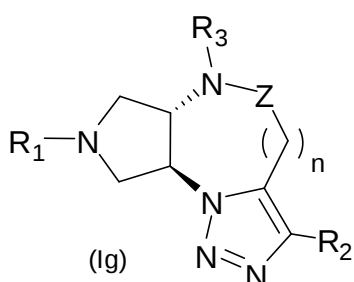
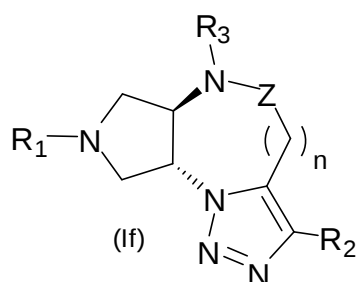
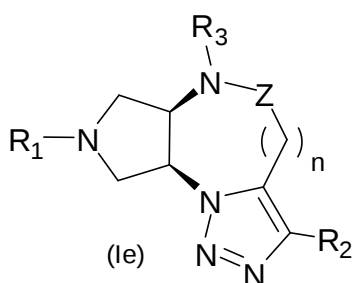


10 en la que R_1 , R_3 , Z y n tiene los mismos significados como se define anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

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

20 En particular, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden tener centros asimétricos y por tanto existir en diferentes formas enantiómeras o

diastereómeras en consecuencia con las siguientes fórmulas generales:



5 en las que R_1 , R_2 , R_3 , Z y n tienen el significado definido anteriormente.

Entre todos los compuestos descritos en la fórmula general (I), son particularmente preferentes cualquiera de los compuestos
10 seleccionados de:

- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrólo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrólo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona,
15
- (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrólo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-1-((5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrólo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-5(5aH)-il)etanona,
20

- (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina-4-ona,
- 3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina-5(5aH)-carboxilato de (rac)-(5a,8a-trans)-terc-butilo,
- 7-(4-fluorobencil)-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina-5(5aH)-carboxilato de (rac)-(5a,8a-trans)-terc-butilo,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-(4-fluorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-pentil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-5-metil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- (rac)-(5a,8a-cis)-7-pentil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- (5aS,8aR)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,

- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-5-metil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac) 1-((5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-5(5aH)-il)propan-1-ona,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans) - 7-(ciclopropil-metil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- 10 • clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans) -3-fenil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans) -7-bencil-5-(metilsulfonil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- 15 • clorhidrato de (5aS,8aS)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- 20 • clorhidrato de (5aS,8aS)-7-(4-fluorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- 25 • clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-chlorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,

- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-fenil-7-(4-(trifluorometil)bencil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-fenil-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-3-(2-fluorofenil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- 10 • clorhidrato de (5aR,8aR)-7-bencil-3-(2-fluorofenil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(6a,9a-cis)-8-bencil-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina,
- 15 • clorhidrato de (rac)-(6a,9a-cis)-8-bencil-3-fenil-6-propil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina,
- clorhidrato de (rac)-(6a,9a-cis)-8-bencil-6-(ciclopropilmetil)-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina,
- 20 • clorhidrato de (rac) 1-((6a,9a-cis)-8-bencil-3-fenil-4,5,7,8,9,9a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(6aH)-il)propan-1-ona,
- 25 • clorhidrato de (6aR,9aS)-8-bencil-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina,

- clorhidrato de (6aS,9aR)-8-bencil-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]- diazepina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-cis)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona y
- (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-5-metil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona.

10

En otro aspecto, la invención se refiere a los procedimientos para obtener los compuestos de fórmula general (I). Se han desarrollado varios procedimientos para obtener todos los compuestos de la invención, y los procedimientos se explicarán a continuación en los procedimientos A, B y C.

15

Los productos de reacción obtenidos se pueden purificar, si se desea, por procedimientos convencionales, tales como cristalización y cromatografía. Cuando los procedimientos descritos a continuación para la preparación de los compuestos de la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si hay centros quirales, los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar por síntesis enantioespecífica o bien por resolución.

20

25

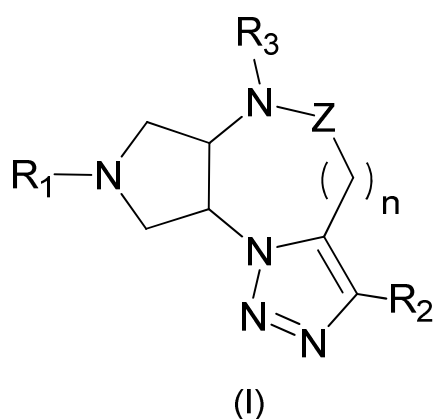
Procedimiento A

30

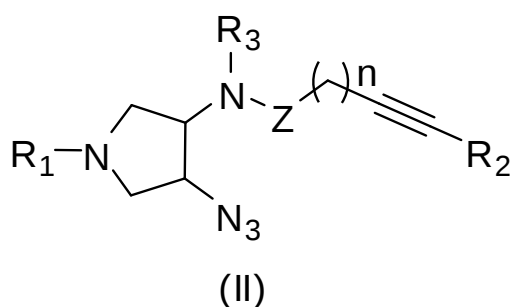
El procedimiento A representa un primer procedimiento para sintetizar compuestos de acuerdo con la fórmula general (I).

El procedimiento A permite la preparación de compuestos de fórmula general (Ia) y (Ib), es decir, compuestos de fórmula (I) en la que Z representa un $-\text{CH}_2-$ o un $\text{C}=\text{O}$.

- 5 En este sentido, se presenta un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):



- 10 que comprende la reacción de cicloadición de un compuesto de fórmula general (II) o sus enantiómeros:



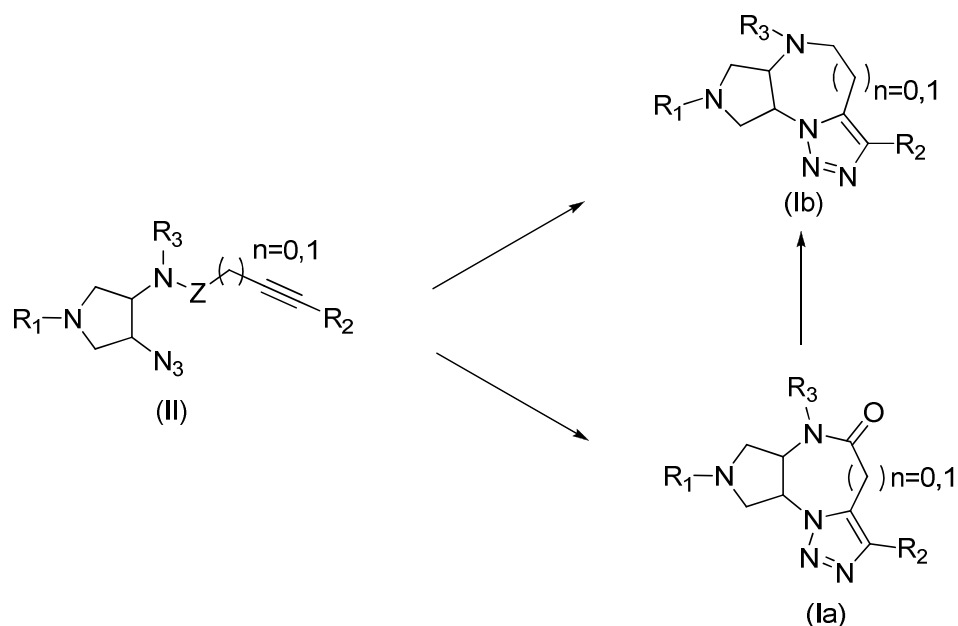
- 15 en la que R_1 , R_2 , R_3 , Z y n son como antes para la fórmula general (I).

La reacción de cicloadición del compuesto (II) se lleva a cabo preferentemente en un disolvente apolar tal como, por ejemplo, xileno o tolueno. La temperatura usada en la reacción está preferentemente en el intervalo de temperaturas ambiente a reflujo.

El esquema 1 es una representación de la reacción de cicloadición para el caso en el que Z representa un $-\text{CH}_2-$ o $\text{C}=\text{O}$ dando lugar a los compuestos (Ia) y (Ib) respectivamente.

5

Esquema 1

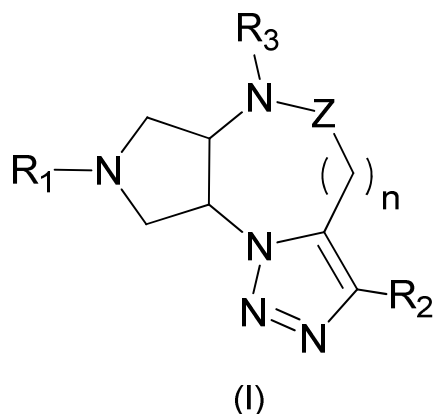


Como se representa en el esquema 1, los compuestos de fórmula general (Ib) también se pueden obtener por reducción de compuestos de fórmula general (Ia). La reacción de reducción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano (THF) en presencia de un agente reductor tal como LiAlH_4 o BH_3 a una temperatura que varía de temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente

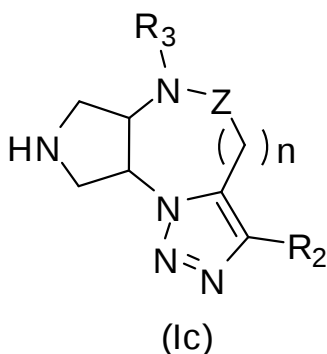
Procedimiento B

El procedimiento B representa una forma alternativa del procedimiento A para preparar compuestos de fórmula general (I).

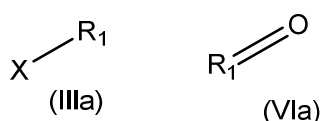
En este sentido, se describe un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):



5 que comprende la reacción en un disolvente orgánico de un compuesto de fórmula general (Ic):



10 con un compuesto de fórmula general (IIIa) o (VIa):



en la que **R₁**, **R₂**, **R₃**, **Z** y **n** son como se define anteriormente
15 para la fórmula (I) y X es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno o sulfonato.

Cuando el compuesto (Ic) se hace reaccionar con (IIIa) la reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de una
20 base tal como diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina o NaH,

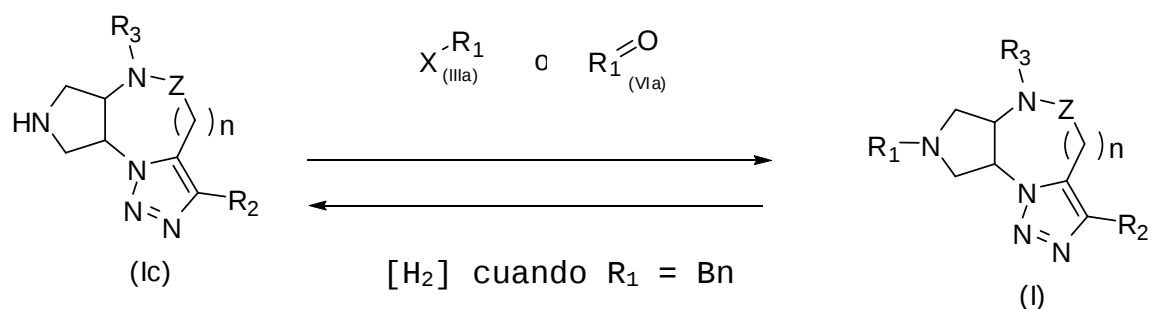
en un disolvente orgánico tal como diclorometano (DCM), THF o DMF.

Como alternativa, la reacción del compuesto (Ic) con un
5 derivado carbonilo (VIa) se lleva a cabo en presencia de un
agente reductor tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, en un disolvente orgánico
tal como dicloroetano (DCE). En algunos casos, adicionalmente,
la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal
como DIPEA o TEA, o de forma alternativa, en presencia de un
10 ácido, preferentemente ácido acético. El tipo de derivado
carbonilo de fórmula (VIa) que se va a usar dependerá del
significado del sustituyente final R_1 deseado. Por ejemplo, si
se pretende que R_1 represente un grupo metilo, se debe usar
formaldehído en la reacción, si se desea un grupo etilo en la
15 posición R_1 se debe usar acetaldehído, etc.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R_1 es un bencilo (Bn)
se pueden convertir en compuestos de fórmula (Ic) ($\text{R}_1=\text{H}$). Esta
conversión se puede lograr por la reacción de los compuestos
20 de fórmula (I) con formiato de amonio en presencia de un
catalizador tal como Pd en carbono y en un disolvente polar,
tal como metanol. La temperatura de reacción debe estar entre
de 20 °C a 75 °C. De forma alternativa, la desprotección se
puede realizar por hidrogenación con hidrógeno también
25 preferentemente en presencia de un catalizador tal como Pd en
carbono y en un disolvente polar, tal como metanol. La reacción
también se puede realizar en presencia adicional de un ácido
preferentemente HCl.

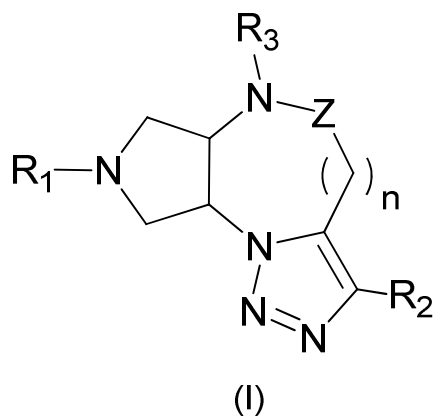
30 Las reacciones del procedimiento B se representan en el esquema

Esquema 2

**Procedimiento C**

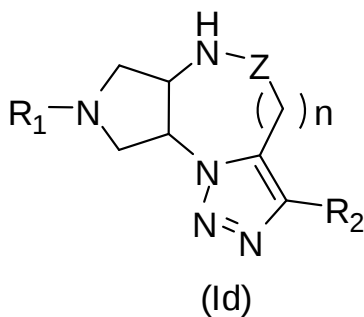
- 5 El procedimiento C representa un procedimiento adicional para sintetizar compuestos de acuerdo con la fórmula general (I).

En este sentido, se describe un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):



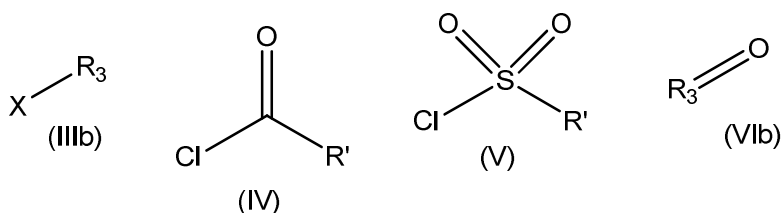
10

que comprende la reacción en un disolvente orgánico de un compuesto de fórmula general (Id):



15

con un compuesto de fórmula general (IIIb), (IV), (V) o (VIb):



en la que R_1 , R_2 , R_3 , Z y n son como se define anteriormente para la fórmula (I), R' representa R_5 o R_6 como se define
 5 anteriormente para la fórmula (I) y X es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno o sulfonato.

Cuando el compuesto (Id) se hace reaccionar con (IIIb), (IV) o (V) la reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia
 10 de una base tal como diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina (TEA) o NaH, en un disolvente orgánico tal como diclorometano (DCM), THF o DMF.

Como alternativa, la reacción del compuesto (Id) con un
 15 derivado carbonilo (VIb) se lleva a cabo en presencia de un agente reductor tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, en un disolvente orgánico tal como dicloroetano (DCE). En algunos casos, adicionalmente, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como DIPEA o TEA, o de forma alternativa, en presencia de un
 20 ácido, preferentemente ácido acético. El tipo de derivado carbonilo de fórmula (VIb) que se va a usar dependerá del significado del sustituyente final R_3 deseado. Por ejemplo, si se pretende que R_3 represente un grupo metilo, se debe usar formaldehído en la reacción, si se desea un grupo etilo en la
 25 posición R_3 se debe usar acetaldehído, etc.

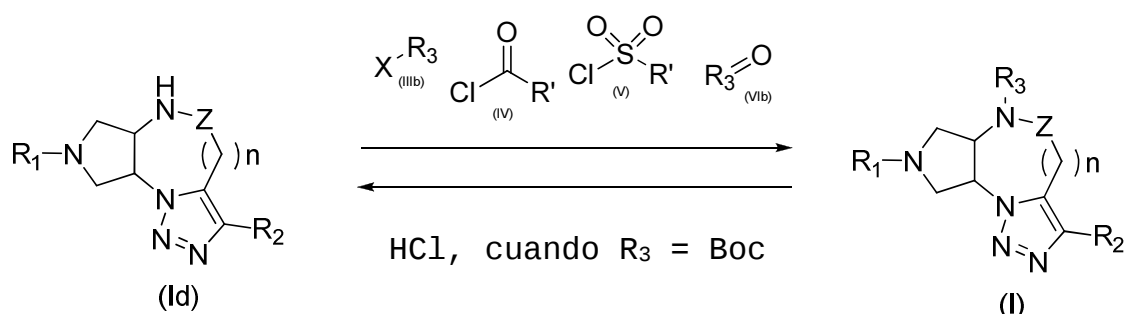
Los compuestos de fórmula (I) en la que R_3 es un tertbutoxicarbonilo (Boc) se pueden convertir en compuestos de

fórmula (Id) ($R_3=H$) por reacción con un ácido preferentemente HCl o ácido trifluoroacético.

Las reacciones del procedimiento C se representan en el esquema

5 3:

Esquema 3

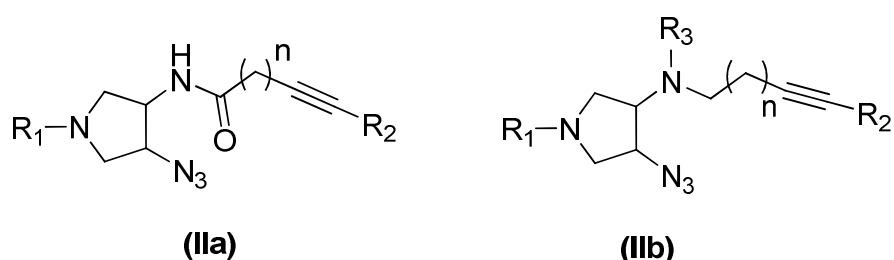


Los compuestos de fórmula (II), (IIIa), (IIIb), (IV), (V),
 10 (VIa), (VIb) como se muestra anteriormente o los compuestos
 (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV) y (XV)
 mencionados a continuación están comercialmente disponibles o
 se pueden preparar por reacciones rutinarias para un experto
 en la técnica.

15

En particular, el compuesto de fórmula general (II) se puede
 preparar de dos formas diferentes dependiendo de si Z es $-\text{CH}_2-$
 o $\text{C}=\text{O}$.

20 En este sentido, los compuestos de fórmula general (II)
 engloban los compuestos de fórmula general (IIa) y (IIb):

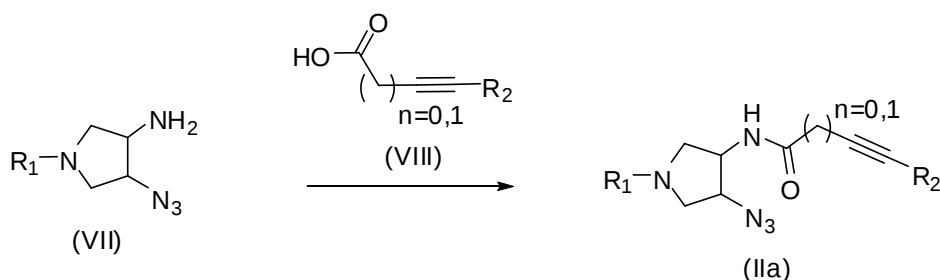


en las que R_1 , R_2 , R_3 y n tienen los significados que se definen anteriormente para la fórmula (I).

5 El esquema 4a a continuación representa la reacción para preparar compuestos de fórmula (IIa) o sus enantiómeros. Como se observa, el compuesto (IIa) se puede preparar por la reacción de un compuesto de fórmula (VII) o sus enantiómeros con un ácido carboxílico (VIII) en presencia de un agente
10 activador de acoplamiento, preferentemente clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), un aditivo de acoplamiento, preferentemente 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y en presencia de una base, preferentemente DIPEA o TEA. La reacción tiene lugar en un disolvente orgánico, tal como DCM.

15

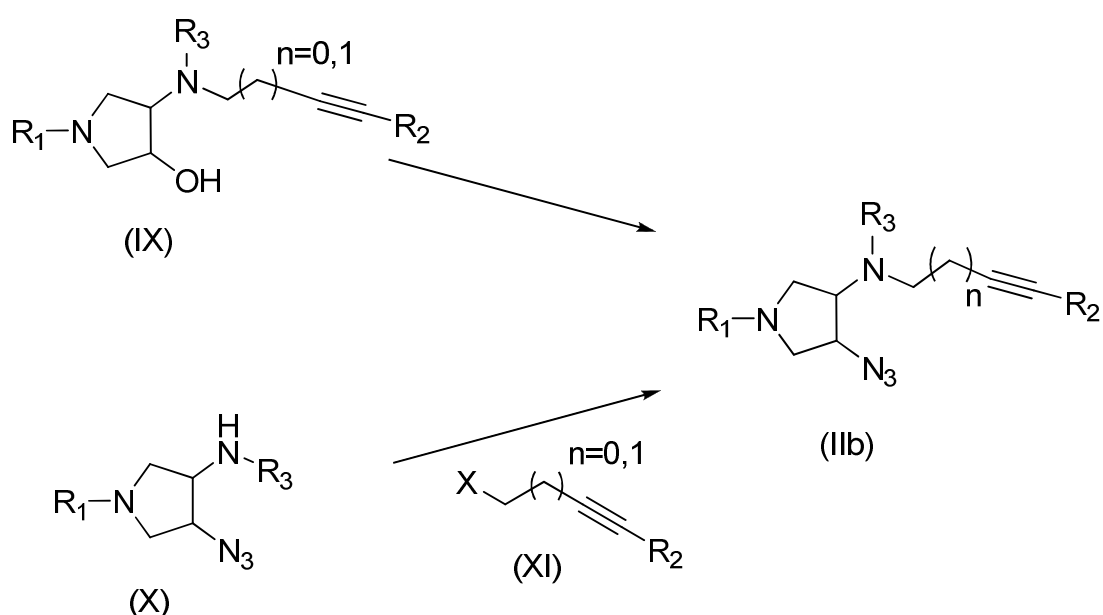
Esquema 4a



20 Los compuestos de fórmula general (IIb) se pueden preparar como se representa a continuación en el esquema 4b) por la reacción de un alcohol de fórmula (IX) o sus enantiómeros con difenilfosforilazida, azadicarboxilato de diisopropilo y trifenilfosfina en un disolvente orgánico, preferentemente
25 THF, en un intervalo de temperaturas de 0 °C a 50 °C. Como alternativa, los compuestos de fórmula (IIb) se pueden preparar por la reacción de un compuesto de fórmula (X) o sus enantiómeros con un compuesto de fórmula (XI), en la que X es

un grupo saliente adecuado como halógeno o sulfonato, en presencia de una base, preferentemente NaH. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, tal como DMF o THF, en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a 5 temperatura de reflujo.

Esquema 4b



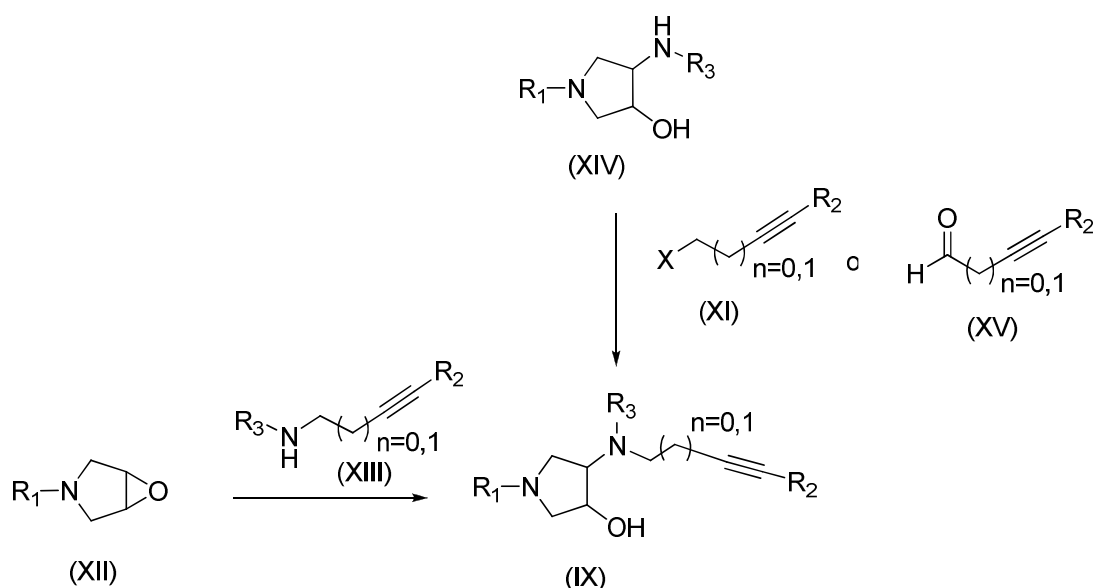
- 10 Los intermedios de fórmula general (IX) o sus enantiómeros, en la que R₁, R₂, R₃ y n tienen los significados que se definen anteriormente, se pueden preparar de varias formas como se describe en el esquema 5 a continuación.
- 15 Un compuesto de fórmula (IX) se puede preparar por la reacción de un epóxido de fórmula (XII) con una amina (XIII), preferentemente en presencia de un catalizador, tal como LiClO₄, en un disolvente polar, tal como acetonitrilo (ACN), en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a 20 temperatura de reflujo del disolvente.

De forma alternativa, los intermedios de la fórmula general (IX) o sus enantiómeros se pueden preparar por reacción de un

aminoalcohol de fórmula (XIV) o sus enantiómeros con un compuesto de fórmula (XI), en la que X es un grupo saliente adecuado, tal como halógeno o sulfonato, en presencia de una base, preferentemente K_2CO_3 . La reacción se lleva a cabo en un disolvente polar, tal como ACN, en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente.

En otra alternativa, los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar por la reacción con un aldehído (XV), en presencia de un agente reductor, preferentemente $NaBH(OAc)_3$. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente DCE y en algunos casos, adicionalmente en presencia de una base, tal como DIPEA o TEA. La reacción entre (IX) y (XV) se puede llevar a cabo de forma alternativa en presencia de $NaBH_4$ en un disolvente polar, preferentemente MeOH, en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente.

Esquema 5



Los compuestos de fórmula general (IX) con estereoquímica *cis* o sus enantiómeros, en la que R₁, R₂ y tienen los significados que se definen anteriormente, se pueden preparar como se describe en el esquema 6. La reacción comprende
5 consecutivamente las etapas de:

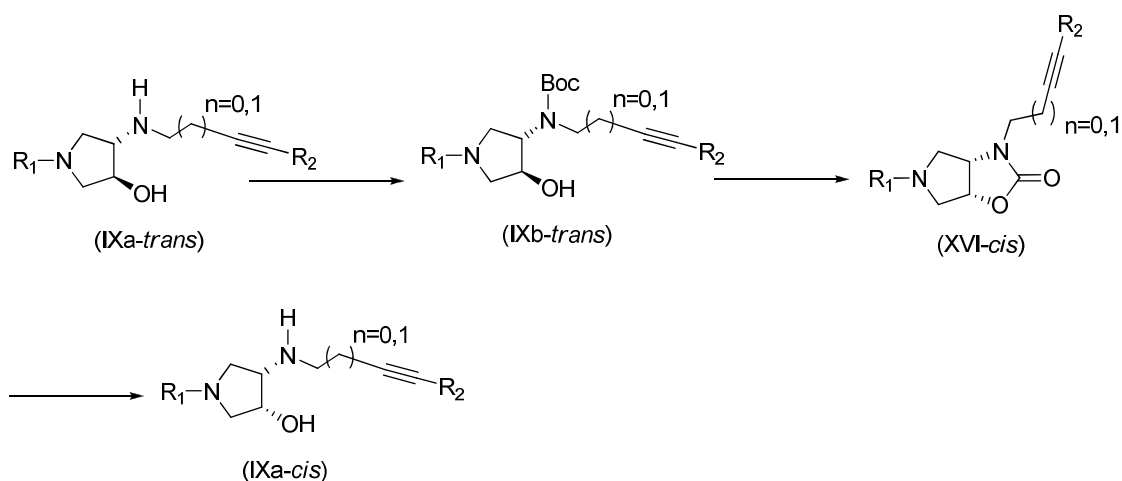
a) La reacción de un compuesto de fórmula IXa-*trans* o sus enantiómeros con un anhídrido terc-butoxicarbonilo en presencia de una base, preferentemente TEA, en un disolvente
10 orgánico, preferentemente DCM, en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente.

b) La reacción de un compuesto de fórmula IXb-*trans* o sus
15 enantiómeros con cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base, preferentemente TEA, en un disolvente orgánico, preferentemente DCM, en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente.

20 c) La hidrólisis de un compuesto de fórmula XVI-*cis* o sus enantiómeros con una base, preferentemente NaOH, en una mezcla de disolvente orgánico y agua, preferentemente una mezcla de MeOH y agua, en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente.

25

Esquema 6



Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso terapéutico de los compuestos de fórmula general (I). Como se menciona anteriormente, los compuestos de fórmula general (I)

5 muestran una fuerte afinidad a receptores sigma y se pueden comportar como agonistas, antagonistas, agonistas inversos, antagonistas parciales o agonistas parciales de los mismos. Por lo tanto, los compuestos de fórmula general (I) son útiles como medicamentos.

10

Son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de trastornos y enfermedades mediadas por receptores sigma, en especial, receptores sigma-1. En este sentido, los compuestos de fórmula (I) son muy buenos ansiolíticos e inmunosupresores y son muy

15 útiles en el tratamiento y profilaxis de diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficit de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición,

20 enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión,

ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias.

Los compuestos de fórmula (I) son especialmente adecuados para
5 el tratamiento de dolor, en especial dolor neuropático, dolor
inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia
y/o hiperalgesia. El dolor se define por la International
Association for the Study of Pain (IASP) como "una experiencia
10 sensorial y psíquica desagradable asociada con un daño tisular
real o potencial, o descrita en términos de dicho daño" (IASP,
Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002),
210). A pesar de que el dolor siempre es subjetivo, se pueden
clasificar sus causas o síndromes.

15 En un modo de realización preferente, los compuestos de la
invención se usan para el tratamiento y profilaxis de alodinia
y más específicamente alodinia mecánica o térmica.

En otro modo de realización preferente, los compuestos de la
20 invención se usan para el tratamiento y profilaxis de
hiperalgesia.

En otro modo de realización preferente, los compuestos de la
invención se usan para el tratamiento y profilaxis de dolor
25 neuropático y más específicamente para el tratamiento y
profilaxis de hiperpatía.

Un aspecto relacionado de la invención se refiere al uso de
los compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un
30 medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos y

enfermedades mediadas por receptores sigma, como se explica anteriormente.

Otro aspecto relacionado de la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de trastornos y enfermedades mediadas por receptores sigma, como se explica anteriormente que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) a un sujeto que lo necesita.

10

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) o una sal, profármaco, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, aditivo, coadyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

La composición farmacéutica de la invención se puede formular como un medicamento en diferentes formas farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto que se une al receptor sigma y opcionalmente al menos otra sustancia activa y/o opcionalmente al menos una sustancia auxiliar.

20

Las sustancias auxiliares o aditivos se pueden seleccionar entre vehículos, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores de sabor tales como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, esto puede implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o vehículos para una aplicación parenteral. La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos y las

30

cantidades que se van a usar dependerá de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se
5 puede adaptar a cualquier forma de administración, ya sea por
vía oral o parenteral, por ejemplo por vía pulmonar, nasal,
rectal y/o intravenosa.

Preferentemente, la composición es adecuada para
10 administración oral o parenteral, más preferentemente para
administración oral, intravenosa, intraperitoneal,
intramuscular, subcutánea, intratecal, rectal, transdérmica,
transmucosa o nasal.

15 La composición de la invención se puede formular para su
administración oral en cualquier forma seleccionada
preferentemente del grupo que consiste en comprimidos, grageas,
cápsulas, pastillas, chicles, polvos, gotas, geles, zumos,
jarabes, soluciones y suspensiones.

20

La composición de la presente invención para administración
oral también puede ser en forma de multiparticulados,
preferentemente micropartículas, microcomprimidos, pellas o
gránulos, opcionalmente prensado en un comprimido, cargado en
25 una cápsula o suspendido en un líquido adecuado. Los líquidos
adecuados son conocidos por los expertos en la técnica.

Las preparaciones adecuadas para aplicaciones parenterales son
soluciones, suspensiones, pulverizaciones secas
30 reconstituibles o pulverizaciones.

Los compuestos de la invención se pueden formular como depósitos en forma disuelta o en parches, para su aplicación percutánea.

- 5 Las aplicaciones cutáneas incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

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

10

El medicamento respectivo también pueden contener (dependiendo de su vía de administración) una o más sustancias auxiliares conocidas por los expertos en la técnica. El medicamento de acuerdo con la presente invención se puede producir de acuerdo con procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

15

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

20

25

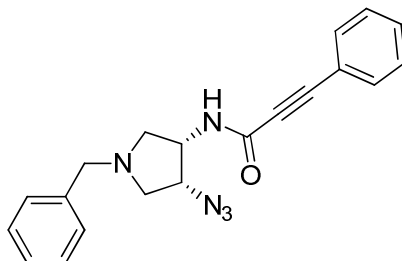
Los siguientes ejemplos son simplemente ilustrativos de determinados modos de realización de la invención y no se pueden considerar como restrictivos en modo alguno.

30

EJEMPLOS

Ejemplos de preparación de compuestos de fórmula (II)

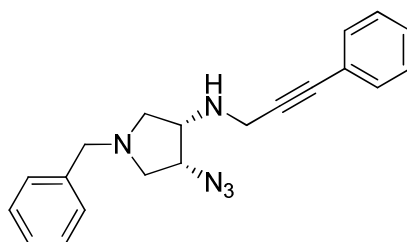
Síntesis de (*rac*)-N-((3,4-*cis*)-4-azido-1-bencilpirrolidin-3-il)-3-fenil-propiolamida



Se agitó una mezcla de ácido fenilpropiónico (2,6 g, 18 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (3,4 g, 18 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (2,4 g, 18 mmol) en DCM (80 ml) a t.a. durante 1,5 h y a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de (*rac*)-(3,4-*cis*)-4-azido-1-bencilpirrolidin-3-amina (3,2 g, 14,8 mmol) y DIPEA (7,8 ml, 44,4 mmol) en DCM (80 ml) a 0 °C y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta t.a. y se agitó durante 20 h. Se lavó la mezcla de reacción con solución saturada acuosa de NaHCO₃ y después con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano hexano:acetato de etilo (7:3), proporcionó el compuesto del título (2,75 g, rendimiento del 54 %).

RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,57 (m, 2H), 7,46-7,28 (m, 8H), 6,42 (d, J=8Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,79 (dd, J₁=3,2Hz, J₂=10,7Hz, 1H), 2,59 (dd, J₁=6,1Hz, J₂=9,8Hz, 1H).

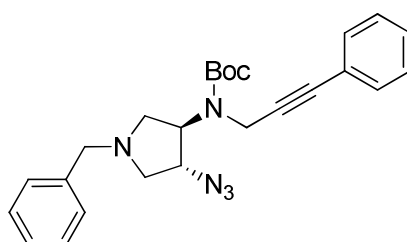
Síntesis de (*rac*)-(3,4-*cis*)-4-azido-1-bencil-N-(3-fenilprop-2-in-1-il)pirrolidin-3-amina



A una solución de trifenilfosfina (343 mg, 1,3 mmol) en THF seco (10 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se le añadió una solución de (*rac*)-(3,4-*trans*)-1-bencil-4-((3-fenilprop-2-in-1-il)amino)pirrolidin-3-ol (250 mg, 0,82 mmol) en THF (5 ml), azodicarboxilato de diisopropilo (0,25 ml, 1,3 mmol) y difenilfosforilazida (0,28 ml, 1,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 20 h y a continuación se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 30 %, proporcionó el compuesto del título (190 mg, rendimiento del 70 %).

RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,40 (m, 2H), 7,31 (m, 8H), 4,10 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,69 (d, $J=3,2\text{Hz}$, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,11 (dd, $J_1=5,7\text{Hz}$, $J_2=10,5\text{Hz}$, 1H), 3,05 (dd, $J_1=7,2\text{Hz}$, $J_2=9,3\text{Hz}$, 1H), 2,74 (dd, $J_1=3,6\text{Hz}$, $J_2=10,5\text{Hz}$, 1H), 2,48 (dd, $J_1=7,7\text{Hz}$, $J_2=9,3\text{Hz}$, 1H).

20 Síntesis de ((3,4-*trans*)-4-azido-1-bencilpirrolidin-3-il)(3-fenil-prop-2-in-1-il)carbamato de (*rac*)-terc-butilo



A una suspensión de NaH (15 mg, 0,37 mmol, 60 % en aceite mineral) en DMF (3 ml) enfriado a 0 °C, se le añadió gota a

gota una solución de ((3,4-*trans*)-4-azido-1-bencilpirrolidin-3-il)carbamato de (*rac*)-terc-butilo (80 mg, 0,25 mmol) en DMF (3 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. (3-Bromoprop-1-in-1-il)benceno (64 mg, 0,328 mmol) a 0 °C y se
 5 dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta t.a. y se agitó durante 20 h. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 100 % proporciona el compuesto del título (56 mg, rendimiento del 51 %).

10

RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,34 (m, 10H), 4,49 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,64 (sistema AB, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,86 (d, J=6,7Hz, 2H), 2,48 (dd, J₁=5,7Hz, J₂=9,8Hz, 1H), 1,52 (s, 9H).

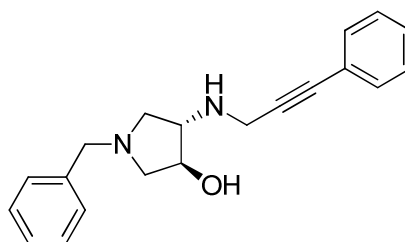
15

De forma alternativa: A una solución de (*rac*)-(3,4-*trans*)-4-azido-1-bencil-N-(3-fenilprop-2-in-1-il)pirrolidin-3-amina (0,88 g, 2,7 mmol) y TEA (0,6 ml, 4,0 mmol) en DCM (50 ml), se le añadió anhídrido de terc-butoxicarbonilo (0,7 g, 3,2
 20 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C en atmósfera de argón durante 20 h. Se añadió DCM y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 20 %, proporcionó el compuesto del título
 25 (0,67 g, rendimiento del 65 %).

Ejemplos de preparación de intermedios de fórmula (IX) y (XVI)

(*rac*)-(3,4-*trans*)-1-bencil-4-((3-fenilprop-2-in-1-il)amino)pirrolidin-3-ol

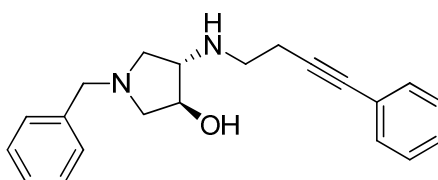
30



Se calentó una mezcla de 3-bencil-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (374 mg, 2,1 mmol), LiClO_4 (1,1 g, 10,1 mol) y 3-fenilprop-2-in-1-amina (350 mg, 2,67 mmol) en ACN (12 ml) a 90 °C durante 16 h. Se evaporó el disolvente, se suspendió el producto en bruto en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 100 %, proporcionó el compuesto del título (488 mg, rendimiento del 74 %).

RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,41 (m, 2H), 7,32 (m, 8H), 4,08 (m, 1H), 3,67 (sistema AB, 2H), 3,64 (sistema AB, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,17 (dd, $J_1=6,8\text{Hz}$, $J_2=9,4\text{Hz}$, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,21 (dd, $J_1=5,6\text{Hz}$, $J_2=9,5\text{Hz}$, 1H).

(3S,4S)-1-bencil-4-((4-fenilbut-3-in-1-il)amino)pirrolidin-3-ol

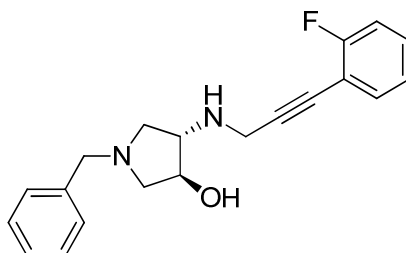


A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 4-fenilbut-3-in-1-ilo (1,25 g, 4,0 mmol) y (3S,4S)-4-amino-1-bencilpirrolidin-3-ol (760 mg, 3,95 mmol) en AcN (18 ml), se le añadió K_2CO_3

(1,6 g, 11,9 mmol) y se calentó la solución a 90 °C en un tubo sellado durante 20 h. Se enfrió la reacción a t.a., se añadió acetato de etilo y se lavó la mezcla con agua (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por
 5 cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, DCM a MeOH al 10 %, proporcionó el compuesto del título (650 mg, rendimiento del 51 %).

RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,40 (m, 2H), 7,31 (m, 8H),
 10 4,07 (m, 1H), 3,67 (sistema AB, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,64 (t, J=6,6Hz, 2H), 2,24 (dd, J₁=5,0Hz, J₂=9,2Hz, 1H).

**(rac)-(3,4-trans)-1-bencil-4-((3-(2-fluorofenil)prop-2-yn-1-
 15 il)amino) pirrolidin-3-ol**

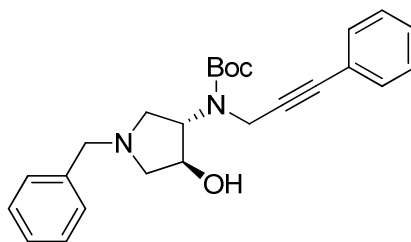


A una solución de (rac)-(3,4-trans)-4-amino-1-bencilpirrolidin-3-ol (1,5 g, 7,8 mmol) en MeOH (70 ml) en
 20 atmósfera de nitrógeno, se le añadió 3-(2-fluorofenil)propiolaldehído (1,27 g, 8,58 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante dos horas. Se añadió lentamente NaBH₄ (0,47 g, 12,47 mmol) (precaución, reacción
 25 exotérmica) y se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h. Se retiró el disolvente a vacío y se disolvió el residuo en bruto en DCM y se lavó sucesivamente con solución saturada acuosa de NaHCO₃ y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y

se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, DCM a MeOH al 10 %, proporcionó el compuesto del título (1,81 g, rendimiento del 71 %).

5 RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,40 (m, 1H), 7,31 (m, 6H), 7,07 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,72 (sistema AB, 2H), 3,65 (sistema AB, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,18 (dd, $J_1=6,9\text{Hz}$, $J_2=9,5\text{Hz}$, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,24 (dd, $J_1=5,5\text{Hz}$, $J_2=9,5\text{Hz}$, 1H).

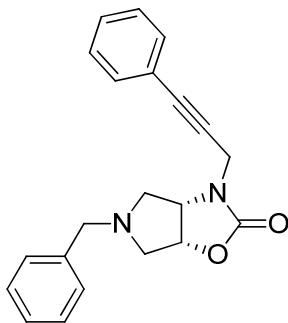
10 **((3,4-*trans*)-1-bencil-4-hidroxipirrolidin-3-il)(3-fenil-prop-2-in-1-il)carbamato de (*rac*)-terc-butilo**



A una solución de (*rac*)-(3,4-*trans*)-1-bencil-4-((3-fenilprop-
15 2-in-1-il)amino)pirrolidin-3-ol (1,69 g, 5,5 mmol) y TEA (1,2 ml, 8,6 mmol) en DCM (90 ml), se le añadió una solución de anhídrido terc-butoxicarbonilo (1,3 g, 6,1 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó la mezcla a t.a. en atmósfera de argón durante 20 h. Se añadió DCM y se lavó la fase orgánica con salmuera,
20 se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 100 %, proporcionó el compuesto del título (1,83 g, rendimiento del 82 %).

25 RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,32 (m, 10H), 4,31 (m, 4H), 3,66 (sistema AB, 2H), 2,95 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

(rac)-(3a,6a-cis)-5-bencil-3-(3-fenilprop-2-in-1-il)hexahidro-2H-pirrololo[3,4-d]oxazol-2-ona

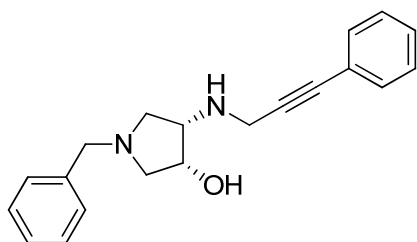


5 A una solución de ((3,4-*trans*)-1-bencil-4-hidroxipirrolidin-3-il)(3-fenil-prop-2-in-1-il)carbamato de (*rac*)-terc-butilo (1,83 g, 4,5 mmol) en DCM seco (100 ml) enfriado a 0 °C, se le añadió TEA (1,3 ml, 9,0 mmol) y se agitó durante 10 min; a continuación, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo
 10 (0,43 ml, 5,4 mmol) a 0 °C y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta t.a. y se agitó durante 65 h. Se añadió DCM y se lavó la fase orgánica con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se evaporó el disolvente para proporcionar el compuesto del título (1,85 g,
 15 rendimiento del 96 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,33 (m, 10H), 4,97 (dd, J₁=4,8Hz, J₂=7,9Hz, 1H), 4,60 (d AB sistema, 1H), 4,43 (dd, J₁=4,8Hz, J₂= 7,9Hz, 1H), 4,05 (d AB sistema, 1H), 3,68 (sistema
 20 AB, 2H), 3,22 (t, J=11,2Hz, 2H), 2,37 (dd, J₁=4,8Hz, J₂=11,2Hz, 1H), 2,22 (dd, J₁=4,8Hz, J₂=10,8Hz, 1H).

(rac)-(3,4-cis)-1-bencil-4-((3-fenilprop-2-in-1-il)amino)pirrolidin-3-ol

25



A una solución de (*rac*)-(3a,6a-*cis*)-5-bencil-3-(3-fenilprop-2-in-1-il)hexahidro-2H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-ona (1,85 g, 5,67
 5 mmol) en MeOH (50 ml), se le añadió una solución de NaOH (6,6 g, 167 mmol) en una mezcla de MeOH:agua (1:1, 10 ml) y se sometió a reflujo la mezcla durante 2 h. Se evaporó el MeOH, se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se
 10 filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, rendimiento del 76 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,32 (m, 10H), 4,22 (m, 1H),
 15 3,68 (sistema AB, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,92 (dd, J₁=5,7Hz, J₂=10,4Hz, 1H), 2,87 (dd, J₁=7,1Hz, J₂=9,2Hz, 1H), 2,64 (dd, J₁=2,8Hz, J₂=10,4Hz, 1H), 2,53 (dd, J₁=6,3Hz, J₂=9,2Hz, 1H).

20 Ejemplos de preparación de compuestos de fórmula general (I)

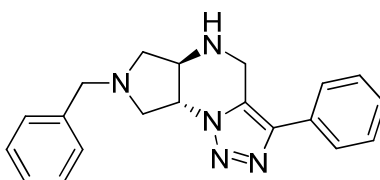
Condiciones del análisis HPLC: columna Agilent Eclipse XDB-C18, 4,6 x 150 mm, 5 μm; flujo 1 ml/min fase móvil A (H₂O+0,05 % TFA), B (ACN); 1/ gradiente del 5 % al 95 % B en 7 min, 2/
 25 isocrático 95 % B 5 min.

Preparación de clorhidrato: en los casos en los que se aislaron los compuestos como sal de clorhidrato, se disolvió la amina

correspondiente en acetato de etilo o una mezcla de acetato de etilo y MeOH, y se añadió una solución 1,25 M de HCl en etanol (1 equiv.). Después de 30 min de agitación, se concentró la mezcla a presión reducida para proporcionar el clorhidrato.

5

Ejemplo 1: (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina

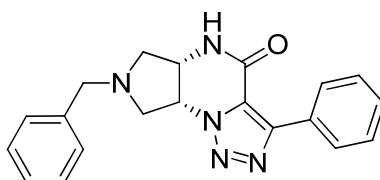


10

Se calentó una solución de (rac)-(3,4-trans)-4-azido-1-bencil-N-(3-fenilprop-2-in-1-il)pirrolidin-3-amina (450 mg, 1,36 mmol) en xileno (45 ml) a 135 °C durante 20 h. Se enfrió la mezcla de reacción a t.a. y se evaporó el disolvente. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH al 5 %, proporcionó el compuesto del título (240 mg, rendimiento del 53 %). Tiempo de retención de HPLC: 4,97 min; HRMS: 332,1887 (M+H).

15

Ejemplo 2: (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona



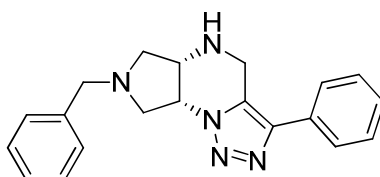
25

Se calentó una solución de (rac)-N-((3,4-cis)-4-azido-1-bencilpirrolidin-3-il)-3-fenilpropiolamida (2,2 g, 6,3 mmol) en xileno (230 ml) a 115 °C durante 20 h. Se enfrió la mezcla

de reacción a t.a. y se evaporó el disolvente. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 100 %, proporcionó el compuesto del título (2,06 g, rendimiento del 93 %). Tiempo de retención de HPLC: 5,33 min; HRMS: 346,1662 (M+H).

Se usó un procedimiento análogo a este para la preparación de los ejemplos 21-22, 28-30 y 34-35.

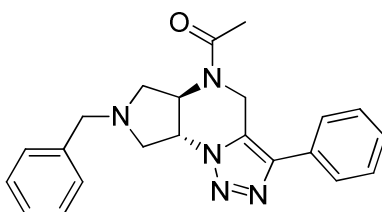
Ejemplo 3: (*rac*)-(5a,8a-*cis*)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo [3,4-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirazina



A THF seco (1 ml) en atmósfera de argón, se le añadió LiAlH₄ solución 1 M en THF (3,5 ml, 3,5 mmol) a 0 °C seguido de la adición de una solución de (*rac*)-(5a,8a-*cis*)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ona (0,40 g, 1,16 mmol) en THF seco (25 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 15 h. Se desactivó la reacción por el tratamiento secuencial a 0 °C con H₂O (2 ml) y solución de NaOH al 5 % (1 ml). Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se concentró el filtrado y se extrajo con DCM/agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 100 %, proporcionó el compuesto del título (230 mg, rendimiento del 60 %) como un sólido blanco. Tiempo de retención de HPLC: 5,13 min; HRMS: 332,1862 (M+H).

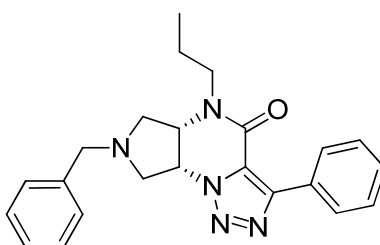
También se usó este procedimiento para la preparación de los ejemplos de fórmula (I): 12-15. En el caso del ejemplo 15, se realizó una purificación de HPLC semipreparativa quiral adicional del ejemplo 1. Condiciones: columna Chiralcel OD-H, hexano:etanol (70:30), flujo: 3,3 ml/min, volumen de inyección: 400 μ l (conc. 10 mg/ml en etanol). Tiempo de retención: 12,2 min (el otro enantiómero: 10,4 min).

Ejemplo 4: (*rac*)-1-((5a,8a-*trans*)-7-bencil-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-5(5aH)-il)etanona



A una solución de (*rac*)-(5a,8a-*trans*)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina (obtenida en el ejemplo 3, 50 mg, 0,15 mmol) en DCM seco (5 ml) en atmósfera de argón, se le añadieron DIPEA (39 mg, 0,30 mmol) y cloruro de acetilo (18 mg, 0,22 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 20 h. Se añadió DCM y se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 100 %, proporcionó el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 71 %). Tiempo de retención de HPLC: 5,21 min; HRMS: 370,1982 (M+H).

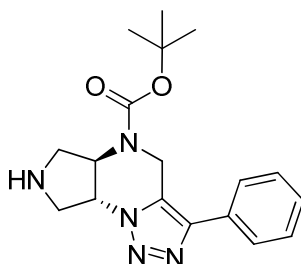
Ejemplo 5: (*rac*)-(5a,8a-*cis*)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona



A una suspensión de NaH (10 mg, 0,27 mmol, 60 % en aceite
 5 mineral) en THF seco(1 ml) enfriado a 0 °C en argón, se le
 añadió una solución de (*rac*)-(5a,8a-*cis*)-7-bencil-3-fenil-
 5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrólo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-
 a]pirazin-4-ona (obtenida en el ejemplo 2, 55 mg, 0,16 mmol)
 en THF seco (3 ml). Se agitó la mezcla resultante a t.a. durante
 10 30 min, se añadió 1-yodopropano (41 mg, 0,24 mmol) se agitó
 adicionalmente la suspensión a t.a. durante 20 h. Se añadió
 agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica
 sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por
 cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano
 15 a acetato de etilo al 100 %, proporcionó el compuesto del
 título (41 mg, rendimiento del 67 %). Tiempo de retención de
 HPLC: 5,88 min; HRMS: 410,1979 (M+Na).

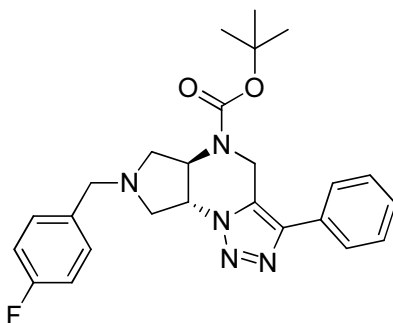
Se usó este procedimiento para la preparación de los ejemplos
 20 17, 20, 33 y 37.

**Ejemplo 6: 3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrólo[3,4-
 e][1,2,3] triazolo[1,5-a]pirazina-5(5aH)-carboxilato de (*rac*)-
 (5a,8a-trans)-terc-butilo:**



Se sometió a reflujo una mezcla de 7-bencil-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]-pirazina-5(5aH)-carboxilato de (*rac*)-(5a,8a-trans)-terc-butilo (360 mg, 0,83 mmol), formiato de amonio (630 mg, 10,0 mmol), y Pd al 10 % sobre carbono (72 mg, 20 % p/p) en MeOH (60 ml) durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de Celite. Se retiró el disolvente a vacío y se suspendió el residuo en DCM, se filtró y se evaporó, para proporcionar el producto del título (280 mg, rendimiento del 98 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,15 (bs, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 5,01 (sistema AB, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,03 (dd, $J_1=7,5\text{Hz}$, $J_2=10,4\text{Hz}$, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

Ejemplo 7: 7-(4-fluorobencil)-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina-5(5aH)-carboxilato de (*rac*)-(5a,8a-trans)-terc-butilo

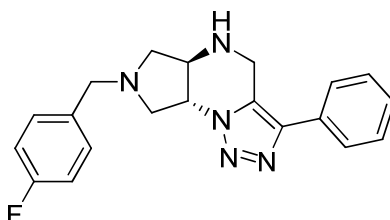


A una suspensión de 3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]-triazolo[1,5-a]-pirazina-5(5aH)-

carboxilato de (*rac*)-(5a,8a-trans)-terc-butilo (obtenido en el ejemplo 6, 70 mg, 0,20 mmol) en DCE (4 ml), se le añadieron 4-fluorobenzaldehído (31 mg, 0,24 mmol) y NaBH(OAc)₃ (65 mg, 0,31 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 20 h.

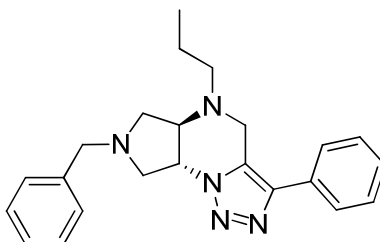
5 Se añadió DCM y se lavó la mezcla con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 100 %, proporcionó el compuesto del título (50 mg, rendimiento del 54 %). RMN de
10 ¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,74 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 4,97 (sistema AB, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,91 (sistema AB, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,41 (t, J=9,7Hz, 1H), 3,29 (t, J=9,7Hz, 1H), 1,48 (s, 9H).

15 **Ejemplo 8: clorhidrato de (*rac*)-(5a,8a-trans)-7-(4-fluorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina.**



20 A una suspensión de 7-(4-fluorobencil)-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]-triazolo[1,5-a]-pirazina-5(5aH)-carboxilato de (*rac*)-(5a,8a-trans)-terc-butilo (obtenido en el ejemplo 7, 47 mg, 0,10 mmol) en dioxano (0,25 ml), se le añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (0,34 ml,
25 1,35 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 65 h. Se retiró el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título (42 mg, rendimiento del 98 %). Tiempo de retención de HPLC: 5,11 min; HRMS: 350,1795 (M+H).

Ejemplo 9: (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina

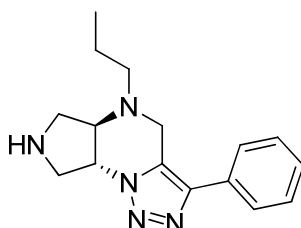


5

A una solución de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina (50 mg, 0,15 mmol) en DCE (3 ml), se le añadieron
 10 ácido acético (9 mg, 0,15 mmol), propionaldehído (11 mg, 0,18 mmol) y NaBH(OAc)₃ (48 mg, 0,23 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 4 h. Se añadió solución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se
 15 evaporó el disolvente y se purificó el residuo en bruto por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 40 %, para proporcionar el compuesto del título (39 mg, rendimiento del 69 %). Tiempo de retención de HPLC: 5,98 min; HRMS: 374,2350 (M+H).

20

Ejemplo 10: clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina.

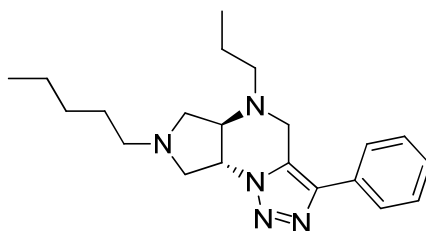


25 A una solución de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-

e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina (obtenida en el ejemplo 9, 120 mg, 0,32 mmol) en MeOH (15 ml), se le añadió una solución de HCl 1,25 M en MeOH (257 μ l, 0,32 mmol) en atmósfera de argón. Se añadió la solución resultante a una suspensión de Pd al 10 % sobre carbono (25 mg, 20 % p/p) en MeOH (1 ml) en atmósfera de hidrógeno. Se agitó la mezcla resultante en atmósfera de hidrógeno durante 20 h. Se purgó la mezcla de reacción con argón y se filtró a través de un tapón de Celite y se lavó con MeOH. Se retiró el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título (93 mg, rendimiento del 91 %). Tiempo de retención de HPLC: 5,11 min; HRMS: 284,1875 (M+H).

Se usó este procedimiento para la preparación del ejemplo 36.

Ejemplo 11: (*rac*)-(5a,8a-*trans*)-7-pentil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina



A una suspensión de clorhidrato de (*rac*)-(5a,8a-*trans*)-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina (obtenido en el ejemplo 10, 45 mg, 0,14 mmol) en DCE (3 ml), se le añadió DIPEA (19 mg, 0,14 mmol) y se agitó la mezcla durante 15 min. A la solución resultante, se le añadieron ácido acético (8,5 mg, 0,14 mmol), pentanal (15 mg, 0,17 mmol) y NaBH(OAc)₃ (48 mg, 0,23 mmol) y

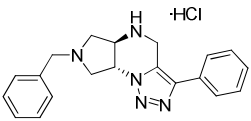
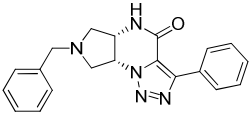
se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 2 h. Se añadió solución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se evaporó el disolvente para proporcionar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 100 %, para dar el compuesto del título (42 mg, rendimiento del 84 %). Tiempo de retención de HPLC: 6,07 min; HRMS: 354,2669 (M+H).

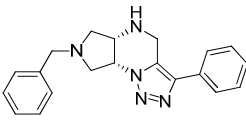
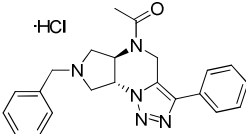
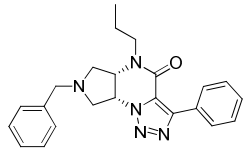
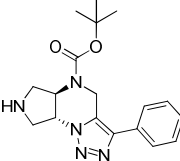
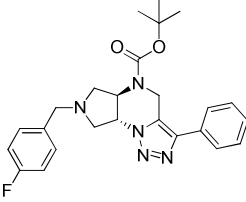
10

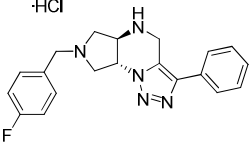
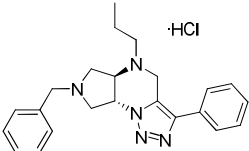
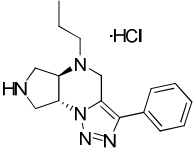
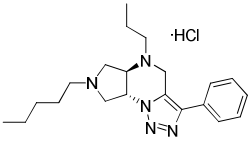
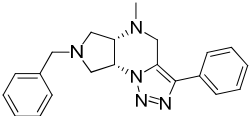
Se usó este procedimiento para la preparación de los ejemplos 16, 18-19, 23-27 y 31-32.

La tabla I a continuación, divulga los compuestos preparados de acuerdo con los procedimientos mencionados anteriormente:

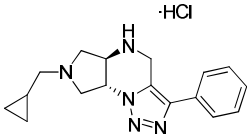
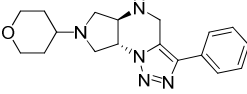
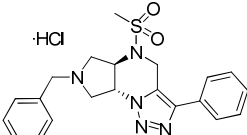
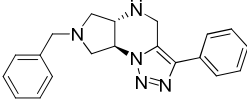
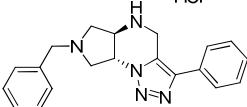
Tabla I

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC (tiempo de retención, min)	HRMS
1		clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans) -7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrólo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	4,97	332,1887 (M+H)
2		(rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrólo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona	5,33	346,1662 (M+H)

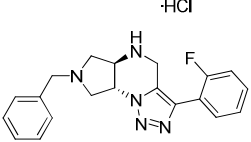
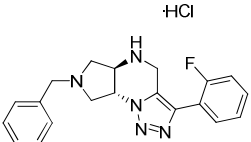
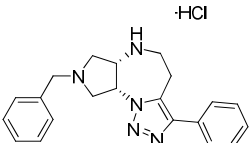
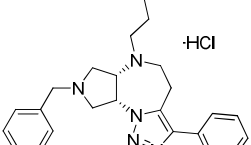
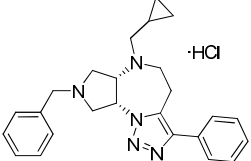
Ej .	Estructura	Nombre	HPLC (tiempo de retención, min)	HRMS
3		(rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,13	332,1862 (M+H)
4		clorhidrato de (rac) 1-((5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-5(5aH)-il)etanona	5,21	370,1982 (M+H)
5		(rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona	5,88	410,1979 (M+Na)
6		3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina-5(5aH)-carboxilato de (rac)-(5a,8a-trans)-terc-butilo	-	
7		7-(4-fluorobencil)-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina-5(5aH)-	-	-

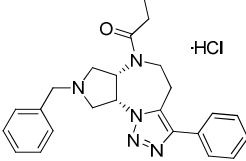
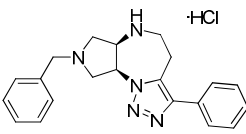
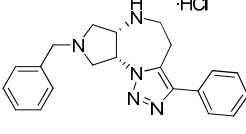
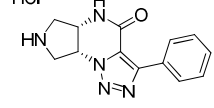
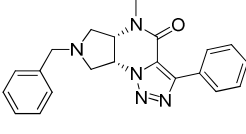
Ej .	Estructura	Nombre	HPLC (tiempo de retención, min)	HRMS
		carboxilato de (rac)- (5a,8a-trans)-terc-butilo		
8		clorhidrato de (rac)- (5a,8a-trans)-7-(4-fluorobencil) -3-fenil- 5,5a,6,7,8,8a-hexahidro- 4H-pirrólo[3,4- e][1,2,3]triazolo[1,5- a]pirazina	5, 11	350, 1795 (M+H)
9		clorhidrato de (rac)- (5a,8a-trans)-7-bencil-3- fenil-5-propil- 5,5a,6,7,8,8a-hexahidro- 4H-pirrólo[3,4- e][1,2,3]triazolo[1,5- a]pirazina	5, 98	374, 2350 (M+H)
10		clorhidrato de (rac)- (5a,8a-trans)-3-fenil-5- propil-5,5a,6,7,8,8a- hexahidro-4H-pirrólo[3,4- e][1,2,3]triazolo[1,5- a]pirazina	5, 11	284, 1875 (M+H)
11		clorhidrato de (rac)- (5a,8a-trans) -7-pentil- 3-fenil-5-propil- 5,5a,6,7,8,8a-hexahidro- 4H-pirrólo[3,4- e][1,2,3]triazolo[1,5- a]pirazina	6, 07	354, 2669 (M+H)
12		(rac)-(5a,8a-cis)-7- bencil-5-metil-3-fenil- 5,5a,6,7,8,8a-hexahidro- 4H-pirrólo[3,4-	5, 37	346, 2036 (M+H)

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC (tiempo de retención, min)	HRMS
		e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina		
13		(rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	6,03	374,2368 (M+H)
14		(rac)-(5a,8a-cis)-7-pentil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,33	312,2179 (M+H)
15		(5aS,8aR)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,12	332,1891 (M+H)
16		clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans) -7-bencil-5-metil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,34	346,2022 (M+H)
17		clorhidrato de (rac) 1-((5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-5(5aH)-il)propan-1-ona	5,47	388,2134 (M+H)

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC (tiempo de retención, min)	HRMS
18		clorhidrato de (rac)- (5a,8a-trans) - 7- (ciclopropil-metil)-3- fenil-5,5a,6,7,8,8a- hexahidro-4H-pirrólo[3,4- e][1,2,3]triazolo[1,5- a]pirazina	4,54	296,1888 (M+H)
19		clorhidrato de (rac)- (5a,8a-trans) -3-fenil-7- (tetrahidro-2H-piran-4- il)-5,5a,6,7,8,8a- hexahidro-4H-pirrólo[3,4- e][1,2,3]triazolo[1,5- a]pirazina	4,40	326,1996 (M+H)
20		clorhidrato de (rac)- (5a,8a-trans) -7-bencil- 5-(metilsulfonyl)-3- fenil-5,5a,6,7,8,8a- hexahidro-4H-pirrólo[3,4- e][1,2,3]triazolo[1,5- a]pirazina	5,64	410,1637 (M+H)
21		clorhidrato de (5aS,8aS)- 7-bencil-3-fenil- 5,5a,6,7,8,8a-hexahidro- 4H-pirrólo[3,4- e][1,2,3]triazolo[1,5- a]pirazina	4,98	332,1875 (M+H)
22		clorhidrato de (5aR,8aR)- 7-bencil-3-fenil- 5,5a,6,7,8,8a-hexahidro- 4H-pirrólo[3,4- e][1,2,3]triazolo[1,5- a]pirazina	4,99	332,1879 (M+H)

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC (tiempo de retención, min)	HRMS
23		clorhidrato de (5aS,8aS)-7-(4-fluorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrólo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,09	350,1792 (M+H)
24		clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrólo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,10	350,1791 (M+H)
25		clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-clorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrólo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,38	366,1488 (M+H)
26		clorhidrato de (5aR,8aR)-3-fenil-7-(4-(trifluorometil)bencil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrólo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,64	400,1753 (M+H)
27		clorhidrato de (5aR,8aR)-3-fenil-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrólo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	4,52	340,2121 (M+H)

Ej .	Estructura	Nombre	HPLC (tiempo de retención, min)	HRMS
28		clorhidrato de (rac)- (5a,8a-trans) -7-bencil- 3-(2-fluorofenil)- 5,5a,6,7,8,8a-hexahidro- 4H-pirrólo[3,4- e][1,2,3]triazolo[1,5- a]pirazina	4,99	350,1798 (M+H)
29		clorhidrato de (5aR,8aR)- 7-bencil-3-(2- fluorofenil)- 5,5a,6,7,8,8a-hexahidro- 4H-pirrólo[3,4- e][1,2,3]triazolo[1,5- a]pirazina	5,01	350,1797 (M+H)
30		clorhidrato de (rac)- (6a,9a-cis)-8-bencil-3- fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a- octahidropirrólo[3,4- b][1,2,3]triazolo[1,5- d][1,4]diazepina	5,17	346,2032 (M+H)
31		clorhidrato de (rac)- (6a,9a-cis)-8-bencil-3- fenil-6-propil- 4,5,6,6a,7,8,9,9a- octahidropirrólo[3,4- b][1,2,3]triazolo[1,5- d][1,4]diazepina	6,17	410,2324 (M+Na)
32		clorhidrato de (rac)- (6a,9a-cis)-8-bencil-6- (ciclopropilmetil)-3- fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a- octahidropirrólo[3,4- b][1,2,3]triazolo[1,5- d][1,4]diazepina	6,17	400,2506 (M+H)

Ej .	Estructura	Nombre	HPLC (tiempo de retención, min)	HRMS
33		clorhidrato de (rac) 1-((6a,9a-cis)-8-bencil-3-fenil-4,5,7,8,9,9a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(6aH)-il)propan-1-ona	5,68	424,2103 (M+H)
34		clorhidrato de (6aR,9aS)-8-bencil-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina	5,14	346,2 (M+H)
35		clorhidrato de (6aS,9aR)-8-bencil-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo [1,5-d][1,4]- diazepina	5,13	346,2 (M+H)
36		clorhidrato de (rac)-(5a,8a-cis)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona	5,41	256,1205 (M+H)
37		(rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-5-metil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona	5,36	382,1660 (M+Na)

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Estudio farmacológico

Se realizaron ensayos de preparación y unión de membranas cerebrales para el receptor σ_1 como se describe (DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner, y F. Y. Ford-Rice, 1992, Characterization of the binding of [3 H](+)pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain, Eur. J. Pharmacol. 227, 371-378) con algunas modificaciones. Se homogeneizaron cerebros de cobayas en 10 vol. (p/v) de Tris-HCl 50 mM sacarosa 0,32 M, pH 7,4, con un Kinematica Polytron PT 3000 a 15000 r.p.m. durante 30 s. Se centrifugó el homogeneizado a 1000 g durante 10 min a 4 °C y se recogieron los sobrenadantes y se centrifugaron de nuevo a 48000 g durante 15 min a 4 °C. Se resuspendió el sedimento en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incubó a 37 °C durante 30 min, y se centrifugó a 48000 g durante 20 min a 4 °C. Después de esto, se resuspendió el sedimento en tampón Tris-HCl recién preparado (50 mM, pH 7,4) y se almacenó en hielo hasta su uso.

El radioligando usado fue [3 H]-(+)-pentazocina a 5,0 nM y el volumen final fue de 200 μ l. Se inició la incubación con la adición de 100 μ l de membrana a una concentración tisular final de aproximadamente 5 mg de peso neto de tejido/ml y el tiempo de incubación fue de 150 m a 37 °C. Después de la incubación, se recogieron las membranas sobre placas de filtro de fibra de vidrio pretratadas (MultiScreen-FC, Millipore), con polietilenimina al 0,1 %. Se lavaron los filtros dos veces con 200 μ l de tampón de lavado (50 mM Tris Cl, pH = 7,4) y a continuación se añadieron 25 μ l de cóctel de centelleo líquido Ecoscint H. Se dejó que se fijaran las microplacas durante varias horas y a continuación se cuantificó por

espectrofotometría de centelleo líquido (1450 Microbeta, Wallac). Se determinó la unión no específica con haloperidol 1 µM.

5 Los resultados obtenidos para los ejemplos se muestran en la tabla II.

Tabla II

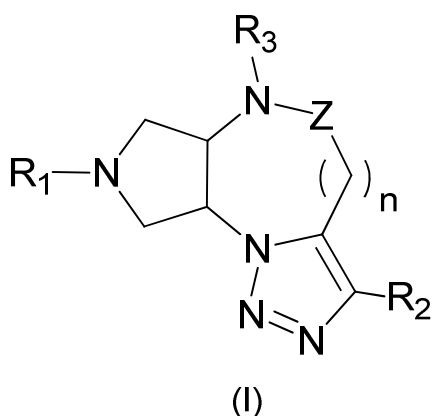
Ej.	K _i [*] (nM)
1	#
2	###
3	##
4	##
5	###
6	###
7	###
8	#
9	#
10	###
11	#
12	#
13	##
14	#
15	#
16	#
17	##
18	##
19	###
20	##
21	###

Ej .	K _i [*] (nM)
22	#
23	###
24	#
25	#
26	##
27	##
28	#
29	#
30	#
31	#
32	#
33	##
34	##
35	#
36	###
37	###

(*) valores de K_i: # K_i<100; ## 100<K_i<500; ### K_i>500

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



5

en la que

R₁ es un H; un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con al
 10 menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃,
 alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C_{1-3a},
 trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un cicloalquilo C₃₋₉
 opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente
 seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃,
 15 haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo
 hidroxilo; un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene
 al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está
 opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente
 seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃,
 20 haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo
 hidroxilo; un arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
 con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno,
 alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃,
 trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un heteroarilo de 5 o 6
 25 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O,
 N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un

sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo ; un -(C(R₄)₂)_m-cicloalquilo C₃₋₉, estando el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un

5 sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un -(C(R₄)₂)_m-heterocicloalquilo, siendo el grupo heterocicloalquilo un anillo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y estando

10 opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un -(C(R₄)₂)_m-arilo, siendo el grupo arilo un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un

15 sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; o un -(C(R₄)₂)_m-heteroarilo, siendo el grupo heteroarilo un anillo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y estando opcionalmente

20 sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;

R₂ es un arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con

25 al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo

30 C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;

R₃ es un H; un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃-alquilo, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; -(C(R₄)₂)_m-cicloalquilo C₃₋₉ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un grupo -SO₂R₅; un grupo -COR₆; un grupo -CO₂R₇; o un -(C(R₄)₂)_m-CONR₈R₉;

R₄ es H o un alquilo C₁₋₆;

R₅, R₆ y R₇ son un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;

R₈ y R₉ independientemente representan un H, un alquilo C₁₋₆; o un -(C(R₄)₂)_m-arilo, siendo el grupo arilo un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, un halógeno, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;

25

Z es CH₂ o C=O y

n es 0 o 1;

m es 0, 1 o 2;

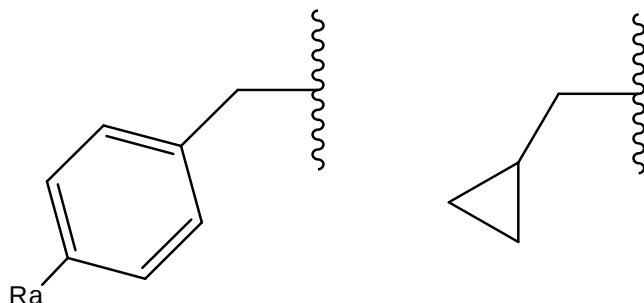
o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

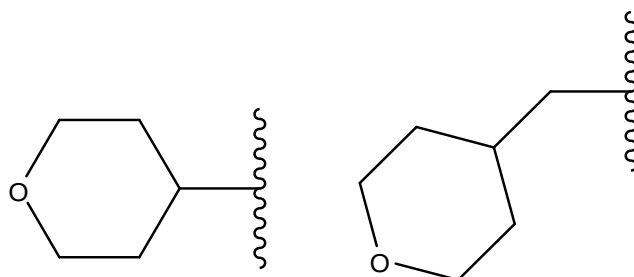
30

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es H; un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un $-(C(R_4)_2)_m$ -cicloalquilo C_{3-9} , estando el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; o un $-(C(R_4)_2)_m$ -arilo, siendo el grupo arilo un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo, en el que R_4 y m son como se definen en la reivindicación 1.

20

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R_1 es H, un alquilo C_{1-6} o un grupo seleccionado de:





en el que R_a representa un hidrógeno, un halógeno, alquilo C_{1-3} , o un trihaloalquilo.

5

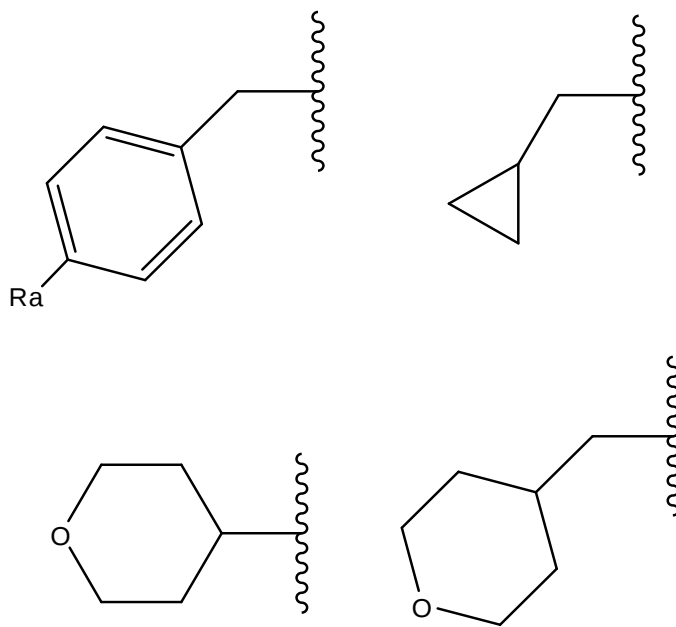
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_2 es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno.

10

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en el que R_3 es un H; un alquilo C_{1-6} ; $-(C(R_4)_2)_m$ -cicloalquilo C_{3-9} ; un grupo $-SO_2R_5$; un grupo $-COR_6$; o un grupo $-CO_2R_7$; en el que R_4 y m son como se definen en la reivindicación 1 y R_5 , R_6 y R_7 son alquilo C_{1-6} .

15

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es H, un alquilo C_{1-6} o un grupo seleccionado de:



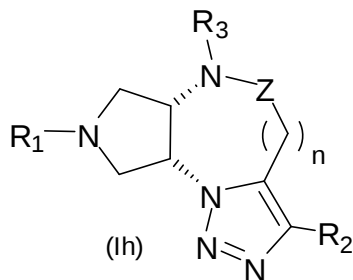
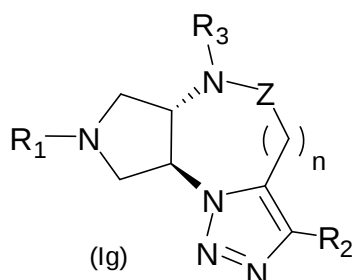
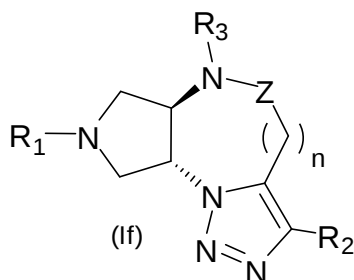
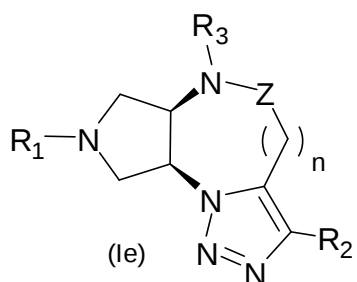
20

en el que R_a representa un hidrógeno, un halógeno, alquilo C_{1-3} , o un trihaloalquilo;

R_2 es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno; y

5 R_3 es H; un alquilo C_{1-6} ; $-(C(R_4)_2)_m$ -cicloalquilo C_{3-9} ; un grupo $-SO_2R_5$; un grupo $-COR_6$; o un grupo $-CO_2R_7$; en el que R_4 y m son como se definen en la reivindicación 1 y R_5 , R_6 y R_7 son alquilo C_{1-6} .

10 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene la siguiente fórmula general:



15

en la que R_1 , R_2 , R_3 , Z y n son como se definen en la reivindicación 1.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
20 seleccionado del grupo que consiste en:

- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrólo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,

- (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona,
- (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-1-((5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-5(5aH)-il)etanona,
- (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona,
- 3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina-5(5aH)-carboxilato de (rac)-(5a,8a-trans)-terc-butilo,
- 7-(4-fluorobencil)-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina-5(5aH)-carboxilato de (rac)-(5a,8a-trans)-terc-butilo,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-(4-fluorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-pentil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,

- (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-5-metil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- (rac)-(5a,8a-cis)-7-pentil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- 10 • (5aS,8aR)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-5-metil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- 15 • clorhidrato de (rac) 1-((5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-5(5aH)-il)propan-1-ona,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans) - 7-(ciclopropilmetil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- 20 • clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans) -3-fenil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans) -7-bencil-5-(metilsulfonil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- 25 • clorhidrato de (5aS,8aS)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,

- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aS,8aS)-7-(4-fluorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-chlorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-fenil-7-(4-(trifluorometil)bencil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-fenil-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-3-(2-fluorofenil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-bencil-3-(2-fluorofenil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(6a,9a-cis)-8-bencil-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina,
- clorhidrato de (rac)-(6a,9a-cis)-8-bencil-3-fenil-6-propil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina,

- clorhidrato de (rac)-(6a,9a-cis)-8-bencil-6-(ciclopropilmetil)-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina,
- 5 • clorhidrato de (rac) 1-((6a,9a-cis)-8-bencil-3-fenil-4,5,7,8,9,9a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(6aH)-il)propan-1-ona,
- clorhidrato de (6aR,9aS)-8-bencil-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrolo[3,4-
- 10 b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina,
- clorhidrato de (6aS,9aR)-8-bencil-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]- diazepina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-cis)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-
- 15 hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona y
- (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-5-metil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona.

20

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso como un medicamento.

10. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9,
 25 para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptores sigma o como ansiolítico o inmunosupresor.

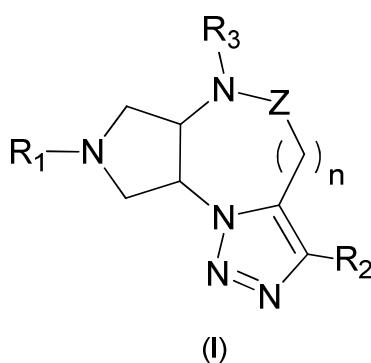
11. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10,
 30 en el que la enfermedad es dolor, en especial dolor

neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

12. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10,
 5 en el que la enfermedad o afección es diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficit de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición,
 10 enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión,
 15 ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias.

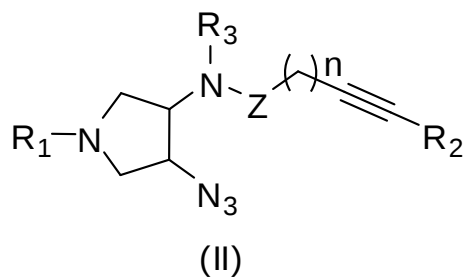
13. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):

20



que comprende la reacción de cicloadición en un disolvente no polar de un compuesto de fórmula general (II):

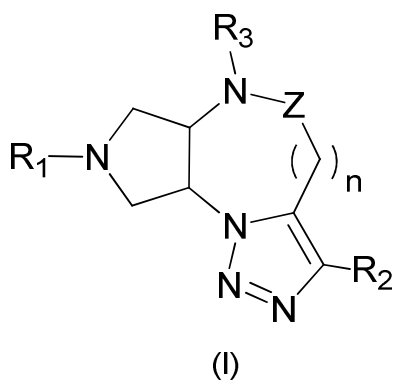
25



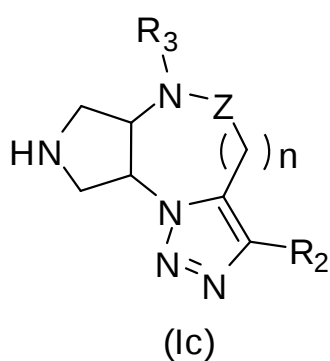
en la que R_1 , R_2 , R_3 , Z y n son como se definen en la reivindicación 1.

5

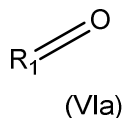
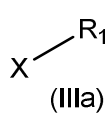
14. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):



10 que comprende la reacción en un disolvente orgánico de un compuesto de fórmula general (Ic):



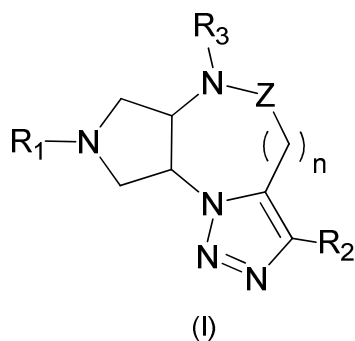
con un compuesto de fórmula general (IIIa) o (VIa):



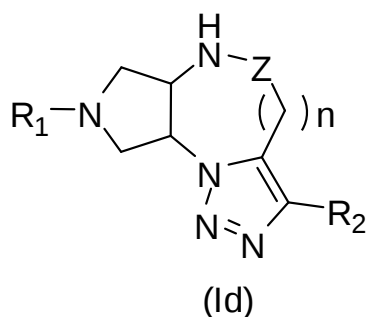
15

en la que R_1 , R_2 , R_3 , Z y n son como se definen en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno o sulfonato.

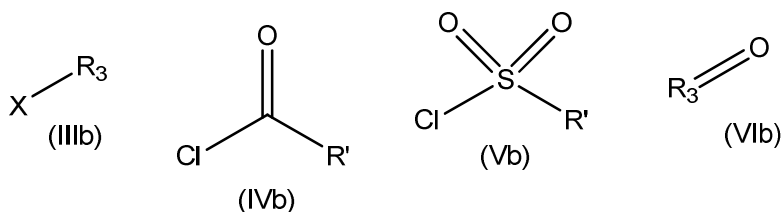
- 5 15. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):



que comprende la reacción en un disolvente orgánico de un
10 compuesto de fórmula general (Id):



con un compuesto de fórmula general (IIIb), (IV), (V) o (VIb):



15 en la que R_1 , R_2 , R_3 , Z y n son como se definen en la reivindicación 1, R' representa R_5 y R_6 como se definen en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno o sulfonato.

16. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal, profármaco, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, aditivo, 5 coadyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN

La presente invención se refiere a nuevos compuestos triazólicos tricíclicos que tienen una gran afinidad por
5 receptores sigma, en especial receptores sigma-1, así como al procedimiento para la preparación de los mismos, a composiciones que los comprenden, y a su uso como medicamentos.